

ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

VOLUMEN 91. NUMERO 4 (2025)
OCTUBRE - DICIEMBRE
ACCESO ABIERTO





VOLUMEN 91. NÚMERO 4 (2025) · OCTUBRE - DICIEMBRE



REVISTA CIENTÍFICA

VOLUMEN 90 · AÑO 2025 · NÚMERO 04
DOI: <https://doi.org/10.53519/analesranf>.
ISSN-L: 1697-4271 E-ISSN: 1697-428X

SUMARIO

EDITORIAL

LOS PREMIOS NOBEL 2025: ENTRE LO BIOLÓGICO Y LO MOLECULAR
ANTONIO GONZÁLEZ BUENO

ARTÍCULOS

CÉLULAS T REGULADORAS (TREG): SU PAPEL EN LA TOLERANCIA INMUNOLÓGICA Y PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS
RAFAEL CORREA-ROCHA

HACIA LA DETECCIÓN TEMPRANA DEL ALZHEIMER: EL POTENCIAL DE LOS BIOSENSORES ELECTROQUÍMICOS
JESSICA SIMBAÑA, MARÍA MORENO Y MARTA SÁNCHEZ

ACEITES ESENCIALES, ALTERNATIVA TERAPÉUTICA ANTE PATÓGENOS ORALES
ANADELA AQUINO Y DAFNE MATA

INFORMACIÓN CIENTÍFICA Y PROMOCIÓN DE MEDICAMENTOS: ORÍGENES Y DESARROLLO HISTÓRICO DE LA VISITA MÉDICA EN ESPAÑA DURANTE LOS SIGLOS XIX Y XX
IGNACIO ROMERO Y RAÚL RODRÍGUEZ NOZAL

DE LAS COLECCIONES PRIVADAS A LA EXHIBICIÓN PÚBLICA: LOS PRIMEROS PASOS DE LOS MUSEOS HISPANOS DE FARMACIA (1923-1951)
ANTONIO GONZÁLEZ BUENO Y ALEJANDRA GÓMEZ MARTÍN

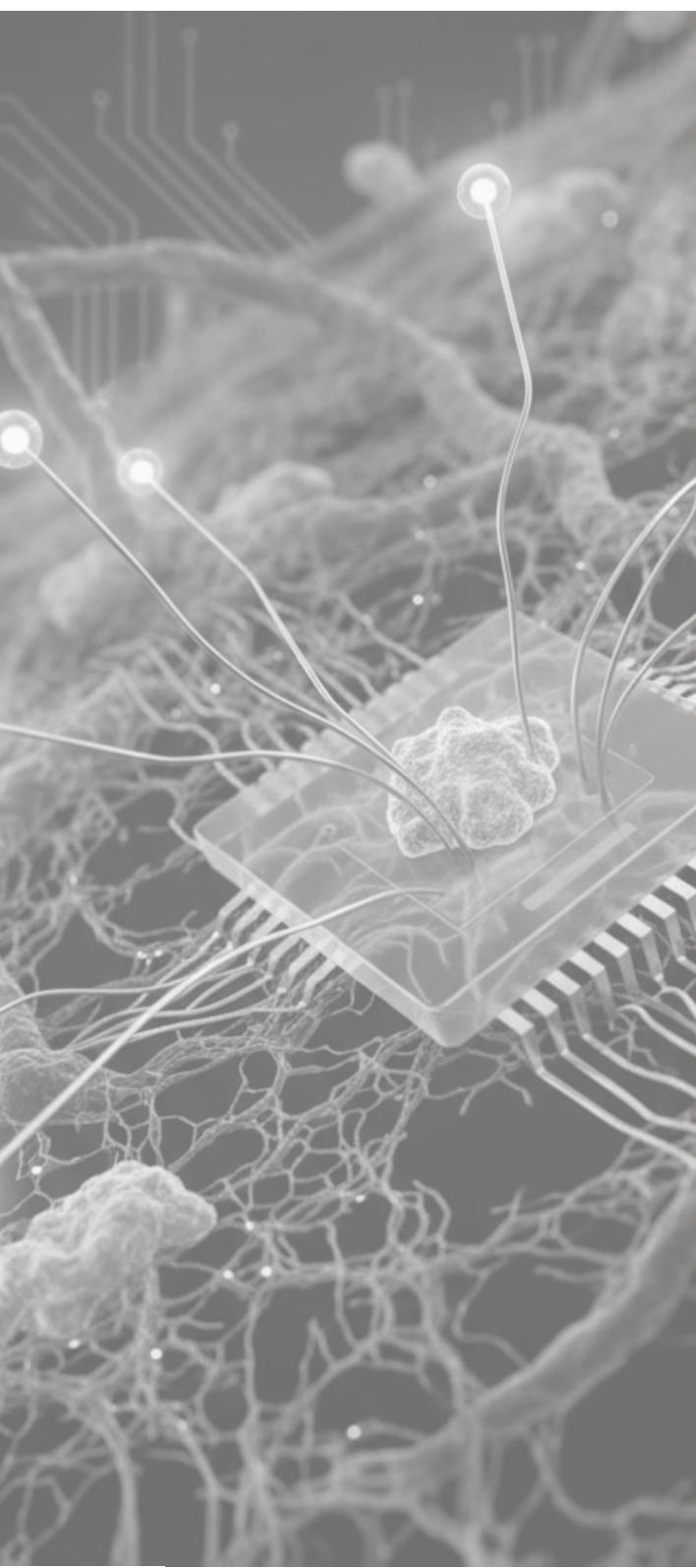
PRACTICAL USE OF ALUMINIUM OXIDE IN CHROMATOGRAPHIC PURIFICATIONS
MARGHERITA MIELE, EISUKE IGNACIO COMAS IWASITA, LAURA CASTOLDI Y VITTORIO PACE

AMPLIANDO EL POTENCIAL ASISTENCIAL DE LAS FARMACIAS COMUNITARIAS: DISPENSACIÓN COLABORATIVA DE MEDICAMENTOS HOSPITALARIOS Y PARTICIPACIÓN EN CAMPAÑAS DE VACUNACIÓN
JORDI DE DALMASES, ANTONIO BLANES, VICTORIA FERNÁNDEZ Y CARLOS FERNÁNDEZ

POR QUÉ ES IMPORTANTE EL SISTEMA DE AUTORREGULACIÓN DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN ESPAÑA: UNA INICIATIVA INNOVADORA Y EJEMPLAR
JOSÉ ZAMARIEGO IZQUIERDO

DESCUBRIMIENTO Y DESARROLLO DE LA TRABECTEDINA
JOSÉ MARÍA FERNANDEZ-SOUZA

DESCRIPCIÓN Y VALORACIÓN DE LA INTEGRACIÓN CLÍNICA DE LA INNOVACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA EN LA UNIÓN EUROPEA Y ESTADOS UNIDOS DURANTE 2025. DATOS, CLAVES Y PERSPECTIVAS
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

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

Simonsen, Ulf. U. Aarhus (Denmark)

Tamargo Menéndez, Juan. UCM

Vallet Regí, María. UCM

Zimmermann, Herbert. U. Frankfurt (Germany)

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, Mª 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 Llano, José. U. Salamanca

Martínez, Jean. U. Montpellier (France)

Medina Jiménez, José M. RANF

Molina Martín, María. UCM

Moro Sánchez, Mª Ángeles. CNIC

Ortega Ortiz de Apodaca, Fidel. U. de Alcalá



ÍNDICE

Editorial: Los Premios Nobel 2025: entre lo biológico y lo molecular.....	317
Antonio González Bueno	
Células T reguladoras (Treg): su papel en la tolerancia inmunológica y perspectivas terapéuticas	312
Rafael Correa-Rocha	
Hacia la detección temprana del Alzheimer: el potencial de los biosensores electroquímicos	331
Jessica Simbaña, María Moreno y Marta Sánchez	
Aceites esenciales, alternativa terapéutica ante patógenos orales	347
Anadela Aquino y Dafne Mata	
Información científica y promoción de medicamentos: orígenes y desarrollo histórico de la visita médica en España durante los siglos XIX y XX	357
Ignacio Romero y Raúl Rodríguez Nozal	
De las colecciones privadas a la exhibición pública: los primeros pasos de los museos hispanos de farmacia (1923-1951)	379
Antonio González Bueno y Alejandra Gómez Martín	
Practical use of aluminium oxide in chromatographic purifications	393
Margherita Miele, Eisuke Ignacio Comas Iwasita, Laura Castoldi y Vittorio Pace	
Ampliando el potencial asistencial de las farmacias comunitarias: dispensación colaborativa de medicamentos hospitalarios y participación en campañas de vacunación	397
Jordi de Dalmases, Antonio Blanes, Victoria Fernández y Carlos Fernández	
Por qué es importante el sistema de autorregulación de la Industria Farmacéutica en España: una iniciativa innovadora y ejemplar	415
José Zamarriego Izquierdo	
Descubrimiento y desarrollo de la trabectedina	423
José María Fernández-Sousa	
Descripción y valoración de la integración clínica de la innovación farmacoterapéutica en la Unión Europea y Estados Unidos durante 2025. Datos, claves y perspectivas	431
Santiago Cuéllar Rodríguez	



EDITORIAL

Los Premios Nobel 2025: entre lo biológico y lo molecular The 2025 Nobel Prizes: between biology and molecular science

Antonio González Bueno

Orcid: <http://orcid.org/0000-0002-1933-4620>



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

ISSN: 1697-4271 E-ISSN: 1697-428X/Derechos Reservados © 2026 Real Academia Nacional de Farmacia.

Este es un artículo de acceso abierto

Desde que, el 14 de diciembre de 1995, el Excmo. Sr. D. Juan Ramón Lacadena Calero ingresara en la Real Academia Nacional de Farmacia eligiendo, para su discurso de entrada, el título de *Historia 'nobelada' de la Genética: concepto y método* (Madrid, 1995) (1), un texto al que el autor ha dotado de un par de actualizaciones (2), (3), esta Real Academia Nacional de Farmacia de España ha prestado una especial atención a la difusión de los logros de quienes han sido galardonados con los premios Nobel en Medicina/Fisiología y Química.

El Dr. Lacadena ha venido organizando, desde 2001, una sesión científica dedicada a glosar, contando con la participación de especialistas en los ámbitos premiados, los trabajos acreedores de tal galardón. En 2023, después de acercar a esta Real Academia los esfuerzos premiados por las instituciones sucesas, decidió pasar de la condición de relator a la de oyente. La Junta de Gobierno de esta Real Academia resolvió no abandonar su estela y celebrar, desde entonces, una reunión científica que lleva el nombre de 'Sesión Juan Ramón Lacadena conmemorativa de los Premios Nobel'.

Este año 2025 las investigaciones premiadas por los Nobel concedidos en las áreas de Química y Medicina/Fisiología subrayan una tendencia clara: la ciencia está explorando los límites entre lo biológico y lo molecular, con implicaciones directas para la salud y la tecnología.

El Nobel de Química reconoció el trabajo del japonés Susumu Kitagawa (n. 1951), el británico Richard Robson (n. 1937) y el jordano-estadounidense Omar Yaghi (n. 1965), sobre materiales con cavidades moleculares capaces de captar partículas gaseosas; unos materiales extraordinarios que pueden contribuir a resolver algunos de los grandes desafíos de la humanidad, como la contaminación o la falta de agua dulce. Llamados MOF (siglas inglesas de *metal-organic frameworks / redes metal-organicas*), forman estructuras porosas con grandes cavidades que les permiten recolectar

agua del aire del desierto, capturar dióxido de carbono del ambiente o almacenar gases tóxicos, usos que hace nada parecían de ciencia ficción. En los MOF, los iones metálicos funcionan como pilares unidos por largas moléculas orgánicas. Juntos se organizan para formar cristales con grandes cavidades, a través de las cuales pueden fluir gases y otros productos químicos. Pueden almacenar enormes cantidades de gas en un volumen minúsculo. Una representación capaz de redefinir el concepto de materia (4).

El Dr. Omar M. Yaghi se refirió a los MOF, en la gala de celebración de los premios, no solo como un logro sino como la capacidad y posibilidad de la curiosidad humana para transformar el mundo. El desarrollo de estas estructuras metalorgánicas (MOF) comenzó con la idea de diseñar materiales con precisión atómica. En la actualidad, son innumerables las estructuras y aplicaciones de estos sistemas, que han pasado de ser promesas a convertirse en herramientas prácticas que están cambiando nuestras vidas.

Y ofreció una bonita metáfora: la fuerza de un MOF proviene de los enlaces entre sus moléculas, así como nuestro futuro depende de los vínculos que construimos entre naciones y generaciones. La ciencia MOF se practica en más de 100 países, inspirando a jóvenes de todo el mundo, especialmente en los países en desarrollo (5).

Gracias a los descubrimientos de los galardonados, los químicos ya han construido decenas de miles de MOF diferentes para múltiples usos: desde administrar fármacos en el cuerpo, manejar gases extremadamente tóxicos, encapsular enzimas que descomponen trazas de antibióticos en el medio ambiente, impulsar una reacción química o conducir electricidad.

Un camino abierto hacia un futuro donde la Química no solo se manifiesta como la ciencia del progreso, sino como la disciplina de la esperanza que permitirá construir un mundo más estable, abundante y justo.



El Nobel de Medicina fue concedido a la investigadora estadounidense Mary Brunkow (n. 1961), a su coterráneo Fred Ramsdell (n. 1960) y al japonés Shimon Sakaguchi (n. 1951) por estudiar cómo el sistema inmunitario evita atacar los propios tejidos, un hallazgo que ha transformado la comprensión de las enfermedades autoinmunes y ha abierto nuevas vías terapéuticas para tratar el cáncer y mejorar los trasplantes de órganos. Sus descubrimientos han dado origen al campo de la tolerancia periférica (6).

El conocimiento que los investigadores han adquirido gracias al descubrimiento de las células T reguladoras y su importancia para la tolerancia inmunitaria periférica ha impulsado el desarrollo de posibles nuevos tratamientos médicos. El mapeo de tumores muestra que estos pueden atraer grandes cantidades de células T reguladoras que los protegen del sistema inmunitario; los investigadores buscan maneras de desmantelar esta barrera de células T reguladoras para que el sistema inmunitario pueda acceder a los tumores. En las enfermedades autoinmunes, buscan promover la formación de más células T reguladoras; en estudios piloto, se administra a los pacientes interleucina-2, una sustancia que facilita el desarrollo de las células T reguladoras y que - quizás- pueda utilizarse para prevenir el rechazo de órganos tras un trasplante.

Otra estrategia que los investigadores están probando para ralentizar un sistema inmunitario hiperactivo consiste en aislar células T reguladoras de un paciente y multiplicarlas en el laboratorio. Estas se devuelven al paciente, quien así tendrá más células T reguladoras en su organismo. En algunos casos modifican las células T, colocando anticuerpos en su superficie, lo que permite enviar estos protectores celulares a un órgano transplantado y protegerlo de ataques del sistema inmunitario.

En el discurso de agradecimiento por la recepción del Nobel, la Dra. Mary Brunkow subrayó cómo en los últimos 20 años, se han desarrollado enfoques innovadores para aprovechar el poder de las células T reguladoras, poco comunes pero poderosas. En el momento

actual se encuentran numerosos ensayos clínicos basados en la actividad de las células Treg, en diversas etapas de desarrollo, destinados al tratamiento de nuestras afecciones más comunes y problemáticas, con un futuro esperanzador (7).

Se cumple así, un año más, el legado testamentario de Alfred Nobel (1833-1896), gestionado por una sociedad privada, la Fundación Nobel, constituida en 1900, quien asumió el control administrativo de los galardones y, siguiendo los deseos de su promotor “constituirá un fondo cuyo interés será distribuido cada año en forma de premios entre aquellos que durante el año precedente hayan realizado el mayor beneficio a la humanidad” (7). La Fundación Nobel no interviene en la concesión de los premios; los premios para la Química son otorgados por la Academia de las Ciencias de Suecia (Kungliga Vetenskapsakademien) y el de Fisiología y/o Medicina por el Karolinska Institutet de Estocolmo. Por expresa decisión de Alfred Nobel: “deseo que, al otorgar estos premios, no se tenga en consideración la nacionalidad de los candidatos, sino que sean los más merecedores los que reciban el premio, sean escandinavos o no” (8). Y así viene sucediendo desde 1901, salvo el triste período bélico de 1940 a 1942.

Las medallas de los Premios Nobel -salvo el de la Paz- comparten, en el reverso, una inscripción latina: *Inventas vitam juvat excolluisse per artes* (Descubierto para ayudar a mejorar los conocimientos) (8). El mismo fin que, aplicado a la farmacia y los medicamentos, persigue la Real Academia Nacional de Farmacia de España.

2. REFERENCIAS

1. Lacadena Calero J.R. Historia ‘nobelada’ de la genética: concepto y método. (Discurso del Excmo. Sr. D. Juan Ramón Lacadena Calero leído ... para su ingreso como académico de número; y contestación del Excmo. Sr. D. Emilio Fernández-Galiano Fernández). Madrid: Real Academia de Farmacia 1995.

2. Lacadena Calero J.R. 2007. *Conmemorando los 100 años del término ‘Genética’ (1995-2005): una historia ‘nobelada’ de la Genética*. León: Universidad de León, Secretariado de Publicaciones 2007.
3. Lacadena Calero J.R. *Historia “nobelada” de la genética (1900-2016): concepto y método: segunda addenda (2016)*. Madrid: Real Academia Nacional de Farmacia 2016.
4. The Nobel Prize. *Nobel Prize in Chemistry 2025*. (Disponible en: <https://www.nobel-prize.org/prizes/chemistry/2025/summary/>) (consulta: 15/12/2025).
5. Yaghi O.M. *Omar M. Yaghi’s speech at the Nobel Prize banquet, 10 December 2025*. (Disponible en: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2025/yaghi/speech/>) (consulta: 15/12/2025).
6. The Nobel Prize. *Nobel Prize in Physiology or Medicine 2025*. (Disponible en: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2025/summary/>) (consulta: 15/12/2025)
7. Brunkow M.E. *Mary E. Brunkow’s speech at the Nobel Prize banquet, 10 December 2025*. (Disponible en: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2025/brunkow/speech/>) (consulta: 15/12/2025).
8. Full text of Alfred Nobel’s will. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach. (Disponible en: <https://www.nobelprize.org/alfred-nobel/full-text-of-alfred-nobels-will-2/>) (consulta: 15/12/2025)
9. Lemmel B. *The Nobel Medals and the Medal for the Prize in Economic Sciences*. (Disponible en: <https://www.nobelprize.org/prizes/about/the-nobel-medals-and-the-medal-for-the-prize-in-economic-sciences/>) (consulta: 15/12/2025)

Si desea citar nuestro artículo:
Los Premios Nobel 2025: entre lo biológico y lo molecular

Antonio I. González Bueno

An Real Acad Farm (Internet).

An. Real Acad. Farm. Vol. 91. nº 4 (2025) · pp. 317-320

DOI:<http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2025.91.04.00>



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Células T reguladoras (Treg): su papel en la tolerancia inmunológica y perspectivas terapéuticas**Regulatory T cells (Tregs): their role in immune tolerance and therapeutic prospects**Rafael Correa-Rocha¹¹Laboratorio de Inmuno-Regulación. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM)

e-mail: rafael.correa@iisgm.com

Recibido el 30 de diciembre de 2025; aceptado el 7 de enero de 2026

Disponible en internet el 30 de enero de 2026

KEYWORDS

Células Treg
Tolerancia
inmunológica
Terapias celulares
Premio Nobel
Medicina

RESUMEN

La tolerancia inmunológica es un proceso esencial que permite al sistema inmune diferenciar entre antígenos propios y externos, evitando respuestas inmunológicas dañinas frente a antígenos inocuos. Las células T reguladoras (Treg), caracterizadas por la expresión del factor de transcripción FOXP3, desempeñan un papel central como reguladores activos de la respuesta inmune, modulando la activación, proliferación y función de células efectoras tanto del sistema inmunológico innato como adaptativo. La investigación sobre las Treg ha transformado la inmunología básica y clínica, revelando su papel clave en enfermedades autoinmunes, inflamación crónica, cáncer y rechazo a trasplantes. El Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2025 ha reconocido los avances fundamentales en la comprensión de la tolerancia inmunológica mediada por Treg concediendo este galardón a tres investigadores cuya contribución fue clave en el descubrimiento de estas células. Esta revisión ofrece un análisis integral de la biología de las Treg, los mecanismos de supresión inmunológica, su papel en la tolerancia, las implicaciones en diferentes patologías y las estrategias terapéuticas emergentes, consolidando un marco conceptual actualizado para la investigación y aplicación clínica de las terapias con células Treg.

ABSTRACT

Immune tolerance is an essential process that enables the immune system to discriminate between self and foreign antigens, thereby preventing harmful immune responses against innocuous antigens. Regulatory T cells (Tregs), characterized by the expression of the transcription factor FOXP3, play a central role as active regulators of the immune response by modulating the activation, proliferation, and function of effector cells of both the innate and adaptive

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

ISSN: 1697-4271 E-ISSN: 1697-428X/Derechos Reservados © 2026 Real Academia Nacional de Farmacia.

Este es un artículo de acceso abierto



PALABRAS CLAVE

Treg cells
Immune tolerance-
Cell therapies
Nobel Prize
Medicine

immune systems. Research on Tregs has transformed basic and clinical immunology, revealing their pivotal role in autoimmune diseases, chronic inflammation, cancer, and transplant rejection. The 2025 Nobel Prize in Physiology or Medicine recognized fundamental advances in the understanding of Treg-mediated immune tolerance by awarding this honor to three investigators whose contributions were key to the discovery of these cells. This review provides a comprehensive analysis of Treg biology, mechanisms of immunosuppression, their role in immune tolerance, implications in diverse pathologies, and emerging therapeutic strategies, thereby consolidating an updated conceptual framework for the research and clinical application of Treg-based therapies.

1. INTRODUCCIÓN

El sistema inmunitario protege al organismo frente a patógenos y células transformadas, manteniendo al mismo tiempo la integridad de los tejidos propios. Este equilibrio requiere la acción de mecanismos reguladores que previenen respuestas inmunitarias excesivas o autoreactivas (1). Tradicionalmente, la investigación inmunológica se centró en el análisis de mecanismos de generación y activación de respuestas inmunitarias destinadas a eliminar patógenos y células cancerosas. Sin embargo, este enfoque tradicional dejaba sin explicación un fenómeno de considerable importancia clínica: ¿por qué el sistema inmunitario, dotado de una capacidad destructiva formidable, no ataca sistemáticamente los tejidos propios del organismo?. La respuesta a esta pregunta fundamental constituye el núcleo del trabajo premiado en 2025 con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2025 de los Profesores Shimon Sakaguchi, Mary E. Brunkow y Fred Ramsdell. Los investigadores galardonados identificaron que el cuerpo humano posee mecanismos sofisticados de regulación inmunitaria que funcionan más allá de los confines del timo, donde tradicionalmente se creía que ocurría toda la tolerancia inmunitaria.

El descubrimiento de las células T reguladoras (Treg) ha transformado la visión sobre el control activo de la respuesta inmune (2, 3, 4, 5). Las Treg son esenciales para mantener la tolerancia y la homeostasis

inmunológica. Su descubrimiento proporcionó una explicación sólida de cómo el sistema inmune puede discriminar entre antígenos propios y extraños sin inducir daño tisular. Este conocimiento ha sido fundamental para entender la fisiopatología de enfermedades autoinmunes, inflamatorias y tumorales, así como para el desarrollo de terapias basadas en la manipulación de Treg (6, 7).

La concesión del Premio Nobel, ha puesto de manifiesto la importancia de los mecanismos de tolerancia inmunológica y el papel de las Treg, especialmente el rol central del factor de transcripción FOXP3 en la diferenciación y función de estas células. Este reconocimiento consolida a las Treg como un elemento clave de la inmunología moderna, al tiempo que constituye un claro impulso para la transferencia de estos hallazgos hacia aplicaciones clínicas innovadoras.

Las terapias celulares con células Treg se han convertido en la gran promesa para el tratamiento de diversas enfermedades mediadas por procesos inflamatorios o por una respuesta indeseada o exacerbada del sistema inmunológico. La inducción de tolerancia empleando la capacidad supresora intrínseca de las células Treg podría establecer un nuevo paradigma en la prevención y tratamiento del rechazo a trasplante, enfermedades autoinmunes, alergias e incluso algunas enfermedades neurodegenerativas (5, 7). Desde el Laboratorio de Inmuno-Regulación del Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM) estamos explorando de forma pionera en el mundo un abordaje innovador que permitiría el uso



alogénico de células Treg mediante una estrategia que permitiría la fabricación de dosis terapéuticas de Treg con alta capacidad supresora y a un coste muy inferior a las terapias celulares habituales (8, 9).

2. DEFINICIÓN Y FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS TREG

Identidad y características generales de las células T reguladoras. Las Treg forman parte del compartimento de linfocitos T CD4 y se caracterizan principalmente por la expresión del receptor para la IL-2 (CD25) y del factor de transcripción FOXP3, indispensable para su desarrollo y función (10). Por tanto, la identificación de las células Treg humanas se realiza en base a su fenotipo CD3+CD4+CD25+Foxp3+. Su relevancia clínica se evidencia en el síndrome IPEX, en el que mutaciones en FOXP3 causan autoinmunidad grave (11). Fenotípicamente las Treg, a diferencia de las células T CD4 convencionales, presentan una baja expresión de CD127, que permite identificar las Treg sin el empleo del marcaje intracelular de Foxp3, aunque su identidad funcional depende de un estado transcripcional y epigenético estable (1).

Otras moléculas importantes expresadas por Treg incluyen CTLA-4, GITR, ICOS y TIGIT, que modulan interacciones con células presentadoras de antígeno y células efectoras (12, 13, 14). Marcadores adicionales como Helios y Neuropilina-1 permiten distinguir entre Treg naturales (tTreg) y periféricas inducidas (pTreg), aunque su uso en humanos sigue siendo objeto de debate (15).

Origen y diferenciación de las Treg. Las Treg se generan mediante dos principales vías: en el timo (tTreg) y en la periferia (pTreg o Treg inducidas). Las tTreg surgen a partir de clones autoreactivos con afinidad intermedia durante la selección tímica, adquiriendo un programa regulador estable mediado por FOXP3 (10). Por otro lado, las pTreg se inducen en tejidos periféricos bajo condiciones tolerogénicas, mediadas por TGF-β, IL-2 y señales de

células presentadoras de antígeno tolerogénicas. Habitualmente se trata de células T CD4+ convencionales que en estas condiciones adquieren un fenotipo supresor mediante la expresión de Foxp3. Las pTreg son cruciales en superficies de contacto con el medio externo, como el intestino y las vías respiratorias, donde desempeñan un papel clave en la tolerancia a antígenos ambientales y microbiota (6, 16). Sin embargo, el fenotipo supresor adquirido por las pTreg es menos estable que el de las tTreg, presentando un mayor grado de metilación del Foxp3. Esto provoca que en ambientes inflamatorios estas pTreg puedan perder sus propiedades inmunosupresoras e incluso adquirir un fenotipo pro-inflamatorio (17).

Mecanismos de supresión inmunológica. Las Treg ejercen su función mediante múltiples mecanismos que actúan de manera sinérgica. La deprivación de IL-2 mediante alta expresión de CD25 limita la proliferación de células T efectoras (18). La expresión de moléculas inhibitorias como CTLA-4 permite la modulación de la activación de células dendríticas (1, 6). La secreción de citocinas supresoras como IL-10, TGF-β e IL-35 regula tanto la inmunidad adaptativa como la innata (6, 7). Adicionalmente, las Treg modifican el microambiente mediante enzimas ectoenzimáticas como CD39 y CD73, generando adenosina antiinflamatoria, y pueden ejercer citotoxicidad directa a través de granzimas, eliminando células efectoras activadas (3, 19).

Tolerancia inmunológica y Treg. Las Treg son esenciales para la tolerancia central y periférica. En el timo, su desarrollo asegura la existencia de un repertorio de células T maduras que incluyen clones con capacidad reguladora, previniendo los procesos autoinmunes (10). En la periferia, las Treg suprimen respuestas frente a antígenos propios que escapan de la selección tímica y frente a antígenos ambientales inocuos (6).

El papel de las Treg en la tolerancia intestinal es ejemplar, ya que modulan la respuesta frente a la microbiota y antígenos dietéticos,

previniendo inflamación crónica y enfermedades autoinmunes intestinales (16).

También se atribuye a las células Treg un papel clave en la tolerancia materno-fetal, y se ha observado un aumento significativo de los valores de Treg durante la gestación, tanto en la madre como en el feto, que favorecería reacciones inmunológicas perjudiciales entre la madre y el feto (20).

3. IMPLICACIONES EN ENFERMEDADES HUMANAS

Alteraciones en el número o función de Treg se asocian a diversas enfermedades autoinmunes y alérgicas. En lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y diabetes tipo 1, se observan defectos funcionales y cuantitativos de Treg que correlacionan con la gravedad de la enfermedad (1, 21, 22). En enfermedades alérgicas, la insuficiencia de Treg contribuye a la expansión de respuestas Th2 patológicas (6). En infecciones, las Treg limitan el daño tisular inducido por inflamación excesiva, aunque su acción excesiva puede favorecer la persistencia de patógenos crónicos (18).

Treg y cáncer. En el microambiente tumoral, las Treg contribuyen a la inmunosupresión local, inhibiendo células T citotóxicas y NK, favoreciendo el escape tumoral (23, 24). La densidad de Treg intratumorales se asocia frecuentemente con mal pronóstico. Intervenciones terapéuticas que buscan bloquear o eliminar Treg tumoralmente activadas, como anticuerpos frente a CTLA-4, han demostrado potenciar la respuesta antitumoral, aunque con riesgo de autoinmunidad sistémica (7, 23).

4. LOS HALLAZGOS MERECEDORES DE UN NOBEL

Descubrimientos Fundamentales de Shimon Sakaguchi. En 1995, Shimon Sakaguchi realizó un descubrimiento revolucionario que reorientó completamente la investigación inmunológica (2). Mediante experimentos rigurosos, Sakaguchi identificó un subconjunto

específico de células T que expresaban dos marcadores de superficie celular distintivos: CD4 (marcador característico de linfocitos T colaboradores) y CD25 (cadena alfa del receptor para interleucina-2) (2). Estos linfocitos con fenotipo CD4+CD25+ constituían una población celular minoritaria pero funcionalmente especializada, distinta de otros linfocitos T colaboradores. El hallazgo más significativo fue la demostración de que la depleción de estas células CD4+CD25+ desencadenaba una cascada de enfermedades inflamatorias y autoinmunes graves en modelos animales. Conversamente, la presencia de estas células mantenía el equilibrio inmunitario homeostático. Este descubrimiento fue revolucionario porque sugería la existencia de un mecanismo regulador activo, no meramente pasivo, en la periferia.

Sakaguchi denominó a estas células como **células T reguladoras** (Treg, por sus siglas en inglés), conceptualizándolas como “guardianes del sistema inmunitario”. Esta metáfora, si bien simplificadora, captura la esencia de su función: vigilar activamente otras células inmunitarias y garantizar que la respuesta inmunitaria se mantenga dentro de parámetros tolerogénicos hacia los tejidos propios.

Caracterización Molecular: El Gen FOXP3 como Regulador Maestro. Poco tiempo después del descubrimiento inicial de Sakaguchi, avances posteriores en investigación genética permitieron identificar el factor de transcripción crítico que controla el desarrollo y la función de las células T reguladoras. **Mary E. Brunkow y Fred Ramsdell** fueron los investigadores responsables de identificar el factor denominado **FOXP3** (Forkhead box P3) (11, 25), y su importancia radica en que actúa como regulador maestro de la identidad y función de las Treg. El gen FOXP3 codifica un factor de transcripción que activa y mantiene la expresión de múltiples genes asociados con la función reguladora. Entre estos genes se incluyen no solo CD25, sino también otras moléculas clave como CTLA-4 (antígeno 4 asociado a



linfocitos T citotóxicos), que actúa como un punto de control inmunitario inhibidor de considerable importancia. Las mutaciones del gen FOXP3 resultan en síndromes graves de desregulación inmunitaria y autoinmunidad severa, fenómeno que fue claramente demostrado en el síndrome denominado IPEX (Immunodysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked), una enfermedad rara causada precisamente por mutaciones en FOXP3 que conducen a la no funcionalidad o ausencia de células T reguladoras.

El trabajo de Mary E. Brunkow y Fred Ramsdell proporcionó validación experimental adicional a través de modelos genéticos complejos y contribuyó significativamente a la comprensión de los mecanismos moleculares específicos mediante los cuales las células T reguladoras ejercen su función inhibitoria sobre la autoinmunidad. Estos investigadores enfatizaron el concepto de **tolerancia inmunitaria periférica**, caracterizada por el hecho de que las Treg operan continuamente en los tejidos periféricos, interaccionando con otras células inmunitarias y modulando sus funciones efectoras. Esta comprensión abrió perspectivas terapéuticas completamente nuevas.

5. POTENCIAL TERAPÉUTICO DE LAS TREG

El interés clínico por las células T reguladoras ha crecido debido a su capacidad de inducir tolerancia inmunológica específica y modular respuestas inflamatorias. Las estrategias terapéuticas se dividen en modulación farmacológica, terapia celular adoptiva y terapias génicas avanzadas.

Terapias con IL-2 a baja dosis. La administración de IL-2 a dosis bajas expande selectivamente Treg funcionales sin activar células T efectoras (26). Ensayos recientes muestran que la IL-2 de baja dosis mejora la función de Treg en lupus, esclerosis múltiple hepatitis autoinmune o diabetes, correlacionando con reducción de inflamación y mejora clínica (27, 28, 29).

Terapia celular adoptiva con Treg. La expansión y transferencia adoptiva de Treg se ha posicionado como la estrategia terapéutica llamada a revolucionar el tratamiento de aquellas enfermedades asociadas a la desregulación inmunológica o a procesos inflamatorios indeseados. Las terapias autólogas con Treg implican aislar Treg del paciente, expandirlas ex vivo para obtener un número suficiente y reintroducirlas para suprimir respuestas autoinmunes (30, 31). En enfermedades autoinmunes se están realizando numerosos ensayos para el tratamiento de diabetes tipo 1, lupus, esclerosis múltiple y artritis reumatoide, donde la terapia con Treg reduce actividad la inflamatoria y preserva la función tisular (7, 21, 30, 32). Estrategias combinadas con IL-2 y moduladores farmacológicos optimizan expansión y persistencia de Treg (28).

También se está empleando la terapia con células Treg para prevenir el rechazo a trasplantes agudo y crónico. Ensayos clínicos en trasplantes renales y cardíacos pediátricos muestran reducción de inmunosupresión farmacológica y menor incidencia de rechazo (8, 33, 34, 35). También se ha empleado con éxito la terapia celular Treg en prevención de enfermedad injerto contra huésped (EICH) (36, 37, 38).

CAR-Treg y Treg modificadas genéticamente. Los CAR-Treg permiten dirigir la supresión inmunológica a tejidos específicos (39, 40, 41). Ensayos preclínicos demuestran tolerancia prolongada y reducción de inflamación crónica sin comprometer la inmunidad sistémica. La edición genética también mejora la estabilidad de FOXP3 frente a señales proinflamatorias.

Combinación con terapias farmacológicas. La combinación de Treg con inmunosupresores, moduladores de citocinas o agentes biológicos mejora eficacia y seguridad (30, 34, 42). Por ejemplo, IL-2 de baja dosis más inhibidores de calcineurina mantiene función de Treg y suprime células efectoras.

Desafíos y limitaciones de las terapias con células Treg. Los mayores desafíos y dificultades a los que se enfrentan las terapias Treg se asocian a que la estrategia empleada en la casi totalidad de los ensayos es un uso autólogo de células Treg obtenidas de la sangre periférica del propio paciente adulto. La expansión de estas Treg *ex vivo* para obtener un número adecuado de células, y la transferencia de las Treg obtenidas al propio paciente (infusión autóloga) ha demostrado ser un abordaje seguro (43). Sin embargo, hasta la fecha los resultados clínicos no han sido del todo alentadores, presentando un bajo/corto efecto terapéutico. Esto parece deberse a la baja calidad de las células Treg infundidas ya que las células Treg más diferenciadas, como es el caso de las provenientes de adultos u obtenidas tras ciclos de expansión *ex vivo* tienen una menor supervivencia, baja estabilidad fenotípica e incluso pueden perder su fenotipo supresor y adquirir un fenotipo pro-inflamatorio (44, 45). Todo ello hace que en muchos casos no se consigan Treg suficientes del paciente para producir una dosis terapéutica, o que la calidad de estas no permita obtener un efecto terapéutico prolongado en el tiempo. Tecnologías emergentes, como la edición genética, CAR-Treg avanzadas y biomarcadores de célula única, se están explorando con el fin de superar estos retos. La comprensión completa de la biología de Treg requiere integrar estudios de heterogeneidad funcional, plasticidad y metabolismo celular. La caracterización mediante secuenciación de célula única y análisis transcriptómico y epigenético permitirá identificar subpoblaciones específicas y mejorar la precisión de terapias Treg. Además, se deberán evaluar riesgos a largo plazo y consideraciones éticas en la manipulación de células reguladoras en humanos.

Contribuciones del grupo en el desarrollo de las terapias Treg

A la luz de estos antecedentes, el objetivo del proyecto que iniciamos en el Laboratorio de Inmuno-Regulación (LIR) del IISGM hace 10

años era desarrollar un enfoque totalmente innovador que permitiera superar estas barreras y conseguir que la inducción de tolerancia inmunológica mediante terapia con Treg se convierta en una realidad.

Para ello, nuestro proyecto presentaba como principal elemento innovador que, por primera vez, hemos empleado una fuente de Treg alternativa a la sangre, ya que la baja cantidad de Treg en circulación es la mayor dificultad a la que se enfrentan los ensayos en curso. A partir del tejido tímico, que es el órgano donde se originan las Treg y que es descartado habitualmente en el transcurso de cirugías cardíacas en niños, obtenemos cantidades masivas y de alta pureza ($>90\%$) de Treg derivadas de tejido tímico (thyTreg), con alta capacidad supresora y aptas para uso terapéutico en humanos (9, 31).

El protocolo desarrollado en nuestro grupo permite obtener hasta 500 millones de thyTreg GMP a partir del timo de un único paciente pediátrico, que contrasta con los $0,5 \times 10^6$ de Treg que podrían obtenerse de su sangre periférica, y tras su expansión *ex vivo*, generar cientos de dosis terapéuticas de células thyTreg. Estas cifras superan con creces el número de células que se infundirán al paciente, y no sólo permitiría realizar el tratamiento sin necesidad de expandir de forma exhaustiva las células, sino que aún habría células suficientes para congelar cientos de dosis que podrían emplearse en re-infusiones futuras en el mismo paciente, o incluso en otro receptor.

Por otro lado, nuestro grupo está investigando el **uso alogénico de las thyTreg** y su potencial uso en la prevención del rechazo a trasplantes en adultos o incluso el tratamiento de enfermedades autoinmunes, o procesos inflamatorios grave. Tenemos datos previos que demuestran que estas thyTreg tienen una baja inmunogenicidad, lo cual permitiría su uso alogénico, y hemos iniciado un ensayo clínico pionero en el mundo para administrar thyTreg alogénicas en pacientes adultos con SDRA ingresados en la UCI. La factibilidad del uso alo-



génico de las Treg constituye una gran incógnita y esperanza en el tratamiento de enfermedades asociadas al sistema inmune, y nuestro grupo ya está trabajando para ver si la terapia alogénica con thyTreg es una alternativa terapéutica para inducir tolerancia inmunológica y evitar el rechazo a trasplantes en cualquier individuo.

6. CONCLUSIONES

Las células T reguladoras (Treg) son fundamentales para la tolerancia inmunológica y la homeostasis. El Nobel de Medicina 2025 otorgado a los descubridores de las células Treg pone de manifiesto su relevancia y su papel central en la regulación periférica del sistema inmune. Las estrategias terapéuticas basadas en expansión, modulación o transferencia adoptiva de Treg ofrecen un enfoque clínico prometedor en enfermedades autoinmunes, inflamatorias, trasplantes y cáncer. La investigación futura deberá centrarse en optimizar la eficacia, seguridad y especificidad de estas intervenciones, consolidando a las Treg como herramienta central de la medicina inmunológica moderna.

Agradecimientos

Los proyectos de investigación mencionados en esta revisión han sido posible gracias al esfuerzo, dedicación e ilusión de los investigadores del Laboratorio de Inmuno-regulación, que ha permitido el desarrollo de la innovadora terapia con células thy Treg y su transferencia a la clínica.

El programa de investigación con Treg de nuestro grupo se ha llevado a cabo gracias principalmente al apoyo de la Fundación Familia Alonso, que de forma completamente altruista han apoyado y financiado nuestra investigación con Treg y su aplicación clínica desde el año 2019. Además, los proyectos de investigación con Treg se han desarrollado gracias a las siguientes ayudas económicas del Instituto de Salud Carlos III (ICI20/00063; ICI24/00008; PI21/00189), del Programa de

Ayudas a la Investigación de la Fundación Mutua Madrileña 2024, y de la “Ayuda SET 2025 a la Investigación en trasplante” concedida por la Sociedad Española de Trasplante.

7. REFERENCIAS

1. Shevach EM. Mechanisms of Foxp3+ T Regulatory Cell-Mediated Suppression. *Immunity*. 2009;30(5):636-45.
2. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *Journal of immunology* (Baltimore, Md : 1950). 1995;155(3):1151-64.
3. Fontenot JD, Rasmussen JP, Gavin MA, Rudensky AY. A function for interleukin 2 in Foxp3-expressing regulatory T cells. *Nature immunology*. 2005;6(11):1142-51.
4. Sakaguchi S, Miyara M, Costantino CM, Hafler DA. FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system. *Nature reviews Immunology*. 2010;10(7):490-500.
5. Bluestone JA, McKenzie BS, Beilke J, Ramsdell F. Opportunities for Treg cell therapy for the treatment of human disease. *Frontiers in immunology*. 2023;14:1166135.
6. Josefowicz SZ, Lu L-F, Rudensky AY. Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function. *Annual review of immunology*. 2012;30(1):531-64.
7. Bluestone JA, Trotta E, Xu D. The therapeutic potential of regulatory T cells for the treatment of autoimmune disease. *Expert opinion on therapeutic targets*. 2015;19(8):1091-103.
8. Bernaldo-de-Quiros E, Camino M, Martinez-Bonet M, Gil-Jaurena JM, Gil N, Hernandez-Florez D, et al. First-in-human therapy with Treg produced from thymic tissue (thyTreg) in a heart transplant infant. *J Exp Med*. 2023;220(12).
9. Bernaldo-de-Quiros E, Cozar B, Lopez-Esteban R, Clemente M, Gil-Jaurena JM, Pardo C, et al. A Novel GMP Protocol to Produce High-Quality Treg Cells From the Pediatric Thymic Tissue to Be Employed as Cellular Therapy. *Frontiers in immunology*. 2022;13:893576.

10. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science*. 2003;299(5609):1057-61.
11. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, Brunkow ME, Ferguson PJ, Whitesell L, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet*. 2001;27(1):20-1.
12. Vignali D, Gürth C-M, Pellegrini S, Sordi V, Sizzano F, Piemonti L, et al. IL-7 Mediated Homeostatic Expansion of Human CD4+CD25+FOXP3+ Regulatory T Cells After Depletion With Anti-CD25 Monoclonal Antibody. *Transplantation*. 2016;100(9):1853-61.
13. Li DY, Xiong XZ. ICOS(+) Tregs: A Functional Subset of Tregs in Immune Diseases. *Frontiers in immunology*. 2020;11:2104.
14. Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P, Yamaguchi T, Miyara M, Fehervari Z, et al. CTLA-4 control over Foxp3+ regulatory T cell function. *Science*. 2008;322(5899):271-5.
15. Josefowicz SZ, Rudensky A. Control of Regulatory T Cell Lineage Commitment and Maintenance. *Immunity*. 2009;30(5):616-25.
16. Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, Suda W, Nagano Y, Nishikawa H, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature*. 2013;500(7461):232-6.
17. Komatsu N, Okamoto K, Sawa S, Nakashima T, Oh-hora M, Kodama T, et al. Pathogenic conversion of Foxp3+ T cells into TH17 cells in autoimmune arthritis. *Nature medicine*. 2014;20(1):62-8.
18. Vignali DA, Collison LW, Workman CJ. How regulatory T cells work. *Nature reviews Immunology*. 2008;8(7):523-32.
19. Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nature immunology*. 2003;4(4):330-6.
20. Correa-Rocha R, Pérez A, Lorente R, Ferrando-Martínez S, Leal M, Gurbido D, et al. Preterm neonates show marked leukopenia and lymphopenia that are associated with increased regulatory T-cell values and diminished IL-7. *Pediatric research*. 2012;71(5):590-7.
21. Bluestone JA, Buckner JH, Fitch M, Gitelman SE, Gupta S, Hellerstein MK, et al. Type 1 diabetes immunotherapy using polyclonal regulatory T cells. *Science translational medicine*. 2015;7(315):315ra189-315ra189.
22. Putnam AL, Brusko TM, Lee MR, Liu W, Szot GL, Ghosh T, et al. Expansion of human regulatory T-cells from patients with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2009;58(3):652-62.
23. Tanaka A, Sakaguchi S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy. *Cell research*. 2017;27(1):109-18.
24. Togashi Y, Shitara K, Nishikawa H. Regulatory T cells in cancer immunosuppression - implications for anticancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(6):356-71.
25. Wildin RS, Ramsdell F, Peake J, Faravelli F, Casanova JL, Buist N, et al. X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy. *Nat Genet*. 2001;27(1):18-20.
26. Koreth J, Matsuoka K, Kim HT, McDonough SM, Bindra B, Alyea EP, 3rd, et al. Interleukin-2 and regulatory T cells in graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 2011;365(22):2055-66.
27. Rosenzwajg M, Lorenzon R, Cacoub P, Pham HP, Pitoiset F, El Soufi K, et al. Immunological and clinical effects of low-dose interleukin-2 across 11 autoimmune diseases in a single, open clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):209-17.
28. Rosenzwajg M, Salet R, Lorenzon R, Tchitchev N, Roux A, Bernard C, et al. Low-dose IL-2 in children with recently diagnosed type 1 diabetes: a Phase I/II randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study. *Diabetologia*. 2020;63(9):1808-21.
29. Collison J. Low-dose IL-2 therapy for autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(1):2.
30. Romano M, Fanelli G, Albany CJ, Giganti G, Lombardi G. Past, Present, and Future of Regulatory T Cell Therapy in Transplantation and Autoimmunity. *Frontiers in immunology*. 2019;10:43.
31. Bernaldo-de-Quiros E, Pion M, Martinez-Bonet M, Correa-Rocha R. A New Generation of Cell Therapies Employing Regulatory T Cells (Treg) to Induce Immune Tolerance in Pediatric Transplantation. *Front Pediatr*. 2022;10:862807.
32. Miyara M, Ito Y, Sakaguchi S. TREG-cell ther-



- pies for autoimmune rheumatic diseases. *Nature reviews Rheumatology*. 2014;10(9):543-51.
33. Romano M, Tung SL, Smyth LA, Lombardi G. Treg therapy in transplantation: a general overview. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2017;30(8):745-53.
34. Sanchez-Fueyo A, Whitehouse G, Grageda N, Cramp ME, Lim TY, Romano M, et al. Applicability, safety, and biological activity of regulatory T cell therapy in liver transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2020;20(4):1125-36.
35. Todo S, Yamashita K, Goto R, Zaitsu M, Nagatsu A, Oura T, et al. A pilot study of operational tolerance with a regulatory T-cell-based cell therapy in living donor liver transplantation. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2016;64(2):632-43.
36. Elias S, Rudensky AY. Therapeutic use of regulatory T cells for graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. 2019;187(1):25-38.
37. Di Ianni M, Falzetti F, Carotti A, Terenzi A, Castellino F, Bonifacio E, et al. Tregs prevent GVHD and promote immune reconstitution in HLA-haploidentical transplantation. *Blood*. 2011;117(14):3921-8.
38. Trzonkowski P, Bienaszewska M, Juścińska J, Dobyszuk A, Krzystyniak A, Marek N, et al. First-in-man clinical results of the treatment of patients with graft versus host disease with human ex vivo expanded CD4+CD25+CD127- T regulatory cells. *Clinical immunology (Orlando, Fla)*. 2009;133(1):22-6.
39. Zhang Q, Lu W, Liang CL, Chen Y, Liu H, Qiu F, et al. Chimeric Antigen Receptor (CAR) Treg: A Promising Approach to Inducing Immunological Tolerance. *Frontiers in immunology*. 2018;9:2359.
40. MacDonald KG, Hoeppli RE, Huang Q, Gillies J, Luciani DS, Orban PC, et al. Alloantigen-specific regulatory T cells generated with a chimeric antigen receptor. *The Journal of clinical investigation*. 2016;126(4):1413-24.
41. Fritsche E, Volk HD, Reinke P, Abou-El-Enein M. Toward an Optimized Process for Clinical Manufacturing of CAR-Treg Cell Therapy. *Trends Biotechnol*. 2020;38(10):1099-112.
42. Furukawa A, Wisel SA, Tang Q. Impact of Immune-Modulatory Drugs on Regulatory T Cell. *Transplantation*. 2016;100(11):2288-300.
43. Sawitzki B, Harden PN, Reinke P, Moreau A, Hutchinson JA, Game DS, et al. Regulatory cell therapy in kidney transplantation (The ONE Study): a harmonised design and analysis of seven non-randomised, single-arm, phase 1/2A trials. *Lancet*. 2020;395(10237):1627-39.
44. Hoffmann P, Boeld TJ, Eder R, Huehn J, Floess S, Wieczorek G, et al. Loss of FOXP3 expression in natural human CD4+CD25+regulatory T cells upon repetitive in vitro stimulation. *European Journal of Immunology*. 2009;39(4):1088-97.
45. Hoffmann P, Eder R, Edinger M. Polyclonal expansion of human CD4(+)CD25(+) regulatory T cells. *Methods in molecular biology (Clifton, NJ)*. 2011;677(Chapter 2):15-30.

Si desea citar nuestro artículo:
Células T reguladoras (Treg): su papel en la tolerancia inmunológica y perspectivas terapéuticas

Rafael Correa-Rocha

An Real Acad Farm (Internet).

An. Real Acad. Farm. Vol. 91. nº 4 (2025) · pp. 321-329

DOI:<http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2025.91.04.01>



ar tÍCULO d e revisióN

Hacia la detección temprana del alzheimer: el potencial de los biosensores electroquímicos

advancing early detection of alzheimer's: the potential of electrochemical biosensors

Jessica Simbaña-Tasintuña, María Moreno-Guzmán, Marta Sánchez-Paniagua

Departamento de Química en Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, Plaza Ramón y Cajal, 28040 Madrid

e-mail: martasan@ucm.es

Recibido el 5 de octubre de 2025; aceptado el 7 de octubre de 2025

Disponible en internet el 30 de octubre de 2025

Palabras Clave

Enfermedad de Alzheimer
Diagnóstico temprano
Biosensor electroquímico
Biomarcadores
Oligómero beta amiloide
Muestras clínicas

resUMeN

La enfermedad de Alzheimer, tipo más común de demencia, es una enfermedad neurodegenerativa multifactorial y biológicamente heterogénea, causada por una degeneración crónica, progresiva e irreversible del sistema nervioso central. El diagnóstico de Alzheimer se realiza mediante una combinación de evaluaciones clínicas, pruebas neuropsicológicas y análisis de imágenes cerebrales y la exclusión de otras posibles causas de los síntomas. Sin embargo, la forma más efectiva de su diagnóstico se realiza *post morten* mediante análisis de biomarcadores en tejido cerebral. Es una enfermedad sin cura, por lo que una detección temprana es clave para intervenir de manera efectiva, ofrecer mejor pronóstico y ralentizar la progresión de los síntomas. En la actualidad una línea de investigación importante se centra en el estudio de biomarcadores biológicos capaces de ofrecer información relevante de la enfermedad, ya que permiten detectar cambios patológicos en etapas tempranas, incluso antes de que se manifiesten síntomas clínicos. Entre los biomarcadores más importantes destacan la proteína beta-amiloide, sus oligómeros y la proteína tau. Los oligómeros de la beta-amiloide han cobrado especial importancia debido a que son formas solubles de la proteína considerados altamente neurotóxicos y que están implicados en los primeros trastornos cognitivos asociados con la enfermedad. El empleo de biosensores electroquímicos como dispositivos analíticos para la detección de oligómeros beta-amiloide es un área de creciente estudio, representando una estrategia prometedora para el diagnóstico temprano y no invasivo de la enfermedad de Alzheimer gracias a sus excelentes propiedades analíticas tales como especificidad, sensibilidad, rapidez, así como posibilidad de miniaturización y automatización.

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

ISSN: 1697-4271 E-ISSN: 1697-428X/Derechos Reservados © 2026 Real Academia Nacional de Farmacia.

Este es un artículo de acceso abierto

Keywords

Alzheimer's disease
Early diagnosis
Electrochemical biosensor
Biomarkers
Amyloid beta oligomer
Clinical samples

abstract

Alzheimer's disease, the most common type of dementia, is a multifactorial and biologically heterogeneous neurodegenerative disease caused by a chronic, progressive and irreversible degeneration of the central nervous system. The diagnosis of Alzheimer's disease is performed by a combination of clinical evaluations, neuropsychological testing and brain imaging analysis, and the exclusion of other possible causes of symptoms. However, the most effective form of diagnosis is made post-mortem by biomarker analysis of brain tissue. There is no cure for Alzheimer's disease and early detection of the disease is key to intervening effectively, offer a better prognosis and slow the progression of symptoms. Currently, an important line of research is focused on the study of biological biomarkers capable of providing valuable information about the disease, enabling the detection of pathological changes at early stages, even before clinical symptoms appear. Some of the most significant biomarkers include beta-amyloid protein, the amyloid- β protein oligomers and tau protein. Soluble amyloid- β protein oligomers have become particularly significant due to their soluble nature, being highly neurotoxic and implicated to the early cognitive impairments associated with the disease. The use of electrochemical biosensors as analytical devices for detecting beta-amyloid oligomers is an emerging field of study, offering a promising strategy for the early and non-invasive diagnosis of Alzheimer's disease due to their excellent analytical properties such as high specificity, sensitivity, rapid response, as well as potential for miniaturization and automation.

1. eNFERMed ad de alZHeiMer

1.1. introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) se encuentra dentro de las enfermedades neurodegenerativas de progresión lenta, siendo considerada la forma más común de demencia en personas mayores de 65 años (1). En 2020, representó entre el 60 y el 70 % de todos los casos de demencia en el mundo, lo que equivale a entre 30 y 35 millones de personas a nivel global, con 6-7 millones de nuevos pacientes por año (2-3). Se espera que estos números aumenten con el tiempo, superando los 66 millones para 2030 y alcanzando casi 100 millones para el año 2050 (4-5), debido al envejecimiento de la población, especialmente en los países desarrollados. La principal causa de EA es la acumulación anormal de proteínas en el cerebro, principalmente la proteína beta amiloide (A β) y la proteína tau hiperfosforilada (p-tau) que da lugar a que se formen placas neuríticas extracelulares y

ovillos neurofibrilares (6) de manera progresiva e irreversible. Este proceso interfiere con la comunicación entre las células cerebrales, lo que resulta en la degeneración neuronal y los síntomas característicos de la enfermedad (7-9). Hoy en día, el diagnóstico de Alzheimer se realiza mediante una combinación de evaluaciones clínicas, pruebas neuropsicológicas y análisis de imágenes cerebrales y la exclusión de otras posibles causas de los síntomas. Además, su diagnóstico definitivo se realiza *post mortem* a través de una biopsia cerebral (10). No existe una cura para la enfermedad de Alzheimer, pero hay tratamientos que pueden ralentizar su progresión y mejorar la calidad de vida del paciente. En general los síntomas son visibles de forma tardía, cuando ya se encuentra comprometido más del 50 % del sistema nervioso central. Por ello, conseguir métodos de diagnóstico que permitan una detección temprana de la enfermedad es clave para intervenir de manera efectiva, ofrecer un mejor pronóstico y ralentizar la progresión de la misma.



1.2. biomarcadores relacionados con la enfermedad de alzheimer

Una de las principales líneas de investigación actuales se enfoca en la detección de biomarcadores proteicos, los cuales brindan información clave sobre la EA. Estos biomarcadores permiten identificar cambios patológicos en fases tempranas, incluso antes de que los síntomas clínicos se hagan evidentes. Entre los biomarcadores más relevantes se encuentran la proteína A β cuya acumulación en cerebro es uno de los sellos distintivos de la enfermedad y la proteína tau que forma ovillos neurofibrilares que reflejan la degeneración neuronal. La proteína A β es un pequeño residuo de 39 a 43 aminoácidos derivados de la proteína precursora de amiloide ubicada en el cerebro (11), entre estas se destaca los monómeros constituidos por A β_{42} (A β con 42 aminoácidos) y A β_{40} (A β con 40 aminoácidos) (12). Ciertos estudios *in vitro* revelan que la neurotoxicidad se asocia con la producción de fragmentos de proteína A β capaces de agregarse en forma de oligómeros, fibrillas y finalmente convirtiéndose en placas amiloides. Entre estos, los fragmentos de oligómero beta amiloide (A β O), formas solubles de la proteína considerados altamente neurotóxicos (13) cobran especial relevancia como biomarcadores potenciales ya que pueden circular en fluidos biológicos (6). Diversos estudios relacionan niveles anormales de A β O en líquido cefalorraquídeo (LCR), sangre o tejido cerebral con el avance de la enfermedad (14). Además la acumulación de A β O puede detectarse hasta 20 años antes de la aparición de los primeros síntomas (15). Estos oligómeros proteicos interfieren con la función sináptica e inducen estrés oxidativo causante del daño celular y muerte neuronal. También se cree que los A β O desencadenan la fosforilación de los microtúbulos, lo que impide la transmisión de señales entre las

neuronas y, finalmente, induce daño neuronal. Por lo tanto, A β O han sido reconocidos como biomarcadores moleculares objetivos terapéuticos para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer.

1.3. técnicas analíticas para el diagnóstico de la enfermedad de alzheimer

El diagnóstico de EA se apoya en diversas técnicas analíticas que permiten detectar cambios patológicos en el cerebro y realizar una evaluación precisa de la condición del paciente. La resonancia magnética permite observar la atrofia cerebral y la tomografía por emisión de positrones permite visualizar la acumulación de placas de beta-amiloide y ovillos de tau en el cerebro, características fundamentales de la enfermedad. Centrándonos en el análisis de biomarcadores proteicos en fluidos biológicos, se han aplicado diferentes técnicas analíticas tales como microscopía de fluorescencia (16), electroquimioluminiscencia (17), ensayos de inmunoadsorción ligado a enzimas (18-19) y espectroscopía Raman (20), entre otras. Sin embargo, estos métodos en general son altamente complejos y costosos, consumen mucho tiempo y requieren instrumentación sofisticada. Por estas razones, la búsqueda de técnicas más avanzadas para mejorar la sensibilidad, selectividad y simplicidad del método han sido exploradas siendo los biosensores métodos alternativos efectivos gracias a sus propiedades analíticas tales como técnica no invasiva, de bajo costo, altamente sensible con posibilidad de automatización y miniaturización (21). Estas técnicas analíticas, utilizadas en conjunto, permiten un diagnóstico más preciso y temprano de la enfermedad usando muestras poco invasivas como el plasma, lo que es fundamental para implementar estrategias terapéuticas oportunas y así mejorar la calidad de vida de los pacientes.

2. biosensores electroQUíMICos: UN eNFOQUE diaGNÓstico iNNovador de la eNFERMedad de alZHeiMer

2.1. introducción

Los biosensores son dispositivos analíticos formados por un elemento de reconocimiento biológico unido a un transductor fisicoquímico que produce una señal biológica como consecuencia de la interacción específica de la diana de interés (analito) al bioreceptor, y convirtiéndola en una señal analítica proporcional a la concentración de analito (22). Los biosensores pueden clasificarse de múltiples formas en función del tipo de elemento de reconocimiento biológico, sistema de transducción, mecanismo de interacción, entre otras. Según el tipo de transductor utilizado pueden clasificarse como transductores electroquímicos, ópticos, piezoelectrónicos y térmicos, que convierten una señal biológica en una señal medible de acuerdo con el principio físico que emplea.

En los biosensores electroquímicos el elemento de reconocimiento biológico y el elemento de transducción deben estar en contacto directo para producir una señal eléctrica (23). En la actualidad se están diseñando y desarrollando biosensores electroquímicos como métodos analíticos para la detección y cuantificación de biomarcadores relevantes en EA, por las ventajas exclusivas que ofrecen frente a otros biosensores como son su alta sensibilidad, especificidad, bajas interferencias, simplicidad, bajo costo, facilidad de integración en sistemas portátiles o capacidad de trabajar con líquidos opacos, como puede ser la sangre. Por tanto, son dispositivos analíticos con gran potencial en el campo clínico, capaces de detectar biomarcadores proteicos a bajas concentraciones y en muestras complejas, permitiendo un diagnóstico de la enfermedad precoz antes de la aparición de los síntomas.

2.2. Generalidades en el desarrollo de biosensores electroquímicos para la detección de oligómeros de la proteína beta-amiloide

Como se ha comentado anteriormente, los biosensores electroquímicos irrumpen como herramientas analíticas altamente prometedoras para el diagnóstico temprano de la EA, gracias a su capacidad para detectar biomarcadores proteicos propios de la enfermedad. En particular, se han diseñado y desarrollado diversos biosensores electroquímicos enfocados en la detección de oligómeros de la proteína beta-amiloide, biomarcador neurotóxico y soluble, que circula en fluidos biológicos y desempeña un papel crucial en la progresión de la enfermedad.

En la literatura se han descrito biosensores electroquímicos mediante el uso de diferentes elementos de bioreconocimiento del ABO, siendo los más utilizados los aptámeros y la proteína priónica celular (PrPc). El gen PRNP se ha revelado como un gen asociado a una mayor susceptibilidad a la enfermedad de Alzheimer (24). La PrPc, codificada por el gen PRNP, se encuentra de forma abundante en el sistema nervioso central. Por un lado, hay estudios que atribuyen a PrPc un papel neuroprotector por modulación indirecta de la síntesis de Aβ pero por otro lado se conoce como un receptor de los oligómeros beta amiloide por lo que diversos estudios han evidenciado que la interacción PrPc- ABO parece ser crítica para la toxicidad neuronal (25). En cuanto a los aptámeros, son secuencias sencillas de ADN o ARN capaces de unirse a su diana con gran afinidad (26). A los aptámeros, se los conoce como anticuerpos químicos debido a que son similares a estos, monoclonales y capaces de reconocer a抗ígenos; además presentan diversas ventajas, entre ellas destaca su menor tamaño que los anticuerpos, su síntesis química menos costosa y con menos variabilidad y facilidad de modificación sin pérdida de actividad (27).



Considerando estas ventajas, los aptámeros se han utilizado satisfactoriamente como bioreceptores de ABO.

El sistema de inmovilización de la biomolécula es fundamental en el desarrollo de biosensores, ya que influye en la estabilidad, la eficiencia y la sensibilidad del dispositivo analítico. En este sentido, en el diseño de estos biosensores se han utilizado distintas estrategias, como pueden ser: matrices poliméricas por su alta estabilidad y facilidad de fabricación; gran variedad de nanomateriales, como nanopartículas de oro, plata, grafeno o nanotubos de carbono, que presentan ventajas interesantes como su gran área superficial permitiendo una alta densidad de inmovilización de moléculas biológicas y la mejora de la conductividad eléctrica facilitando la transferencia de electrones.

En la etapa de detección electroquímica, se pueden distinguir dispositivos analíticos con o sin etapa de marcaje. La principal diferencia entre estos radica en la forma en que se realiza la medición y el tipo de interacción que se utiliza para detectar el analito. En los biosensores sin marcaje, la señal electroquímica se genera directamente a partir de la interacción analito-receptor biológico mientras que en los biosensores con marcaje se detecta la presencia de analito a través de una señal eléctrica que se genera tras un proceso de marcaje, generalmente enzimático. Los biosensores sin etapa de marcaje presentan claras ventajas como son la reducción de las etapas de ensayo, así como de reactivos utilizados, lo que simplifica el proceso, disminuye tiempo de análisis y coste del dispositivo analítico. Además, poseen menor riesgo de interferencias mejorando la precisión y fiabilidad de los resultados, y mayor estabilidad a largo plazo. Considerando lo anteriormente relacionado, la revisión bibliográfica se centrará en biosensores electroquímicos libres de marcaje.

La técnica electroquímica más utilizada en los biosensores desarrollados ha sido la Espectroscopia de Impedancia Electroquímica,

ESI. La técnica ESI analiza las propiedades eléctricas de diferentes materiales dentro de una celda electroquímica, traduciendo cambios en las propiedades interfaciales entre el electrodo y el electrolito, tras la modificación de la superficie electródica, en una señal eléctrica. Por tanto, el uso de esta técnica electroquímica permite el diseño de biosensores libres de marcaje, estudiándose la interacción analito-elemento de biorreconocimiento mediante cambios en el parámetro de resistencia a la transferencia de carga (R_{ct}) de una sonda redox (28).

La mayoría de los estudios se han centrado en el análisis de muestras sintéticas, y solo algunos han validado el método analítico con muestras reales de pacientes con enfermedad de Alzheimer o sospecha de la misma. Sin embargo, el análisis en muestras reales es crucial, ya que permite verificar la precisión y aplicabilidad del método analítico en condiciones clínicas auténticas, lo que mejora su potencial para un diagnóstico temprano y un manejo más efectivo de la enfermedad.

2.3. Nuevas fronteras en el diagnóstico de la enfermedad de alzheimer: avances en el diseño de biosensores electroquímicos

Los avances en biosensores electroquímicos han permitido el desarrollo de plataformas biosensóricas altamente sensibles y precisas para la detección de oligómeros de beta-amiloide. En este contexto, esta revisión se centrará en investigaciones que abordan el diseño de biosensores electroquímicos libres de marcaje, debido a las ventajas anteriormente mencionadas. Estos biosensores, que utilizan aptámeros o PrPc como elementos de biorreconocimiento, han mostrado propiedades analíticas notables para la detección de ABO tanto en muestras sintéticas como en muestras de pacientes de EA. En la Tabla 1, se presentan los biosensores electroquímicos desarrollados en los últimos 10 años para la detección de ABO, todos libres de marcas, detallando el tipo de técnica

tabla 1.- biosensores electroquímicos libres de marcaje para la detección de aβo en la enfermedad de alzheimer

transductor	técnica electroquímica	elemento de bioreconocimiento	il (Id)	Muestra	tiempo de análisis	ref.
POPA-Au electrodo	EIS	PrPc	10 ⁻³ -10 ³ nM (0.5 pM)	Medio de células de ovario de hámster	20 min	(29)
Adamantina-PrP/Nanocom-puestos de AgNP- Au electrodo	LSV	PrPc	10 ² -200 nM (6 pM)	LCR y sueros enriquecidos (20 µL)	<30 min	(30)
PTAA-PEDOT-AuNPs-Au electrodo	EIS	PrPc	10 ⁻⁸ -10 ⁴ nM (10 ⁻⁵ pM)	Tejido de ratones (2 mL)	15 min	(31)
AuD-PPy-3-COOH//PrPC-Au electrodo	EIS	PrPc	10 ⁻⁹ -10 nM (1 aM)	LCR artificial y sangre (5 mL)	-	(32)
AuNPs-E-Ppy-3-COOH-Au electrodo	EIS	PrPc	10 ⁻⁹ -10 ³ nM (10 ⁻⁶ pM)	LCR y sangre de ratones (10 mL)	1h	(33)
Electrodo AuS	EIS	PrPc	5 10 ⁻³ -0.2 nM (2 10 ⁻³ nM)	-	-	(34)
MCH Au-rod electrodo	EIS	Aptámero	10 ⁻¹ - 500 nM (30 pM)	LCR artificial	40 min	(35)

aPts (3- amino propil trietoxisilano), aud (dendritas de oro), auNPs (nanopartículas de oro), aus (nano estrellas de oro), CooH (grupo funcional carboxilo), eis (espectroscopía de impedancia electroquímica), idC (electrónico interdigitado capacitativo), il (intervalo lineal), Id (límite de detección), lsv (voltamperometría de barrido lineal), MCH (6,Mercaptohexanol), MM_{Go-*auNPs*} (micromotores tubulares catalíticos de grafeno con nanopartículas de oro), NP (nanopartículas), Pedot (Poli(3,4-etilendioxitofeno)-poli (estireno sulfonato)), PoPa (polytyramine/poly 3-(4-hydroxyphenyl propionic acid), PrPC (proteína priónica celular), Pt (platino), Ptaa (polímero de poli (triarilamina)), rod (nano hilos), sio₂ (dióxido silico), sPcE (electrodo serigrafiado de carbono), ti (titánio).



electroquímica utilizada, las propiedades analíticas más relevantes y el tipo de muestra analizada en cada caso.

Diversos autores han diseñado y desarrollado biosensores electroquímicos libres de marcaje utilizando el péptido sintético compuesto por los residuos 95-110 de PrPc como bioreceptor, para el análisis de oligómeros de beta amiloide en muestras sintéticas. Rushworth y colaboradores en 2014 (29) desarrollaron un biosensor impedimétrico utilizando como transductor electrodos de oro funcionalizados con un copolímero derivado de una mezcla de tiramina y su análogo ácido carboxílico, el ácido 3-(4-hidroxifenil) propiónico (POPA). La unión de PrPc se llevó a cabo mediante la interacción de alta afinidad biotina/neutravidina. Para ello, después de una electropolimerización sobre la superficie electródica, se produjo una incubación con electrodos recubiertos con éster de N-hidroxisuccinimida-biotina, seguida de una incubación con neutravidina y finalmente con PrPc biotinilado durante 30 minutos. El biosensor desarrollado mostró buena precisión en la detección de ABO y alta especificidad sin respuesta significativa a monómeros ni fibrillas de proteína A β . Además, se obtuvo un bajo límite de detección (0,5 pM). El biosensor se aplicó satisfactoriamente a la detección de oligómero beta amiloide en un modelo celular de ovario de hámster.

Posteriormente, Xing y colaboradores en 2017 desarrollaron un biosensor voltamperométrico mediante la unión del péptido PrPc a un electrodo de oro a través de monocapas autoensambladas (30). El mecanismo de detección de ABO se basó en un proceso de inhibición de ensamblaje de nanopartículas de oro utilizadas como indicadores redox. En concreto, en presencia del péptido PrP inmovilizado en la superficie electródica pero en ausencia de oligómero, se desencadenaba la formación *in situ* de agregados de nanopartículas de plata (AgNP) en la superficie electródica, produciéndose una señal electroquímica bien definida. Sin

embargo, la unión específica ABO-PrP impidió el ensamblaje *in situ* de las AgNP al electrodo dando como resultado una disminución significativa de la señal electroquímica. Con esta metodología se lograron límites de detección de 6 pM y un tiempo de análisis inferior a 30 minutos. En los estudios de especificidad realizados con monómeros, fibrillas, y proteínas interferentes como albúmina sérica bobina, IgG y trombina, se demostró la alta especificidad del dispositivo desarrollado frente a ABO. Al igual que en el primer estudio, el biosensor se validó con muestras artificiales, en este caso de líquido cefalorraquídeo y sueros enriquecidos, obteniéndose un porcentaje de recuperación entre 86% y 109%.

Qin y colaboradores, en 2019 (31) desarrollaron un biosensor libre de marcaje mediante el uso de polímeros como sistema de inmovilización de PrPc. La fabricación del biosensor consistió en la electrodeposición de una capa delgada de poli (3,4-etileno dioxitiofeno) (PEDOT) incrustada con nanopartículas de oro (AuNPs-PEDOT) para obtener alta conductividad y una gran área superficial del sustrato, seguida del depósito electroquímico de poli (ácido tiofeno-3-acético) (PTAA) para la inmovilización del bioreceptor PrPc a través de los grupos NH₂ (Figura 1). El biosensor fabricado mostró una alta estabilidad y un límite de detección extremadamente bajo a nivel fentomolar, con un amplio rango de detección de 10⁻⁸ a 10⁴ nM en la detección de ABO. Su utilidad se demostró midiendo ABO en LCR de ratones contaminados con EA obteniéndose porcentajes de recuperación próximos a 100% (99,1-102%) con una adecuada precisión (CV < 5%).

Un año más tarde, los mismos autores diseñaron otro biosensor también basado en el empleo de matrices poliméricas (32). Se preparó electroquímicamente una dendrita jerárquica de oro (AuD) sobre un sustrato de oro y se electrodepositó ácido polipirrol-3-carboxílico [PPy-3-COOH], dando lugar a un

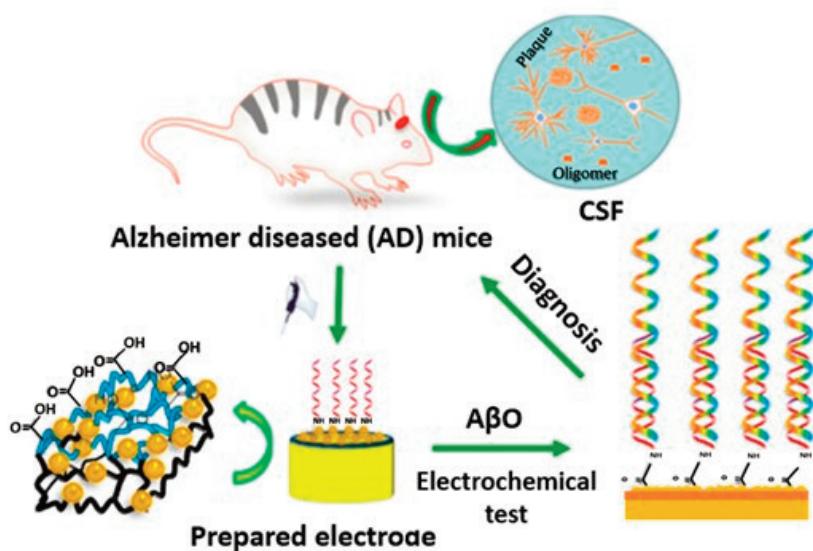


Figura 1. etapas en la preparación de un biosensor basado en auNPs-Pedot-Ptaa-PrPc para la detección de A_βO en lCr de ratones. reproducido con autorización de (31). Copyright (2019) american Chemical society.

sistema de alta conductividad y gran área superficial. Se utilizó PrPc como bioreceptor como en los artículos previos, pero en este caso se llevó a cabo la inmovilización de PrPc mediante la formación de enlaces amida para conseguir una mayor estabilidad. La respuesta de impedancia del biosensor dendrítico PPy-3-COOH/PrPC mostró una relación proporcional al aumento de la concentración de A_βO desde 10^{-9} hasta 10 nM con un límite de detección de 1 aM. El biosensor fue estable durante un mes y se demostró la selectividad del biosensor frente a otras biomoléculas. Se llevó a cabo el análisis de muestras cerebrales y LCR en ratones portadores de Alzheimer y en muestras de sangre artificiales, obteniéndose recuperaciones entre 99,5 % y 101 %.

Un estudio más reciente, desarrollado por Zhao y colaboradores en 2022 (33) se basó en un método impedimétrico para la determinación del A_βO en muestras de ratones. Utilizaron como sistema de inmovilización una capa conductora 3D con nanopartículas de oro (AuNPs) incrustadas en diferentes polímeros conductores (Figura 2). Estos polímeros por un lado actuaban como estabilizadores para la correcta dispersión de nanopartículas de oro y además servían de

enlace para la inmovilización de PrPc mediante la formación de enlaces amida. Compararon las propiedades analíticas de biosensores con diversos polímeros Ppy-3-COOH (polietileno (ácido tiofeno-3-acético)), poli (ácido pirrol-2-carboxílico) y poli (ácido pirrol-3-carboxílico), obteniéndose un amplio intervalo de estudio (10^{-9} a 10^3 nM) con el biosensor PrPc/AuNPs-E-Ppy-3-COOH (Figura 2). Se obtuvo alta selectividad en la detección de A_βO frente a monómeros y fibrillas, así como una buena estabilidad (30 días conservado a 4 °C). Además, se utilizó satisfactoriamente en el análisis de muestras de líquido cefalorraquídeo y sangre de ratones.

Wang y colaboradores (34) desarrollaron un biosensor electroquímico basado en nano estrellas de oro (AuS) funcionalizadas con una sonda peptídica PrPc, para la detección de A_βO mediante EIS. Se obtuvieron cambios significativos en la impedancia al unirse A_βO a la superficie PrPc-AuS, proporcionando información cuantitativa sobre el biomarcador, llegando a un límite de detección de 2 pM. En las pruebas de especificidad no hubo interferencias significativas de monómeros o fibrillas de A_β.

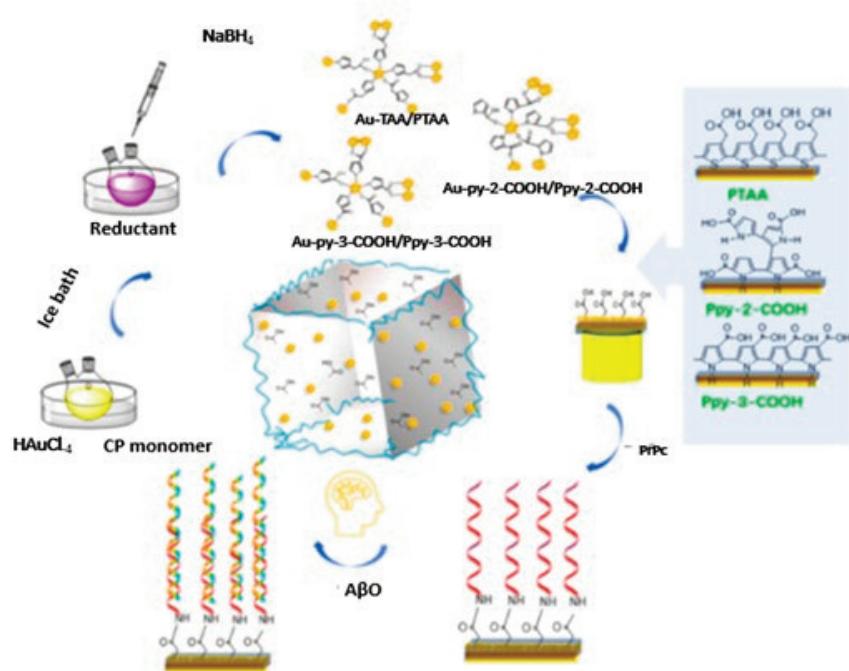


Figura 2. etapas en el diseño de un biosensor electroquímico basado en auNPs incrustadas en diferentes matrices poliméricas conductoras para la detección de A_βO en LCR y sangre de ratones. Reproducido con autorización de (33). CC by-NC-Nd license.

Aunque se destaca la sencillez de fabricación de la plataforma biosensórica el dispositivo analítico no se validó en muestras sintéticas.

Otros autores, han utilizado las ventajas que ofrecen los aptámeros como elementos de bioreconocimiento. En este sentido, Zhang y colaboradores, en 2019 desarrollaron un biosensor electroquímico basado en medidas de EIS para la detección del A_βO en LCR artificial (35). Como biorreceptor se utilizó un aptámero tiolado específico de A_βO que se autoensambló sobre electrodos modificados con nanohilos de oro (Au-rod) a través de interacciones Au-S consiguiendo una unión estable del aptámero. Posteriormente, se produjo la unión específica del A_βO y se midió la concentración de oligómero tras un tiempo de incubación de 40 minutos. Se obtuvo un límite de detección de 0,03 pM con alta precisión. Para demostrar la aplicabilidad del dispositivo desarrollado, se realizó un estudio de recuperación mediante la contaminación de muestras de LCR artificial enriquecido con cantidades conocidas de A_βO (1 nM, 20 nM y

100 nM) obteniéndose valores de recuperación próximos a 100 %. Se realizaron pruebas de interferencia con diferentes especies de A_β, observándose una alta selectividad del sensor hacia los A_βO, sin cambios significativos hacia los monómeros o fibrillas.

Un aspecto clave en el desarrollo de un método analítico es la validación del mismo mediante muestras reales lo cual constituye un reto complicado. Esto se debe a que este tipo de muestras, como sangre o LCR de pacientes, pueden contener una variedad de interferentes biológicos y matrices complejas que dificultan la obtención de una medida precisa y la interpretación de los resultados. Además, las condiciones *in vivo* son mucho más dinámicas y variables en comparación con los entornos controlados de laboratorio. Por lo tanto, la validación en muestras reales es esencial para demostrar la eficacia y la aplicabilidad del biosensor en situaciones clínicas o de diagnóstico, y es un desafío significativo en el desarrollo de estos dispositivos. Aunque no hay un valor de corte

entre los niveles de ABO entre personas sanas y pacientes con Alzheimer, y los estudios directos sobre los niveles de ABO en muestras reales en las distintas etapas de la EA son limitados, la baja concentración de AB en el LCR y sangre sugiere que los niveles de ABO también serán bajos, especialmente en las primeras etapas de la EA. Según la literatura, se indica que el intervalo de concentración de ABO en sangre y LCR de pacientes con EA se encuentra en el intervalo de 5.5 y 200 pM (34, 36-37). En otros estudios se observaron órdenes de magnitud similares en tejido cerebral (38). Considerando estos niveles, la detección de ABO es particularmente difícil, ya que se encuentra muy por debajo de los límites de detección de muchas técnicas convencionales. En este sentido, un reto es lograr metodologías altamente sensibles que permitan la detección precisa de ABO por lo que diversos autores han desarrollado biosensores electroquímicos no solo logrando límites de detección adecuados para este fin sino aplicando las bioplataformas al análisis de muestras complejas humanas.

En 2023, Sharma y colaboradores, (39) desarrollaron un biosensor electrónico interdigitado capacitativo (IDC) basado en un chip de platino disperso sobre un soporte de titanio y silicio (Pt/Ti-SiO₂), modificado con APTS (3- amino propil trietoxisilano) para mejorar las propiedades de adhesión (Pt/Ti-SiO₂-APTS). La correcta funcionalización de la superficie electródica del chip con el elemento de biorreconocimiento (aptámero o anticuerpo específico de ABO) se realizó mediante microscopía de fuerza atómica (AFM) y microscopía electrónica de barrido (SEM). Los chips ensamblados con aptámero poseían una morfología más homogénea que aquellos ensamblados con anticuerpos cuya morfología era más rugosa e irregular. Para probar la sensibilidad de las dos bioplataformas, IDC-anticuerpo o IDC-aptámero, se midió la capacitancia con concentraciones sucesivas de ABO ($0,1 \times 10^{-5}$ - $1,0 \mu\text{g ml}^{-1}$). Con la inmunoplataforma

IDC-anticuerpo se lograron resultados cuantitativos en tan sólo 3 segundos después de un único paso de incubación. Para IDC-aptámero, se requirieron dos etapas de incubación (APTS-ABO), observándose el cambio a los pocos segundos, y con mayor sensibilidad. Por ello, utilizaron como biomolécula aptámero conjugado con ATPS consiguiendo de esta manera una estructura secundaria del aptámero con alta afinidad al oligómero beta amiloide (ABO). El biosensor IDC-aptámero presentó como características analíticas más relevantes un amplio intervalo lineal de 10^{-8} - $1,0 \mu\text{g mL}^{-1}$ con un bajo límite de detección ($0,1 \text{ fg mL}^{-1}$). Con el fin de evaluar la posibilidad de análisis de muestras reales con el dispositivo desarrollado, se analizaron muestras de plasma de 20 pacientes los cuales previamente habían confirmado ser enfermos de Alzheimer a través de métodos convencionales. Con la bioplataforma IDC-aptámero se observaron diferencias en los valores de capacitancia para personas sanas y pacientes con Alzheimer, pudiendo llevar a cabo un análisis cuantitativo a partir de 5 μL de muestra en un tiempo de detección de 5 a 6 segundos. Los autores lograron desarrollar un chip con una alta selectividad, alta sensibilidad, un procesamiento rápido, bajo costo y buena reutilización para la detección de ABO en muestras de plasma de pacientes con EA. La principal desventaja de este estudio es que la muestra a analizar debe estar altamente diluida lo que podría ser un problema para realizar pruebas *in situ*.

Uno de los estudios más recientes descrito por Gallo-Orive y colaboradores en 2024 (40), desarrollado por la Universidad Complutense de Madrid y la Universidad de Alcalá propone el diseño de una plataforma biosensórica mediante el uso de micromotores tubulares catalíticos (MM). Los MM son objetos a microescala que convierten la energía química o un estímulo externo en propulsión autónoma. El movimiento autónomo de los MM facilita la mezcla eficiente de fluidos



obteniéndose reacciones químicas más rápidas y por lo tanto una detección ultrasensible en poco tiempo. Se sintetizaron MM de grafeno-níquel-platino functionalizados con nanopartículas de oro ($MM_{GO-AuNPs}$). Como elemento de biorreconocimiento se utilizó un aptámero tiolado específico de $A\beta O_{42}$ que se inmovilizó en $MM_{GO-AuNPs}$ por medio de interacciones Au-S. Posteriormente se llevó a cabo una etapa de bloqueo con BSA para asegurar que el $A\beta O_{42}$ solo se uniese al aptámero inmovilizado en la superficie electródica. Para llevar a cabo la medida cuantitativa del analito sólo se requirió un volumen de 5 μL que contenía $A\beta O_{42}$ (patrón o muestra real sin dilución) y peróxido de hidrógeno (2%) como combustible para la propulsión de los MM (Figura 3). Tras 5 min de búsqueda de los MM a la proteína diana, se paraba el movimiento y se realizaba la medida electroquímica sin marcaje mediante voltamperometría de onda cuadrada.

Esta bioplataforma electroquímica presentó excelentes propiedades analíticas como son alta selectividad y precisión ($CV < 8\%$), amplio intervalo lineal (0,5 y 500 $\mu g\ mL^{-1}$) y alta sensibilidad ($LD 0,1\ \mu g\ mL^{-1}$) para la detección de $A\beta O_{42}$, con un tiempo de análisis de 5 minutos y bajo volumen de muestra. Además, el intervalo lineal obtenido con el aptasensor cubre los niveles clínicos, permitiendo la determinación directa de $A\beta O_{42}$ sin dilución,

simplificando el análisis. El biosensor desarrollado se validó satisfactoriamente para la detección de $A\beta O_{42}$ en pacientes sanos y en muestras clínicas complejas de pacientes con EA, tales como LCR, tejido cerebral y plasma, obteniéndose porcentajes de recuperación entre 95 y 102 %. Además, se determinaron los niveles de $A\beta O_{42}$ presentes en muestras reales de pacientes diagnosticados de EA, y los resultados obtenidos usando el aptaensayo electroquímico se compararon con el método estándar utilizado en la fundación CIEN (Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas) en términos cualitativos, obteniéndose resultados similares. La bioplataforma desarrollada muestra alta competitividad frente a la metodología utilizada en la fundación para la determinación de $A\beta O_{42}$, ya que esta última requiere de 5 a 15 μg de proteína y mayor tiempo de análisis (>12h) para proporcionar resultados únicamente cualitativos.

3. Perspectivas Futuras y retos en el desarrollo de biosensores electroquímicos para la detección de la enfermedad de Alzheimer

Los biosensores electroquímicos muestran un gran potencial como dispositivos analíticos para la detección de oligómeros de beta-amiloide como consecuencia de sus

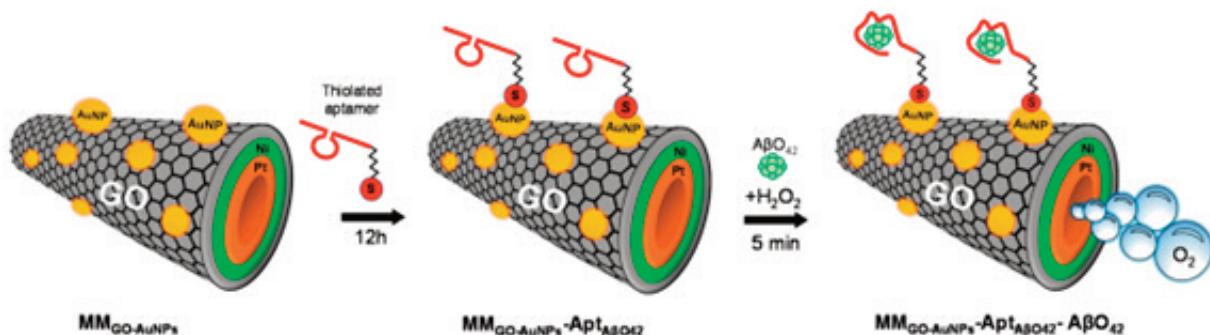


Figura 3.- etapas del desarrollo de una plataforma biosensórica basada en micromotores catalíticos de grafeno con auNPs para la detección de $\alpha\beta O$ en LCr, tejido cerebral y plasma de pacientes con ea. reproducido con autorización de (40). Copyright (2024) american Chemical society. CC-by 4.0 license.

propiedades analíticas tales como alta sensibilidad, especificidad, bajo coste, posibilidad de medidas *in situ*, entre otras. Sin embargo, superar los desafíos relacionados con la validación en muestras reales y su integración en plataformas clínicas sigue siendo crucial para su éxito en el diagnóstico temprano y el seguimiento de la EA. La implementación de esta tecnología en el ámbito del diagnóstico clínico aún está en sus primeras etapas, y deben superarse diversos desafíos. Por un lado, se debe promover una colaboración efectiva con hospitales y entidades interesadas en transferir la tecnología biosensórica y por otro, será necesario que el personal sanitario amplíe su conocimiento sobre esta tecnología y cómo implementarla en su práctica clínica, especialmente en diagnósticos con baja disponibilidad de muestras clínicas donde la posible miniaturización de los biosensores cobra especial relevancia.

Un reto importante es la integración de biosensores electroquímicos con plataformas de diagnóstico clínico en tiempo real y en el punto de atención (POC, por sus siglas en inglés). Esto implica no solo mejorar la sensibilidad y selectividad, sino también garantizar la facilidad de uso, la portabilidad y la capacidad de realizar análisis rápidos y precisos en entornos clínicos o en el hogar.

La validación de los biosensores en muestras reales, como la sangre o el líquido cefalorraquídeo de pacientes con EA, sigue siendo un desafío crítico. Las muestras biológicas humanas son altamente complejas, con diversas matrices que pueden interferir en las medidas. Además, las concentraciones de ABO pueden variar entre individuos y en diferentes estadios de la enfermedad, lo que requiere de metodologías altamente sensibles. Para el diagnóstico temprano y el seguimiento de la progresión de la EA, sería ideal que los biosensores pudieran proporcionar mediciones en tiempo real y en estudios longitudinales. Esto permitiría un monitoreo más efectivo de la progresión de la enfermedad y la respuesta

al tratamiento, lo que representa una necesidad en el campo de la neurociencia clínica.

Otro desafío importante es hacerlos económicamente viables para su producción a gran escala y su implementación en ensayos clínicos masivos. Esto incluye optimizar la fabricación de dispositivos de bajo costo que puedan ser utilizados ampliamente en hospitales y centros de salud.

Si bien el ABO está estrechamente asociado con la enfermedad de Alzheimer, otros trastornos neurodegenerativos, como el Parkinson o las enfermedades priónicas, también pueden implicar la formación de agregados proteicos. Los biosensores electroquímicos que detectan ABO pueden ampliarse para detectar agregados proteicos de otras enfermedades, lo que abriría nuevas aplicaciones para estos dispositivos.

4. CoNClUsioN es

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa incurable, cuyo diagnóstico se basa en el uso de técnicas convencionales, costosas y complejas, como pruebas cognitivas detalladas, análisis de imágenes cerebrales mediante resonancia magnética o tomografía por emisión de positrones, que identifican cambios en el cerebro relacionados con la enfermedad. Sin embargo, el diagnóstico temprano sigue siendo un desafío importante, ya que los síntomas iniciales pueden ser sutiles y confundirse con el envejecimiento normal o trastornos cognitivos leves. Por tanto, el desarrollo de nuevas metodologías analíticas que permitan el diagnóstico de la enfermedad en etapas tempranas es necesario, pudiendo de esta manera intervenir de manera efectiva, ofreciendo un mejor pronóstico y calidad de vida de los pacientes. En este sentido, un campo de estudio es la detección de biomarcadores biológicos que evidencien la enfermedad de Alzheimer en etapas tempranas, antes de que se manifiesten síntomas clínicos.



Los biosensores electroquímicos se presentan como una metodología prometedora gracias a sus excelentes propiedades analíticas tales como especificidad, sensibilidad, rapidez, así como posibilidad de miniaturización y automatización. Hasta el día de hoy, se han desarrollado diversos biosensores electroquímicos libres de marcaje mediante el estudio de diferentes sistemas de inmovilización como nanomateriales y polímeros con la finalidad de mejorar la sensibilidad y especificidad en la detección de ABO, permitiendo la detección de concentraciones bajas de este biomarcador en muestras biológicas. Gracias a su capacidad para proporcionar resultados rápidos y no invasivos, los biosensores están abriendo nuevas posibilidades para el diagnóstico temprano y el estudio de la progresión de la enfermedad, facilitando intervenciones más eficaces.

Se han diseñado y desarrollado diferentes bioensayos electroquímicos para la determinación de oligómeros beta-amiloideos, con resultados favorables para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer permitiendo determinaciones con un bajo límite de detección adecuado para el análisis de muestras clínicas reales, utilizando en algunos casos bajos volúmenes de muestra. Las bioplataformas desarrolladas se utilizaron para el análisis de gran variedad de muestras como tejido cerebral, LCR humano, plasma humano, LCR de ratones, LCR artificial o sueros enriquecidos. Como elementos de bioreconocimiento del oligómero beta-amiloide se han utilizado mayoritariamente aptámeros y proteína pirónica celular. Los diferentes biosensores desarrollados poseen distintos tiempos de ensayo siendo el tiempo mínimo de 5-6 segundos para la determinación de la molécula diana (39) y tiempo máximo de 1 hora (33). Todas las bioplataformas electroquímicas desarrolladas se caracterizaron por ser técnicas no invasivas y con gran posibilidad de realizar análisis *in vivo* e *in situ*, permitiendo el diagnóstico en etapas tempranas y de manera precisa, convirtiéndolas en herramientas futuras para escenarios de rutina clínica, pero sólo en pocos casos los dispositi-

vos han sido validadas con muestras reales de pacientes con Alzheimer (39-40).

5. referencias

1. Tao D, Shui B, Gu Y, Cheng J, Zhang W, Jaffrezic-Renault N, et al. Development of a label-free electrochemical aptasensor for the detection of Tau381 and its preliminary application in AD and non-AD patients' sera. *Biosens.* 2019;9(3):84. doi.org/10.3390/bios9030084.
2. World Health Organization. *Dementia*. 15 March 2023. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.
3. Bomasang-Layno E, Bronshter R. Diagnosis and treatment of Alzheimer's disease: An update. *Dela J Public Health*. 2021;7(4):74-85. doi:10.32481/djph.2021.09.009.
4. Liu L, Chang Y, Yu J, Jiang M, Xia N. Two-in-one polydopamine nanospheres for fluorescent determination of beta-amyloid oligomers and inhibition of beta-amyloid aggregation. *Sens Actuators B Chem*. 2017;251:359-65. doi.org/10.1016/j.snb.2017.05.106.
5. Calabró M, Rinaldi C, Santoro G, Crisafulli C. The biological pathways of Alzheimer disease: A review. *AIMS Neurosci*. 2021;8:86-132. doi:10.3934/Neuroscience.2021005.
6. Jamerlan A, An SSA, Hulme J. Advances in amyloid beta oligomer detection applications in Alzheimer's disease. *TrAC Trends Anal Chem*. 2020;129:115919. doi.org/10.1016/j.trac.2020.115919.
7. Qin J, Park JS, Jo DG, Cho M, Lee Y. Curcumin-based electrochemical sensor of amyloid- β oligomer for the early detection of Alzheimer's disease. *Sens Actuators B Chem*. 2018;273:1593-9. doi.org/10.1016/j.snb.2017.05.106.
8. Lane C, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2018;25(1):59-70. doi:10.1111/ene.13439.
9. Olazarán J, Hoyos-Alonso M, Ser TD, Barral AG, Conde-Sala J, Bermejo-Pareja F, et al. Practical application of brief cognitive tests. *Neurología*. 2016;31(3):183-94. doi:10.1016/j.nrl.2015.07.009.
10. Montero-Calle A, San Segundo-Acosta P, Garranzo-Asensio M, Rábano A, Barderas R.

- The molecular misreading of APP and UBB induces a humoral immune response in Alzheimer's disease patients with diagnostic ability. *Mol Neurobiol.* 2020;57:1009-20. doi.org/10.1007/s12035-019-01809-0.
11. Toledo JB, Xie SX, Trojanowski JQ, Shaw LM. Longitudinal change in CSF Tau and A β biomarkers for up to 48 months in ADNI. *Acta Neuropathol.* 2013;126:659-70. doi.org/10.1007/s00401-013-1151-4.
12. Scarano S, Lisi S, Ravelet C, Peyrin E, Minunni M. Detecting Alzheimer's disease biomarkers: From antibodies to new biomimetic receptors and their application to established and emerging bioanalytical platforms - A critical review. *Anal Chim Acta.* 2016;940:21-37. doi.org/10.1016/j.aca.2016.08.008.
13. Shankar GM, Li S, Mehta TH, Garcia-Munoz A, Shepardson NE, Smith I, et al. Amyloid- β protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nat Med.* 2008;14:837-42. doi.org/10.1038/nm1782.
14. Janeiro MH, Ardanaz CG, Sola-Sevilla N, Dong J, Cortés-Erice M, Solas M, et al. Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer. *Adv Lab Med.* 2021;2(1):39-50. doi.org/10.1515/almed-2020-0109.
15. Frisoni GB, Ritchie C, Carrera E, Nilsson P, Ousset PJ, Luimolinuevo J, et al. Re-aligning scientific and lay narratives of Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2019;18(10):918-9. doi:10.1016/S1474-4422(19)30323-0.
16. Teoh CL, Su D, Sahu S, Yun SW, Drummond E, Cho S, et al. Chemical fluorescent probe for detection of A β oligomers. *J Am Chem Soc.* 2015;137(2):13503-9. doi.org/10.1021/jacs.5b06190.
17. Liu H, Zhou X, Shen Q, Xing D. Paper-based electrochemiluminescence sensor for highly sensitive detection of amyloid- β oligomerization: Toward potential diagnosis of Alzheimer's disease. *Theranostics.* 2018;8(8):2289-99. doi:10.7150/thno.23483.
18. Kim H, Lee S, Choi I. On-chip plasmonic immunoassay based on targeted assembly of gold nanoplasmionic particles. *Analyst.* 2019;144:2820-6. doi.org/10.1039/C8AN02489H.
19. Yang T, O'Malley D, Kanmmert J, Jerecic L, Zieske R, Zetterberg H, et al. A highly sensitive novel immunoassay specifically detects low levels of soluble A β oligomers in human cerebrospinal fluid. *Alzheimers Res Ther.* 2015;7(1):14. doi:10.1186/s13195-015-0100-y.
20. Polykretis P, Banchelli M, D'Andrea C, De Angelis M, Matteini P. Raman spectroscopy techniques for the investigation and diagnosis of Alzheimer's disease. *Front Biosci (Schol Ed).* 2022;14(3):22. doi:10.31083/j.fbs1403022.
21. Shui B, Tao D, Flore A, Cheng J, Zhao Q, Gu Y, et al. Biosensors for Alzheimer's disease biomarker detection: A review. *Biochimie.* 2018;147:13-24. doi:10.1016/j.biochi.2017.12.015.
22. Rumayor VG, Iglesias EG, Galán OR, Cabezas LG. Aplicación de los biosensores en la industria agroalimentaria. *Informe de Vigilancia y Tecnología.* 2005:1-119.
23. Bhalla N, Jolly P, Formisano N, Estrela P. Introduction to biosensors. *Essays Biochem.* 2016;60(1):1-8. doi:10.1042/EBC20150001.
24. Bertram L, Tanzi R. Thirty years of Alzheimer's disease genetics: The implications of systematic meta-analyses. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(10):768-78. doi:10.1038/nrn2494.
25. Fulek M, Hachiya N, Gachowska M, Beszlej JA, Bartoszewska E, Kurpas D, et al. Cellular prion protein and amyloid- β oligomers in Alzheimer's disease—Are there connections? *Int J Mol Sci.* 2025;26:2097. doi.org/10.3390/ijms26052097.
26. Ospina D. Los aptámeros como novedosa herramienta diagnóstica y terapéutica y su potencial uso en parasitología. *Biomedica.* 2020;40(Suppl 1):148-66. doi:10.7705/biomedica.4765.
27. Rozenblum GT, Lopez VG, Vitullo AD, Radizzani M. Aptamers: Current challenges and future prospects. *Expert Opin Drug Discov.* 2016;11(2):127-35. doi.org/10.1517/17460441.2016.1126244.
28. Caicedo-Eraso J, Díaz-Arango F. Electrical impedance spectroscopy applied to quality control in the food industry. *Cienc Tecnol Agropecuaria.* 2020;21:e951.
29. Rushworth JV, Ahmed A, Griffiths HH, Pollock NM, Hooper NM, Millner PA. A label-free electrical impedimetric biosensor for the specific detection of Alzheimer's amyloid-beta



- oligomers. *Biosens Bioelectron.* 2014;56:83-90. doi.org/10.1016/j.bios.2013.12.036.
30. Xing Y, Feng XZ, Zhang L, Hou J, Han GC, Chen Z. A sensitive and selective electrochemical biosensor for the determination of beta-amyloid oligomer by inhibiting the peptide-triggered *in situ* assembly of silver nanoparticles. *Int J Nanomedicine.* 2017;12:3171-9. doi:10.2147/IJN.S132776.
31. Qin J, Cho M, Lee Y. Ultrasensitive detection of amyloid β using cellular prion protein on the highly conductive Au nanoparticles-poly(3,4-ethylene dioxythiophene)-poly(thiophene-3-acetic acid) composite electrode. *Anal Chem.* 2019;91(17):11259-65. doi.org/10.1021/acs.analchem.9b02266.
32. Qin J, Kim S, Cho M, Lee Y. Hierarchical and ultrasensitive amyloid beta oligomer sensor for practical applications. *Chem Eng J.* 2020;401:126055. doi.org/10.1016/j.cej.2020.126055.
33. Zhao C, Wang A, Tang C, Qin J. Electrochemical sensitive detection of amyloid- β oligomer harnessing cellular prion protein on AuNPs embedded poly(pyrrole-3-carboxylic acid) matrix. *Mater Today Adv.* 2022;14:100250. doi.org/10.1016/j.mtadv.2022.100250.
34. Wang P, Chen S, Guan Y, Li Y, Jiamali A. An electrochemical sensing platform based on gold nanostars for the detection of Alzheimer's disease marker A β oligomers (A β o). *Alex Eng J.* 2023;81:1-6. doi:10.1016/j.aej.2023.08.073.
35. Zhang Y, Figueroa-Miranda G, Lyu Z, Zafiu C, Willbold D, Offenhäusser A, Mayer D. Monitoring amyloid- β proteins aggregation based on label-free aptasensor. *Sens Actuators B Chem.* 2019;288:535-42. doi.org/10.1016/j.snb.2019.03.049.
36. Hölttä M, Hansson O, Andreasson U, Hertze J, Minthon L, Näägä K, et al. Evaluating amyloid- β oligomers in cerebrospinal fluid as a biomarker for Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2013;8:e66381.
37. Santos AN, Ewers M, Minthon L, Simm A, Silber R, Blennow K, et al. Amyloid- β oligomers in cerebrospinal fluid are associated with cognitive decline in patients with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2012;29:171-6. doi:10.3233/JAD-2012-111361.
38. Xia W, Yang T, Shankar G, Smith IM, Shen Y, Walsh DM, Selkoe D. A specific enzyme-linked immunosorbent assay for measuring beta-amyloid protein oligomers in human plasma and brain tissue of patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2009;66:190-9. doi:10.1001/archneurol.2008.565.
39. Sharma PK, Kim ES, Mishra S, Ganbold E, Seong RS, Kim YM, et al. Ultrasensitive probeless capacitive biosensor for amyloid beta (A β 1-42) detection in human plasma using interdigitated electrodes. *Biosens Bioelectron.* 2022;212:114365. doi.org/10.1016/j.bios.2022.114365.
40. Gallo-Orive A, Moreno-Guzmán M, Sanchez-Paniagua M, Montero-Calle A, Barderas R, Escarpa A. Gold nanoparticle-decorated catalytic micromotor-based aptassay for rapid electrochemical label-free amyloid- β 42 oligomer determination in clinical samples from Alzheimer's patients. *Anal Chem.* 2024;96:5509-18. doi.org/10.1021/acs.analchem.3c05665.

Si desea citar nuestro artículo:
Hacia la detección temprana del Alzheimer: el potencial de los biosensores electroquímicos
 Jessica Simbaña, María Moreno y Marta Sánchez
 An Real Acad Farm (Internet).
 An. Real Acad. Farm. Vol. 91. nº 4 (2025) · pp. 331-345
 DOI:<http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2025.91.04.02>



ARTÍCULO DE REVISIÓN

**Aceites esenciales, alternativa terapéutica ante patógenos orales
Essential oils as therapeutic alternative for oral pathogens**Anadela Aquino-Guerra¹ y Dafne Mata-Villarroel²¹Odontólogo. Magíster en Biología Oral. Miembro de Unidad de Investigación de Ciencias Morfopatológicas (UNIMPA). Facultad de Odontología. Universidad de Carabobo-Venezuela.ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3269-4994>²Odontólogo. Especialista en Docencia para la Educación Superior. Facultad de Odontología. Universidad de Carabobo-Venezuela. Estudiante de la Maestría Investigación Educativa, Facultad de Ciencias de la Educación. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9550-4284>

e-mail: azaquino@uc.edu.ve

Recibido el 5 de octubre de 2025; aceptado el 7 de octubre de 2025 Disponible en internet el 30 de enero de 2026

PALABRAS CLAVE

Aceites esenciales
Acción antimicrobiana
Caries dental
Enfermedades periodontales

RESUMEN

Las enfermedades bucodentales constituyen un problema de salud pública global que afecta a más de 3.500 millones de personas, siendo la caries dental y la enfermedad periodontal las más prevalentes. Factores como dieta rica en carbohidratos, higiene oral deficiente y tabaquismo incrementan su incidencia. Ante la resistencia bacteriana a tratamientos convencionales, surge el interés por alternativas terapéuticas accesibles y seguras.

El objetivo de esta investigación fue revisar la literatura científica sobre la aplicación de aceites esenciales como agentes antimicrobianos en odontología. Se realizó una revisión documental mediante búsqueda en bases de datos internacionales, seleccionando estudios publicados en los últimos diez años que evaluaran la actividad antimicrobiana de aceites esenciales frente a patógenos orales. Los hallazgos muestran que compuestos como eugenol, timol y carvacrol poseen mecanismos de acción multifactoriales capaces de inhibir el crecimiento bacteriano, modular la expresión génica de virulencia y reducir la formación de biopelículas. Estos resultados respaldan el potencial de los aceites esenciales como coadyuvantes en la prevención y tratamiento de caries y periodontopatías. En conclusión, los aceites esenciales representan una alternativa terapéutica prometedora en odontología; sin embargo, la evidencia clínica aún es limitada. Se requieren ensayos controlados y protocolos estandarizados que evalúen su biocompatibilidad, citotoxicidad y efectos sobre el microbioma oral para consolidar su aplicación en la práctica clínica.

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

ISSN: 1697-4271 E-ISSN: 1697-428X/Derechos Reservados © 2026 Real Academia Nacional de Farmacia.

Este es un artículo de acceso abierto

KEYWORDS

Essential oils
Antimicrobial activity
Dental caries
Periodontal diseases

ABSTRACT

Oral diseases represent a major global public health problem, affecting more than 3.5 billion people worldwide, with dental caries and periodontal disease being the most prevalent conditions. Risk factors such as high-carbohydrate diets, poor oral hygiene, and smoking contribute significantly to their incidence. In light of increasing bacterial resistance to conventional treatments, there is growing interest in accessible and safe therapeutic alternatives. The aim of this study was to review the scientific literature on the application of essential oils as antimicrobial agents in dentistry. A documentary review was conducted through searches in international databases, selecting studies published in the last ten years that evaluated the antimicrobial activity of essential oils against oral pathogens. Findings indicate that compounds such as eugenol, thymol, and carvacrol exhibit multifactorial mechanisms of action, including inhibition of bacterial growth, modulation of virulence gene expression, and reduction of biofilm formation. These results support the potential of essential oils as adjuvants in the prevention and treatment of dental caries and periodontal diseases. In conclusion, essential oils represent a promising therapeutic alternative in dentistry; however, clinical evidence remains limited. Controlled trials and standardized protocols are required to assess their biocompatibility, cytotoxicity, and effects on the oral microbiome in order to consolidate their application in clinical practice.

1. INTRODUCCIÓN

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) las patologías orales más extendidas a nivel mundial son la caries dental y las periodontopatías o enfermedades periodontales; a nivel mundial, se estima que 2 mil millones de personas sufren de caries en los dientes permanentes 520 millones de niños sufren de caries en dientes primarios y que las enfermedades periodontales graves afectan a alrededor de 19% de la población adulta mundial, lo que representa más de mil millones de casos en todo el mundo (1). Al reconocer estas cifras surge un constante interés en encontrar nuevas alternativas terapéuticas, efectivas, poco invasivas, con baja toxicidad y de fácil acceso para la población. Históricamente, desde su origen el ser humano ha tratado de dar explicación y solución a las enfermedades bucales. Tanto la caries dental como las enfermedades periodontales son multifactoriales, teniendo en común la actividad microbiana, en el caso de la caries dental el *streptococcus mutans* se identifica como protagonista (2), mientras que

en las periodontopatías se reportan diversos microorganismos entre ellos, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema Denticola*, *Prevotella intermedia* y *Fusobacterium nucleatum*. (3-5).

Actualmente no existe un tratamiento preventivo y curativo efectivo contra la caries dental y las periodontopatías, dado los múltiples factores que intervienen en el proceso salud-enfermedad de ambas entidades.

Los aceites esenciales se han utilizado durante cientos de años como medicina natural para combatir una variedad de infecciones (6). En el ámbito médico, se ha documentado que los aceites esenciales poseen propiedades antimicrobianas, antioxidantes, antiinflamatorias, analgésicas, antieméticas y quimioprotectoras frente al cáncer. Además, ciertos aceites esenciales han demostrado efectos citotóxicos contra una amplia variedad de microorganismos, incluidos bacterias, virus, hongos y parásitos (7).



La variedad de elementos presentes en estos compuestos es responsable de sus múltiples propiedades. La combinación específica de cada componente otorga beneficios terapéuticos y efectos positivos para la salud. Dentro de los principales grupos se encuentran monoterpenos, diterpenos, sesquiterpenos, aldehídos, cetonas, ésteres, alcoholes, fenoles y óxidos (8).

Se ha informado de un notable potencial terapéutico de compuestos naturales como alternativa en el tratamiento de afecciones bucales gracias a sus propiedades antimicrobianas y antiinflamatorias. En tal sentido el objetivo de esta investigación fue revisar la literatura que destaca la aplicación de aceites esenciales como alternativa terapéutica en las principales enfermedades bucodentales.

1.2. Caries Dental y Enfermedad Periodontal

Se ha descrito a la caries dental y la enfermedad periodontal como las principales enfermedades que afectan la salud bucodental (1). El biofilm o placa dentobacteriana es una de las causas de las principales enfermedades bucodentales, caries dental y enfermedad periodontal, la misma consiste en una masa densa constituida por microorganismos organizados, de forma cocoide, filamentosa o bacilar, embebidos en una matriz intermicrobiana que se acumula sobre las estructuras del diente. Existen factores que influyen en el desarrollo de la biopelícula, entre los cuales se encuentran, la anatomía, posición y estructura dentaria, nutrición bacteriana, hábitos personales de higiene bucal; la dieta, consistencia, la frecuencia, la cantidad consumida y la velocidad de barrido de la cavidad bucal (9,10).

Por lo tanto, la caries dental es una enfermedad multifactorial, azúcar dependiente impulsada por las interacciones dinámicas de microorganismos cariogénicos y comensales del biofilm formado en las superficies dentarias. (11)

El *Streptococcus mutans* un germen gram-positivo, ha sido identificado como el principal patógeno en el inicio y desarrollo de la caries dental (2), posee varios factores de virulencia, uno de los cuales es el mecanismo de adhesión dependiente de sacarosa responsable de la colonización de la superficie dental. Este modo de adhesión contribuye significativamente a la formación de biopelículas cariogénicas (12).

En relación a las enfermedades periodontales los conceptos actuales demuestran que la infección bacteriana es el factor etiológico cardinal, siendo el biofilm, el iniciador de la misma. Estudios basados en la especificidad bacteriana reportan el rol de bacterias como *Porphyromonas gingivalis* y *Actinobacillus actinomycetemcomitans* como los principales agentes causantes de las patologías periodontales (13).

Las periodontopatías pueden clasificarse de una manera generalizada en gingivitis y periodontitis. De acuerdo a la Academia Americana de Periodoncia (AAP) la gingivitis consiste en la inflamación de la encía; mientras que el término periodontitis se refiere a la inflamación de los tejidos periodontales que resulta en pérdida de inserción clínica, pérdida de hueso alveolar, tejidos de sostén de la estructura dentaria (14).

Es evidente que ambas patologías orales, reconocidas como las más comunes en la población mundial están asociadas a la acción de microorganismos por lo que parte de los tratamientos empleados van dirigidos al control de estos patógenos orales.

1. 3. Aceites Esenciales

Los aceites esenciales son compuestos complejos producidos a partir de materias vegetales (flores, capullos, semillas, hojas, ramas, cortezas, hierbas, madera, frutos y raíces). La mayoría de ellos son volátiles y son responsables del aroma de las plantas (15). Se estima que un aceite esencial puede

contener entre 50 a 300 compuestos químicos, dependiendo de la especie, estos componentes denominados fitocompuestos o fitoquímicos pertenecen a los grupos de hidrocarburos terpénicos, alcoholes, aldehídos, cetonas, éteres, ésteres, fenólicos, fenilpropanoides, entre otros (8,16).

Varios de estos fitocompuestos se encuentran en concentraciones elevadas entre 20-70%. Entre los componentes en altas concentraciones se reconocen los terpenos, terpenoides y moléculas con anillo aromático, los cuales exhiben un comportamiento importante en el efecto antimicrobiano y biológico de los aceites esenciales (16) lo que potencia su atractivo terapéutico para las ciencias de la salud. Se reconoce que las características químicas específicas de los aceites esenciales se ven modificadas en función a la zona de cultivo, condiciones ambientales, así como por la parte de la planta tratada (17).

1. 4. Acción Antimicrobiana de los aceites esenciales

De acuerdo a las investigaciones realizadas los terpenos, terpenoides, (monoterpenos y sesquiterpenos) y los fenilpropanoides son los fitocompuestos que le confieren propiedades antimicrobianas y biológico de los aceites esenciales (18).

El mecanismo de acción antimicrobiano de los aceites esenciales es complejo, debido a su naturaleza lipofílica, lo que les permite alterar la membrana celular, incrementar su permeabilidad y afectar la estabilidad estructural. Esto conlleva una pérdida del potencial de membrana, desequilibrio iónico y disminución de las reservas energéticas de la célula, inhibición de la función de los ácidos nucleicos, alteración de procesos metabólicos esenciales, coagulación de componentes citoplásmicos y afectación de la comunicación celular, provocando su colapso. Su eficacia depende de factores como la estructura bacteriana (Gram positiva o negativa), además

de condiciones físicoquímicas como la hidrofobicidad, concentración del compuesto, temperatura y pH (18,19).

1. 5. Actividad Antimicrobiana de los aceites esenciales sobre microorganismos patógenos de la cavidad oral

Los aceites esenciales han sido estudiados por su acción antimicrobiana contra microorganismos patógenos de la cavidad oral (Tabla). Investigaciones han demostrado su capacidad para inhibir el crecimiento bacteriano, reducir la producción de ácido y modular la formación de biopelículas, lo que los posiciona como posibles alternativas a productos químicos en la prevención y tratamiento de enfermedades bucales.

El estudio de Park et al. (20) examinó seis especies de *Thymus*, identificando componentes como linalol, α -terpineol, p-cimeno, timol y carvacrol, que fueron determinantes en la actividad antimicrobiana. Tres de los aceites esenciales evaluados mostraron una inhibición potente sobre *Streptococcus mutans*, modulando la expresión de sus genes de virulencia. Resultados similares fueron obtenidos por Schött et al. (21) quienes observaron que los aceites esenciales de *Thymus* exhibían una notable actividad antibacteriana *in vitro*, además de inhibir el crecimiento bacteriano sobre el esmalte dental en pruebas *in situ*. Por su parte, Sukohar et al. (22) analizaron la capacidad antimicrobiana del aceite esencial de *Syzygium aromaticum L.* contra *Streptococcus mutans*. Se reportó una actividad antimicrobiana significativa, observándose zonas de inhibición que aumentaban proporcionalmente con la concentración aplicada. En esta misma línea de investigación, Gupta y Prakash (23) examinaron los compuestos fenólicos del aceite de clavo, determinando su impacto sobre la microbiota oral implicada en la caries dental. Se identificaron 35 compuestos,



destacando el eugenol (81.6%), seguido de acetato de eugenilo (5.2%) y β -cariofileno (2.3%), observándose que la actividad antimicrobiana era dependiente de la concentración utilizada. En un análisis más amplio, un estudio comparativo de cuatro aceites esenciales canela, clavo, bergamota y naranja reveló que los aceites de clavo, bergamota y naranja presentan un efecto antimicrobiano significativo contra *S. mutans* (24), sugiriendo su posible aplicación en formulaciones naturales para el cuidado bucal. Asimismo, una evaluación de 20 especies de plantas medicinales permitió determinar que el aceite esencial de *Syzygium aromaticum* exhibió la mayor actividad antimicrobiana, con una concentración mínima inhibitoria de 0.05 mg/mL contra *S. mutans* (25). El eugenol, compuesto principal del aceite esencial de *Syzygium aromaticum*, ha demostrado un mecanismo de acción relevante contra *Porphyromonas gingivalis*. Su actividad antibacteriana se relaciona con la permeabilización de la membrana celular, generando contracción celular y lisis, además de bloquear la formación de biopelículas mediante la regulación de genes de virulencia (26).

El aceite esencial de *Origanum vulgare* y *Origanum heracleoticum* fue evaluado por Yuan et al. (27) dado su mecanismo de acción contra *S. mutans*, mostrando inhibición de la biopelícula y redujeron la expresión de genes clave de virulencia. El análisis farmacológico identificó compuestos activos como carvacrol, γ -terpineno y p-cimeno, que pueden interferir con las proteínas de virulencia del patógeno. En pruebas de citotoxicidad no se observaron efectos tóxicos en queratinocitos humanos inmortalizados a 0.1 μ L/mL, lo que refuerza su seguridad en aplicaciones terapéuticas. Por otra parte, también se ha demostrado que el aceite de *Origanum vulgare* presenta una actividad comparable a la de antimicrobianos probados contra *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Se analizó su

composición química, identificando como principales compuestos carvacrol (32.36%), α -terpineol (16.70%), p-cimeno (16.24%) y timol (12.05%), (28). Para patógenos periodontales también se evaluó *in vitro* la actividad antibacteriana del aceite esencial de *Matricaria recutita* en concentraciones del 50% y 75%, frente a *Porphyromonas gingivalis* y *Prevotella intermedia*, comparados con clorhexidina al 0.12%. Los resultados indicaron que no hubo diferencias significativas en la eficacia antibacteriana entre la clorhexidina al 0.12% y el aceite esencial de *Matricaria recutita*, sugiriendo que este último posee un efecto comparable sobre ambos patógenos (29).

Investigaciones sobre el aceite esencial de *Lippia sidoides Cham* han destacado la actividad antimicrobiana atribuida a timol y p-cimeno, compuestos responsables de alteraciones en la membrana citoplasmática de los patógenos periodontales (30). De manera similar, estudios sobre *Hypericum perforatum L.* demostraron una fuerte actividad antimicrobiana, con efecto sinérgico cuando se combinó con clorhexidina o povidona yodada, mejorando su eficacia contra *A. actinomycetemcomitans* y *P. gingivalis* (31).

El aceite esencial de *Cymbopogon citratus* también fue analizado contra *P. gingivalis*, evaluando su efecto inhibitorio en diferentes concentraciones, junto con controles de clorhexidina al 0.12% y suero fisiológico. Los resultados indicaron que el aceite esencial generó halos de inhibición de 14 mm, 12 mm y 10 mm según su concentración, mientras que la clorhexidina alcanzó 17 mm, confirmando la actividad antimicrobiana del aceite esencial frente a *P. gingivalis* (32).

En otra evaluación, el aceite de *Citrus reticulata* presentó actividad bactericida a concentraciones de 100% y 80% mientras que las de 60%, 40% y 20% mostraron actividad bacteriostática contra *Fusobacterium nucleatum* (33).

Estudios sobre *Ficus deltoidea* identificaron sesquiterpenoides (60.9%), con β -cariofileno (36.3%) como compuesto predominante. Aunque se observó una inhibición moderada a fuerte, no se registró actividad sobre biopelículas monoespecíficas (34). Por otro lado, el aceite esencial de *Rosmarinus officinalis* mostró efecto bacteriostático a 1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y bactericida a 1200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ contra *P. gingivalis*, lo que sugiere su utilidad en formulaciones antimicrobianas (35). Asimismo, se analizó la actividad de los aceites esenciales de eucalipto, árbol de té, manzanilla y cúrcuma contra *Porphyromonas gingivalis*, encontrando que todos exhibieron actividad antimicrobiana a una concentración del 100%, con el aceite de eucalipto siendo el más efectivo, seguido por el de árbol de té, manzanilla y cúrcuma (36).

2. ANÁLISIS Y DISERTACIÓN

La literatura revisada permite reconocer que los aceites esenciales constituyen una alternativa terapéutica prometedora frente a patógenos orales, particularmente *Streptococcus mutans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *Fusobacterium nucleatum*. La evidencia *in vitro* e *in situ* demuestra una actividad antimicrobiana significativa, atribuida principalmente a compuestos fenólicos como el eugenol, el carvacrol y el timol, capaces de alterar la membrana celular bacteriana, modular la expresión génica de factores de virulencia y reducir la formación de biopelículas. No obstante, al contrastar los hallazgos, se observa que la mayoría de los estudios se concentran en modelos experimentales simplificados (cultivos planctónicos o biopelículas monoespecíficas), lo cual limita la extrapolación de resultados al microbioma oral complejo, donde coexisten comunidades microbianas multiespecie en interacción con factores del huésped. Esta brecha metodológica constituye una de las principales limitaciones para validar la eficacia clínica de los aceites esenciales.

Asimismo, aunque algunos estudios comparativos muestran que ciertos aceites (ej. *Matricaria recutita*, *Cymbopogon citratus*) poseen una eficacia antimicrobiana similar a la clorhexidina, aún no se dispone de ensayos clínicos controlados y estandarizados que permitan establecer protocolos de uso, dosis seguras y posibles efectos adversos. La ausencia de lineamientos uniformes dificulta la consolidación de la evidencia y su incorporación en guías clínicas de odontología.

Desde una perspectiva terapéutica, los aceites esenciales ofrecen ventajas estratégicas frente a los antimicrobianos convencionales, múltiples mecanismos de acción, lo que reduce la probabilidad de resistencia bacteriana; potencial sinérgico al combinarse con agentes químicos como la clorhexidina o la povidona yodada; aplicabilidad versátil en formulaciones de enjuagues, dentífricos y materiales odontológicos. Sin embargo, también se identifican desafíos críticos: la variabilidad en la composición química según origen botánico y condiciones de cultivo, la falta de estandarización en métodos de extracción y la necesidad de evaluar la citotoxicidad y biocompatibilidad en tejidos orales. En consecuencia, los aceites esenciales no deben considerarse aún como sustitutos de los antimicrobianos convencionales, sino como coadyuvantes potenciales en la prevención y tratamiento de caries dental y periodontopatías. Para avanzar hacia su validación clínica, se requiere de ensayos clínicos multicéntricos con diseños robustos y poblaciones diversas; estudios de farmacocinética y farmacodinámica que determinen biodisponibilidad y seguridad; investigaciones sobre el impacto en el microbioma oral residente, evaluando no solo la inhibición de patógenos sino también la preservación de especies comensales y estandarización de protocolos de extracción y caracterización química, que permitan reproducibilidad y comparabilidad entre estudios.



Tabla: Acción antimicrobiana de aceites esenciales sobre patógenos orales.

Nombre científico	Nombre Común	Tipo de estudio	Microorganismo	Año	Referencia
<i>Thymus vulgaris</i>	Tomillo	<i>in vitro</i>	<i>S. mutans.</i>	(Park et al., 2023).	(20)
<i>Thymus vulgaris</i>	Tomillo	<i>in vitro</i> <i>in situ</i>	<i>S. mutans.</i>	(Schött et al., 2017).	(21)
<i>Syzygium aromaticum</i>	Clavo de olor	<i>in vitro</i>	<i>S. mutans</i> <i>P. gingivalis.</i>	(Sukohar et al., 2022). (Gupta y Prakash 2019). (Alexa et al., 2019). (Besra y Kumar 2018). (Zhang, et al., 2017).	(22) (23) (24) (25) (26)
<i>Origanum vulgare</i>	Orégano	<i>in vitro</i>	<i>S. mutans.</i> <i>A. actinomycetemcomitans.</i>	(Yuan et al., 2023) (Akkaoui et al., 2020)	(27) (28)
<i>Matricaria recutita</i>	Manzanilla	<i>in vitro</i>	<i>P. gingivalis.</i> <i>A. actinomycetemcomitans.</i>	(Mendoza et al., 2023) (Hans et al., 2016)	(29)
<i>Lippia sidoides Cham</i>	Alecrim pimenta	<i>in vitro</i>	<i>P. gingivalis.</i> <i>A. actinomycetemcomitans.</i>	(Gusmão, et al., 2022).	(30)
<i>Hypericum perforatum</i>	Hierba de San Juan,	<i>in vitro</i>	<i>A. actinomycetemcomitans.</i>	(Arpag, et al., 2020)	(31)
<i>Cymbopogon Citratus</i>	Malojillo	<i>in vitro</i>	<i>P. gingivalis.</i>	(Castillo y Ibarra, 2018).	(32)
<i>Citrus reticulata</i>	Mandarina	<i>in vitro</i>	<i>F. nucleatum.</i>	(Pardo et al. 2017).	(33)
<i>Ficus Deltoidea</i>	Higo de muérdago	<i>in vitro</i>	<i>A. actinomycetemcomitans;</i> <i>P. gingivalis</i> <i>F. nucleatum.</i>	(Azizan et al., 2017)	(34)
<i>Rosmarinus officinalis</i>	Romero	<i>in vitro</i>	<i>P. gingivalis.</i>	(Bonilla et al., 2016).	(35)
<i>Eucalyptus</i>	Eucalipto	<i>in vitro</i>	<i>P. gingivalis.</i>	(Hans et al., 2016)	(36)
<i>Melaleuca alternifolia</i>	Árbol de te	<i>in vitro</i>	<i>P. gingivalis.</i>	(Hans et al., 2016)	(36)
<i>Curcuma longa</i>	Cúrcuma	<i>in vitro</i>	<i>P. gingivalis.</i>	(Hans et al., 2016)	(36)

3. CONCLUSIONES

La evidencia disponible confirma el potencial antimicrobiano de los aceites esenciales frente a patógenos orales, tanto de forma individual como en sinergia con agentes convencionales. Sin embargo, la mayoría de los estudios se han realizado en modelos *in vitro* o biopelículas monoespecíficas, lo que limita su extrapolación clínica. Se requiere mayor investigación que evalúe la biocompatibilidad, citotoxicidad y el impacto sobre el microbioma oral en condiciones más cercanas a la realidad clínica. La incorporación de aceites esenciales en enjuagues, dentífricos o materiales odontológicos representa una alternativa prometedora frente a la resistencia bacteriana, pero su validación depende de ensayos clínicos controlados y protocolos estandarizados.

4. REFERENCIAS

1. World Health Organization. Oral health, WHO; 2022. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>
2. Yabuta Y, Sato Y, Miki A, Nagata R, Bito T, Ishihara A, Watanabe F. Lemon myrtle extract inhibits lactate production by *Streptococcus mutans*. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2021 Sep 22;85(10):2185-90. <https://doi.org/10.1093/bbb/zbab147>
3. How KY, Song KP, Chan KG. *Porphyromonas gingivalis*: an overview of periodontopathic pathogen below the gum line. *Front Microbiol*. 2016 Feb 9;7:53. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.0005>.
4. Yee M, Kim S, Sethi P, Düzgüneş N, Konopka K. *Porphyromonas gingivalis* stimulates IL-6 and IL-8 secretion in GMSM-K, HSC-3 and H413 oral epithelial cells. *Anaerobe*. 2014 Aug;28:62-7. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2014.05.011>
5. Herbert BA, Novince CM, Kirkwood KL. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, a potent immunoregulator of the periodontal host defense system and alveolar bone homeostasis. *Mol Oral Microbiol*. 2016 Jun;31(3):207-27. <https://doi.org/10.1111/omi.12119>.
6. Lagha R, Ben Abdallah F, Al-Sarhan BO, Al-Sodany Y. Antibacterial and Biofilm Inhibitory Activity of Medicinal Plant Essential Oils Against *Escherichia coli* Isolated from UTI Patients. *Molecules*. 2019 Mar 23;24(6):1161. <https://doi.org/10.3390/molecules24061161>
7. Romanescu M, Oprean C, Lombrea A, Badescu B, Teodor A, Constantin GD, Andor M, Folescu R, Muntean D, Danciu C, Dalleur O, Batrina SL, Cretu O, Buda VO. Current State of Knowledge Regarding WHO High Priority Pathogens-Resistance Mechanisms and Proposed Solutions through Candidates Such as Essential Oils: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2023 Jun 4;24(11):9727. <https://doi.org/10.3390/ijms24119727>.
8. Siejak P, Smułek W, Fathordobady F, Grygier A, Baranowska HM, Rudzińska M, Masewicz Ł, Jarzębska M, Nowakowski PT, Makiej A, Kazemian P, et al. Multidisciplinary studies of folk medicine “Five Thieves’ Oil” (Olejek Pięciu Złodziei) components. *Molecules*. 2021;26(10):2931. <https://doi.org/10.3390/molecules2610293126>
9. Bordoni N. Odontología pediátrica: la salud bucal del niño y el adolescente en el mundo actual. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2010.
10. Sotomayor Ortellado, Rossana, et al. “Dieta, higiene bucal y riesgo de caries dental en niños escolares de Concepcion, durante el confinamiento por COVID-19.” *Pediatr. (Asunción)* (2021): 65-72. DOI: <https://doi.org/10.31698/ped.48012021011>
11. Mosaddad SA, Tahmasebi E, Yazdanian A, Rezvani MB, Seifalian A, Yazdanian M, Tebyanian H. Oral microbial biofilms: an update. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019 Aug;38(11):2005-19. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03641-9>.
12. Zhang Q, Ma Q, Wang Y, Wu H, Zou J. Molecular mechanisms of inhibiting glucosyltransferases for biofilm formation in *Streptococcus mutans*. *Int J Oral Sci*. 2021 Sep 30;13(1):30. <https://doi.org/10.1038/s41368-021-00137-1>.
13. Badanian Andrea, León Eduardo Ponce de, Rodriguez Lucía, Bascuas Thais, Capo



- Claudia, Battle Alicia et al . Detección de patógenos periodontales de una población con Periodontitis Agresiva en Uruguay mediante metodología convencional y molecular.
<https://doi.org/10.22592/ode2018n32a9>.
14. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, Mealey BL, Papapanou PN, Sanz M, Tonetti MS. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol.* 2018 Jun;45 Suppl 20:S1-S8. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12935>
15. Raut, J.S. and Karuppayil, S.M. (2014) A Status Review on the Medicinal Properties of Essential Oils. *Industrial Crops and Products*, 62, 250-264. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2014.05.055>
16. Guimarães, A.C.; Meireles, L.M.; Lemos, M.F.; Guimarães, M.C.C.; Endringer, D.C.; Fronza, M.; Scherer, R. Antibacterial Activity of Terpenes and Terpenoids Present in Essential Oils. *Molecules* 2019, 24, 2471. <https://doi.org/10.3390/molecules24132471>
17. Ruiz, C., Díaz, C., & Rojas, R. (2015). Composición química de aceites esenciales de 10 plantas aromáticas peruanas. *Revista de la Sociedad Química del Perú*, 81(2), 81-94. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1810-634X2015000200002
18. Gallegos-Flores, P. I., Bañuelos-Valenzuela, R., Delgadillo-Ruiz, L., Meza-López, C., & Echavarría-Cháirez, F. (2019). Actividad antibacteriana de cinco compuestos terpenoides: carvacrol, limoneno, linalool, α -terpineno y timol. *Tropical and Subtropical Agroecosystems*, 22(2), 241-248. <https://doi.org/10.56369/tsaes.2838>
19. Oz M, Lozon Y, Sultan A, Yang KH, Galadari S. Effects of monoterpenes on ion channels of excitable cells. *Pharmacol Ther.* 2015 Aug;152:83-97. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.05.006>.
20. Park SY, Raka RN, Hui XL, Song Y, Sun JL, Xiang J, et al. Six Spain Thymus essential oils composition analysis and their in vitro and in silico

study against *Streptococcus mutans*. *BMC Complement Med Ther.* 2023 Apr 5;23(1):106. doi: <https://doi.org/10.1186/s12906-023-03928-7>.

21. Schött G, Liesegang S, Gaunitz F, et al. The chemical composition of the pharmacologically active *Thymus* species, its antibacterial activity against *Streptococcus mutans* and the antiadherent effects of *T. vulgaris* on the bacterial colonization of the in situ pellicle. *Fitoterapia.* 2017;121:118-128. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2017.07.005>.
22. Sukohar, Asep, et al. "Antimicrobial Activity of *Syzygium aromaticum* L. Leaves Essential Oil against *Candida albicans* and *Streptococcus mutans*. *RJPT.* 15.12 (2022): 5672-5676. <https://doi.org/10.5958/0974-360X>
23. Gupta, C., & Prakash, D. Chemical constituents, antioxidant and antimicrobial activity of *Syzygium Aromaticum*. *Indian J. Agric. Biochem.* 2019;32(1), 111-114. <https://doi.org/10.5958/0974-4479.2019.00015.7>
24. Alexa VT, Galuscan A, Popescu I, et al. Synergistic/Antagonistic Potential of Natural Preparations Based on Essential Oils Against *Streptococcus mutans* from the Oral Cavity. *Molecules.* 2019;24(22):4043 <https://doi.org/10.3390/molecules24224043>
25. Besra M, Kumar V. In vitro investigation of antimicrobial activities of ethnomedicinal plants against dental caries pathogens. *3 Biotech.* 2018;8(5):257. <https://doi.org/10.1007/s13205-018-1283-2>.
26. Zhang Y, Wang Y, Zhu X, Cao P, Wei S, Lu Y. Antibacterial and antibiofilm activities of eugenol from essential oil of *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & L. M. Perry (clove) leaf against periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *Microb Pathog.* 2017; 113:396-402. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.10.054>.
27. Yuan Y, Sun J, Song Y, Raka RN, Xiang J, Wu H, et al. Antibacterial activity of oregano essential oils against *Streptococcus mutans* in vitro and analysis of active components. *BMC Complement Med Ther.* 2023 Feb 21;23(1):61. <https://doi.org/10.1186/s12906-023-03890-4>.
28. Akkaoui S, Johansson A, Yagoubi M, Haubek D,

- El Hamidi A, Rida S, et al. Chemical composition, antimicrobial activity, in vitro cytotoxicity and leukotoxin neutralization of essential oil from *Origanum vulgare* against *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *Pathogens*. 2020 Mar 5;9(3):192. <https://doi.org/10.3390/pathogens9030192>.
29. Mendoza R, Alvitez-Temoche D, Chiong L, Silva H, Mauricio F, Mayta-Tovalino F. Antibacterial Efficacy of *Matricaria recutita* Essential Oil against *Porphyromonas gingivalis* and *Prevotella intermedia*: In Vitro Study. *J Contemp Dent Pract*. 2023 Aug 1;24(8):551-555. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-3543>.
30. Gusmão, I. C. C. P., Pithon, M. M., dos Santos, A. E., Silva, T. S., & Sampaio, F. C. Atividade antibacteriana da *Lippia sidoides* Cham contra periodontopatógenos: estudo In vitro. *Res., Soc. Dev.* 2022;11(7), <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i7.27141>
31. Arpag O.F., Duran N., Açıkgül F.C., Türkmen M. Comparison of Minimum Inhibitory Concentrations of *Hypericum perforatum* L. Essential Oils, 0.2% Chlorhexidine and 10 % Povidone-Iodine Over *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas Gingivalis*. *J. Essent. Oil Bear. Plants*. 2020;23:1192-1205 <https://doi.org/10.1080/0972060X.2020.1867007>
32. Castillo, J. A. M., & Ibarra, M. C. B. Eficacia inhibitoria del aceite esencial de *Cymbopogon Citratus* sobre cepas de *Porphyromona Gingivalis*: Estudio in vitro. *Odontología*. 2018;20(2),5-13. Disponible en <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6788001>
33. Pardo, C. G., Monsalve, G. S., Erira, A., Espinosa, Y., & Jaramillo, G. I. Efecto antimicrobiano del aceite esencial de *Citrus reticulata* sobre *Fusobacterium nucleatum* asociada a enfermedad periodontal. *Rev. colomb. biotecnol.* 2017;19(2),7-14. <https://doi.org/10.15446/rev.colomb.biote.v19n2.57921>.
34. Azizan N, Mohd Said S, Zainal Abidin Z, Jantan I. Composition and Antibacterial Activity of the Essential Oils of *Orthosiphon stamineus* Benth and *Ficus deltoidea* Jack against Pathogenic Oral Bacteria. *Molecules*. 2017;22(12):2135. <https://doi.org/10.3390/molecules2212213>.
35. Bonilla, D. M., Mendoza, Y., Moncada, C. E., Murcia, O., Rojas, Á. P., Calle, J. & Nerio. Effect of essential oil of *Rosmarinus officinalis* on *Porphyromonas gingivalis* cultivated in vitro. *Rev. colomb. cienc. quim. farm.* 2016;45(2), 275-287. <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v45n2.59942>.
36. Hans VM, Grover HS, Deswal H, Agarwal P. Antimicrobial Efficacy of Various Essential Oils at Varying Concentrations against Periopathogen *Porphyromonas gingivalis*. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(9):ZC16-ZC19. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/18956.8435>

Si desea citar nuestro artículo:

Aceites esenciales, alternativa terapéutica ante patógenos orales

Anadela Aquino-Guerra, Dafne Mata-Villarroel

An Real Acad Farm (Internet).

An. Real Acad. Farm. Vol. 91. nº 4 (2025) · pp. 347-356

DOI:<http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2025.91.04.03>



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Información científica y promoción de medicamentos: orígenes y desarrollo histórico de la visita médica en España durante los siglos XIX y XX

Scientific information and drug promotion: origins and historical development of medical sales representatives in Spain during the 19th and 20th centuries

Ignacio Romero Jiménez y Raúl Rodríguez Nozal

Unidad Docente de Salud Pública, Medicina Legal e Historia de la Ciencia. Universidad de Alcalá. Orcid: orcid.org/0000-0002-0082-7142 y orcid.org/0000-0003-2565-4695

e-mail: raulrn@uah.es

Recibido el 20 de octubre de 2025; aceptado el 27 de octubre de 2025

Disponible en internet el 30 de enero de 2026

KEYWORDS

Visita médica
Industria
farmacéutica
Medicamento
industrial
Siglos XIX y XX
España

RESUMEN

El visitador médico desempeña un papel crucial como intermediario entre la industria farmacéutica -encargada de la investigación, desarrollo y presentación de innovaciones terapéuticas en el campo farmacológico- y los profesionales sanitarios, particularmente los médicos. La visita médica tiene una función dual: una primera técnico-científica y de asesoramiento sobre el medicamento, y una segunda de carácter comercial, orientada a la consecución de los objetivos empresariales. En este artículo nos ocupamos del desarrollo histórico de esta actividad científico-comercial en España, desde que tenemos noticias de ella hasta finales del siglo XX, cuando se produjo la consolidación definitiva de esta profesión, gracias a la Directiva Comunitaria 92/28/CEE y a su correspondiente normativa hispana de transposición, el Real Decreto 1416/1994, de 25 de junio, “por el que se regula la publicidad de los medicamentos de uso humano”. Prestamos atención a asuntos, siempre en retrospectiva histórica, como la descripción del trabajo diario de los visitadores médicos, sus conexiones con la industria farmacéutica, las condiciones laborales de este colectivo profesional, los medios utilizados para la promoción de medicamentos entre los facultativos, la relación que mantenían con los médicos, la posición mantenida por el colectivo farmacéutico, sobre todo a través de la Unión Farmacéutica Nacional, o los mecanismos utilizados para la regulación y desmasificación de esta actividad profesional de la industria farmacéutica.

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

ISSN: 1697-4271 E-ISSN: 1697-428X/Derechos Reservados © 2026 Real Academia Nacional de Farmacia.

Este es un artículo de acceso abierto

PALABRAS CLAVE

Medical Sales Representatives
Pharma Sales Representatives
Pharmaceutical Industry
Industrial Medicines
19th-20th Centuries
Spain

ABSTRACT

The pharma sales representative plays a crucial role as an intermediary between the pharmaceutical industry—responsible for the research, development, and presentation of therapeutic innovations in the pharmacological field—and healthcare professionals, particularly physicians. Pharma sales representation fulfills a dual function: firstly, providing technical-scientific information and advice regarding medicines, and secondly, serving a commercial purpose aimed at achieving corporate objectives. This article examines the historical development of this scientific-commercial activity in Spain, from its earliest records to the end of the twentieth century, when the profession was definitively consolidated thanks to the European Directive 92/28/EEC and its corresponding Spanish transposition, Real Decreto 1416/1994 of June 25, “regulating the advertising of medicinal products for human use”. The study addresses, from a historical perspective, topics such as the daily work of medical/pharma sales representatives, their connections with the pharmaceutical industry, the working conditions of this professional group, the methods used for drug promotion among physicians, the relationships maintained with medical practitioners, the stance of the pharmaceutical collective—especially through the Unión Farmacéutica Nacional—and the mechanisms employed for the regulation and management of this professional role within the pharmaceutical industry.

1. INTRODUCCIÓN

El visitador médico desempeña un papel crucial como eslabón de comunicación entre la industria farmacéutica -encargada de la investigación y desarrollo de innovaciones terapéuticas en el campo farmacológico- y los profesionales sanitarios, particularmente los médicos. Esta función se orienta a satisfacer la necesidad continua de actualización de los conocimientos médicos, con el propósito de optimizar las prácticas clínicas y, en última instancia, mejorar la salud de los enfermos. La visita médica tiene una función dual: una primera técnico-científica y de asesoramiento sobre el medicamento, y una segunda de carácter comercial, orientada a la consecución de los objetivos empresariales. En el año 2004, trabajan unos veinte mil visitadores médicos en Francia -conocidos como *visiteur medical*- y otros tantos en Alemania -llamados *pharmaberater*, “asesor de fármacos” -, aproximadamente cuarenta y cinco mil en Japón, sesenta mil en Estados Unidos, quince mil en Brasil y unos dieciséis mil en España -datos del año 2020 ofrecidos

por *Farmaindustria*-; por contra, en países como Túnez, con un mercado del medicamento no tan desarrollado, sólo había unos 350 visitadores médicos en 2004 (1) (2) (3).

Tal y como ya señalamos en un artículo anterior, dedicado al papel desempeñado por las mujeres en la historia de la visita médica (4), hasta hace bien poco, el colectivo profesional de visitadores médicos apenas había sido estudiado en España (tampoco en otros países), y menos aún en lo relativo a su historia. Este vacío, en lo que respecta a los estudios relacionados con esta profesión de la industria farmacéutica, ha sido recientemente completado gracias a la tesis doctoral de Ignacio Romero Jiménez, defendida en 2025 (5). En este artículo, realizamos una síntesis de este trabajo académico, principalmente en lo que respecta al desarrollo histórico de esta profesión, desde que tenemos noticias de ella hasta finales del siglo XX, cuando se produjo la consolidación definitiva de esta profesión, gracias a la Directiva Comunitaria 92/28/CEE, que regula la publicidad de medicamentos



para uso humano. Esta Directiva fue transpuesta a través del Real Decreto 1416/1994, de 25 de junio (*BOE*, 29/07/1994), “por el que se regula la publicidad de los medicamentos de uso humano”.

El término “visita médica” ya se utilizaba, al menos, desde 1848, antes de que apareciera esta profesión, aunque tenía un significado diferente al que nos ocupa, pues hacía alusión a la revisión periódica que hacían los médicos a los pacientes en hospitales y otros centros sanitarios (6). También se refería a las visitas rápidas que hacían los médicos a los domicilios de los enfermos. Otro término similar es el de “visita a boticas”, empleado desde muy antiguo para designar las visitas de inspección a boticas; por lo tanto, aquellos “visitadores” eran realmente inspectores farmacéuticos (7) (8) (9).

Los términos “visita médica” y “visitador médico”, circunscritos al ámbito del comercio de productos farmacéuticos, empiezan a utilizarse con asiduidad en España a comienzos del siglo XX. Con anterioridad, estos profesionales eran conocidos con otras denominaciones: “representantes” y “viajantes de comercio” (con diferencias entre ambos). Posteriormente, se utilizaron otros nombres como “agente”, “agente comercial” o “agente científico”. A partir de la década de 1980, también se empezó a emplear la denominación de “informador técnico sanitario”. En la actualidad, el término más utilizado es el clásico de “visitador médico”, sobre todo desde que quedara legitimado a través del Real Decreto 3451/1977, de 1 de diciembre, “sobre la promoción, información y publicidad de los medicamentos y especialidades farmacéuticas” (*BOE*, 24/01/1978): “La ‘visita médica’ es un medio válido que utilizan los laboratorios a efectos de esta disposición, y cuando la requieran los facultativos, para proporcionarles información de medicamentos. También por este medio podrán recibir y transmitir a los laboratorios

las observaciones que se les formulen sobre utilización y resultados obtenidos con los medicamentos” (artículo 21).

En el artículo 22 de este Real Decreto 3451/1977 se concretaba cómo debería realizarse esta labor informativa: “(...) habrá de versar (...) en (...) La entrega dé la ficha técnica aprobada por la Dirección General de Ordenación Farmacéutica, si la especialidad la tuviera (...) La composición del preparado o especialidad farmacéutica (...) Las acciones farmacológicas y la aplicación terapéutica atribuida (...) Las contraindicaciones, efectos secundarios y demás advertencias y observaciones que sean precisas (...) La posología (...) las presentaciones, los formatos y precios”.

2. VIAJANTES, REPRESENTANTES DE COMERCIO Y VISITADORES MÉDICOS: PANORAMA INTERNACIONAL

Aunque existen referencias históricas remotas -ya desde la antigua Grecia- sobre viajantes (“periodeutaí”), que se desplazaban ofreciendo servicios de salud (10), o de vendedores de drogas que comerciaban para farmacias o para las artes (pintura) (11), no fue hasta el siglo XIX cuando comenzaron a verse los primeros esbozos de la profesión de visitador médico, ligados al nacimiento de la industria farmacéutica y a dos grupos de profesionales, los representantes y viajantes de comercio, que podríamos considerar como los predecesores de los visitadores médicos. La existencia de viajantes de comercio se remonta al siglo XVIII, en el contexto de la Revolución Industrial y el nacimiento de las grandes fábricas. En Reino Unido se les conocía como *Manchester men* -los hombres de Manchester- y, posteriormente, *travelling salesmen* -viajantes de comercio-. En Francia, estos profesionales pudieron surgir del comercio de seda de Lyon, hacia 1760-1770; en 1866 ya se empleaba el término *voyageur de commerce*, análogo al de sus homólogos ingleses (12). En EE.UU., entre 1830 y 1840,

existía un grupo profesional conocido como *city drummers*, llamados así porque solían tocar el tambor en los pueblos por los que pasaban, con el fin de atraer la atención de sus habitantes, imitando a los reclutadores del ejército británico; en el censo de 1870 apareció, por primera vez en los Estados Unidos, el término *commercial traveler* (viajantes de comercio), en él figuraban 7.262 viajantes, mientras que en 1900 ya eran más de 90.000 (13).

La popularidad de estos profesionales incluso llamó la atención de los escritores de la época. Por ejemplo, Honoré de Balzac aludió a ellos, con acierto, en la primera frase de su libro *L'illustre Gaudissart*: “Le commis voyageur, personnage inconnu dans l'antiquité, n'est-il pas une des plus curieuses figures créées par les moeurs de l'époque actuelle? (14, p. 318)”. Charles Dickens, en su novela corta *La historia del viajante de comercio* (1836), tenía a un viajante como protagonista. El propio Gregor Samsa, protagonista de *La metamorfosis* (1915), de Franz Kafka, era un viajante de comercio, y la obra teatral *La muerte de un viajante* (1949), de Arthur Miller, se ha convertido en un clásico del teatro, incluso ha sido adaptada al cine (1951). El viajante de comercio se convirtió en una figura “mítica”, en particular para los escritores americanos contemporáneos, un personaje cuya identidad cultural trasciende el mundo histórico que lo creó. Este fenómeno contrasta con la falta de estudios formales sobre la importancia económica de los viajantes de comercio (13).

El “representante de comercio”, conocido en el Reino Unido como *sales representative* y en Francia como *représentant de commerce* (por primera vez mencionado en 1881), no se desplazaba tanto como el viajante, y su trabajo solía ir unido al de una empresa determinada. Los representantes de empresas farmacéuticas renombradas se ubicaban en las grandes ciudades y no necesitaban desplazarse para ir a buscar a sus clientes, trabajaban solo para una empresa y, posiblemente,

disfrutaban de un mayor estatus, mientras que los viajantes se veían obligados a hacer muchos kilómetros para buscar y mantener la clientela. En definitiva, era una de aquellas nuevas ocupaciones que irrumpieron en el siglo XIX, representativas de la clase media, la *bourgeoisie*, para diferenciarla de la *petite bourgeoisie* de los oficinistas o tenderos; la prensa británica aludía a una “fluida posición social”, lo que les permitía relacionarse con todos los niveles sociales, como si fueran camaleones (12).

La figura del viajante de comercio comenzó a desaparecer en Estados Unidos -y posiblemente en el resto de los países- entre 1900 y 1930, a medida que fue incorporándose al mercado laboral el moderno vendedor, integrado en las fuerzas de ventas de los nuevos modelos de negocio. La nueva cultura de consumo masivo contribuyó a la desaparición del viajante, tal y como podemos leer en la novela *La muerte de un viajante* (15), obra arquetípica del fracaso del sueño americano (13).

En lo que a los medicamentos se refiere, tenemos noticias de la existencia de vendedores de productos medicinales en Estados Unidos desde mediados del XIX (16); incluso en la novela de Edward Everett Hale, titulada *G.T.T.; or The Wonderful Adventures of a Pullman* (17), podemos ver cómo su protagonista es un representante de un laboratorio farmacéutico. Durante el último tercio del siglo XIX, el laboratorio *Merck* construyó una red de ventas en Alemania y otros países de Europa (18). Hacia 1919, los visitadores médicos estadounidenses, conocidos como *detail men*, eran seleccionados por sus cualidades como vendedores (en hospitales y farmacias) y como informadores expertos en la medicación que promocionaban; muchos médicos dispensaban directamente los medicamentos y, por lo tanto, tenían que conocer los “detalles” (*details*) de los nuevos productos que prescribían, cada vez más complejos y tecnificados (19).



Entre las décadas de 1920 y 1950, el número de visitadores médicos en los Estados Unidos pasó de los dos mil a los quince mil. Un aumento que podría argumentarse por diferentes razones: mayor actividad industrial de los laboratorios farmacéuticos, aumento de la dispensación de medicamentos con receta, falta de formación de las clásicas profesiones sanitarias para asumir la explosión de nuevas drogas, y falta de posicionamiento y asesoramiento de la *American Medical Association* con relación a los nuevos medicamentos (20). Ya fuera de Occidente, concretamente en Japón, los primeros “propagandistas” debieron llegar hacia 1912, representando a la compañía *F-Hoffmann-La Roche Ltd* (21).

3. ORÍGENES DE LA VISITA MÉDICA EN ESPAÑA: DROGUERÍAS, FARMACIAS CENTRALES, LOS PRIMEROS MEDICAMENTOS INDUSTRIALES

De manera análoga a como sucedió en el resto de los países industrializados, tal y como hemos señalado en el capítulo anterior, los primeros esbozos de la profesión de visitador en médico en España se remontan al último tercio el siglo XIX -quizás algo antes, a la década de 1850-, coincidiendo en el tiempo con la aparición y el desarrollo de la industria farmacéutica, actividad íntimamente relacionada con la actividad profesional que nos ocupa (22). Su producto principal, el medicamento industrial, diseñado para su producción al por mayor gracias a un mejor conocimiento de la etiología de las enfermedades, acabaría con la hegemonía del modo de producción tradicional del farmacéutico, orientado al tratamiento individualizado de los pacientes y vehiculado a través de preparaciones oficinales o magistrales, un profundo cambio de orientación profesional, que contó con muchos detractores entre la profesión farmacéutica, y suscitó un profundo y acalorado debate en torno a la dispensación y

elaboración de medicamentos industriales por parte de este grupo profesional (23).

Ya durante las décadas de 1860 y 1870, encontramos referencias sobre representantes de productos medicinales en publicaciones periódicas como *La Iberia*, *Los Avisos*, *Los Avisos Sanitarios*, *El Restaurador Farmacéutico*, *Semanario Farmacéutico*, *La Farmacia Española*, etc. A menudo, publicidad de preparados medicinales elaborados en el extranjero, en los que se señalaban los nombres y direcciones de los representantes en España, o anuncios solicitando representantes entre los mancebos de boticas o los empleados de droguerías, es decir, dependientes que, de manera paralela a su trabajo habitual, también tuvieron la representación de alguna casa comercial, farmacia, farmacia central, droguería o laboratorio farmacéutico. En este contexto de auge comercial, también hubo quien recurrió a la picaresca, sobre todo drogueros ambulantes que se hicieron pasar por representantes de prestigiosas casas farmacéuticas, incluso distribuyendo productos falsos.

No tenemos la certeza de que aquellos primeros representantes también tuvieran el cometido de visitar a médicos, o si su labor se reducía a trabajar con farmacéuticos y drogueros. Posiblemente sí, puesto que la Ley de Sanidad de 1855 (*Gaceta de Madrid*, 28/11/1855) prohibía a los farmacéuticos dispensar determinados medicamentos sin la receta médica preceptiva, por lo que el colectivo médico debió convertirse en prioritario para los laboratorios. Por otro lado, las boticas siempre han sido punto de encuentro entre boticarios y médicos; allí, probablemente, los representantes expondrían las novedades a ambos colectivos sobre este tipo de productos medicinales.

Durante la década de 1880, ya con un mayor desarrollo de los medicamentos industriales, sí que se puede documentar mejor la existencia de representantes de laboratorios extranjeros que presentaban sus productos a

los médicos. Veamos un par de ejemplos. En 1884 (24), una comisión de médicos orientaba al representante de la casa *Burroughs, Wellcome y C.ia* sobre un ensayo con algunas drogas del laboratorio; por lo tanto, entendemos que ese representante presentaba los medicamentos al colectivo médico, con el objetivo de informar y vender estos fármacos y, probablemente, entregaba muestras y recogía las observaciones de los facultativos sobre su experiencia clínica, para transmitirla al laboratorio (algo parecido a lo que hoy llamaríamos farmacovigilancia). En 1890, *El Restaurador Farmacéutico* recogía la opinión de algunos médicos tras probar algunas de las muestras entregadas por un representante de la casa alemana *Böehringer*: “Buen producto: El activo representante en Barcelona de la casa Böehringer Sr Llovera, nos hizo entrega de una muestra de sulfato de quinina, suplicándonos emitíramos nuestra opinión (...)" (25). Junto a las muestras de productos medicinales, el delegado entregaba “folletos” informativos, posteriormente denominados “literaturas” (26).

Como puede leerse en algunos anuncios publicados por medios hemerográficos, como los ejemplos mencionados líneas arriba, estos agentes de casas extranjeras se ubicaban en oficinas situadas en las grandes ciudades, a menudo la propia casa del representante; desde allí, mantenían correspondencia con los médicos y les enviaban muestras y folletos. No parece que estos agentes comerciales se desplazaran; por lo tanto, no se les podría llamar viajantes, como sí lo eran los representantes de farmacias, farmacias centrales y droguerías. Eran los médicos, ávidos de conocer las novedades que llegaban del extranjero, los que se acercaban a las oficinas de los representantes, muy demandados, para escuchar sus presentaciones y solicitar muestras y folletos. Estos representantes, algunos bien relacionados, incluso podían llegar a tener formación universitaria; véase, por ejemplo,

este anuncio publicado en la revista *La Farmacia Española*: “Un farmacéutico de grandes relaciones profesionales en ambas Castillas y en general en toda España, desea representar en Madrid ó capital de importancia, á una casa española ó extranjera en el ramo de especialidades farmacéuticas, productos químicos, droguería en general, ó cualquier ramo concerniente á la profesión” (27).

4. LA VISITA MÉDICA EN ESPAÑA DURANTE LA PRIMERA MITAD DEL SIGLO XX

A comienzos del siglo XX, el trabajo de viajantes de comercio y representantes no estaba legalmente reconocido en España, ni tampoco excesivamente bien valorado por la sociedad. Pero, también es cierto que no faltaron las voces, algunas provenientes del colectivo médico, que defendieron el trabajo de estos profesionales, sobre todo de aquellos que conocían personalmente (28) (29). Algunos, sobre todo los que trabajaban en prestigiosos laboratorios farmacéuticos, estaban cualificados (generalmente farmacéuticos o médicos), otros eran viajantes de comercio que se fueron especializando a medida que la actividad de la industria farmacéutica fue creciendo. En algunos casos, esa falta de especialización podía llegar a ser sorprendente: “Comisiones para Granada, se solicitan, con preferencia de drogas y salchichones de Vich”. Otros viajantes dejaron de representar productos diversos para pasarse a las especialidades farmacéuticas, tras un periodo de formación; es el caso de Germán Puyol, viajante de comercio quien, desde 1908, se dedicó a la visita médica representando a varias empresas farmacéuticas. Además de visitar a los médicos, estos viajantes del primer tercio del siglo XX también hacían su labor en farmacias, droguerías y perfumerías [*El Viajante de Comercio*, 30(346): 5-6. 1915], en ocasiones se les llegaba a pedir conocimientos de francés (*La Vanguardia*, 15/06/1911, pág. 2),



idioma necesario dada la gran penetración de productos industriales de este país en España.

Durante estos primeros años del siglo XX se generalizó el uso de folletos publicitarios (“literaturas”) y de muestras gratuitas, incluso se enviaban por correo a los médicos. Para realizar esta labor de propaganda informativa la industria farmacéutica utilizó a médicos, farmacéuticos y estudiantes de estas carreras. Un mecanismo que bien podría considerarse como el germen de los actuales departamentos de marketing y médica de los laboratorios farmacéuticos. Sin embargo, no todos los médicos aceptaron este nuevo *status quo*; el gran desarrollo de la industria farmacéutica durante los primeros años del XX, la mayor oferta de medicamentos y el crecimiento del número de visitadores, irritó a algunos médicos, como el Dr. Eleizegui, que se lamentaba por los inoportunos visitadores y la publicidad encubierta (*La Farmacia Española*, 42(14): 217. 1910).

En 1919 se aprobó el “Reglamento para la elaboración y venta de las especialidades farmacéuticas” (Real Decreto, de 6 de marzo -*Gaceta de Madrid*, 13/03/1919), la primera norma legal, de carácter sanitario, que reconoció este tipo de productos medicinales en España; obviamente, no tenemos en cuenta la legalización del “específico” en 1882, a través de la Ley del Timbre, pues tan solo se trataba de una medida económica y no sanitaria. El Reglamento de 1919 exigía el registro de este tipo de medicamentos y aclaraba quien podía fabricar y vender las especialidades farmacéuticas; también exigía la receta médica para la mayoría de estos productos y obligaba a su dispensación, de manera exclusiva, en las oficinas de farmacia (30), una circunstancia que, probablemente, acabó potenciando la visita médica.

Durante la década de 1930, se incrementó el número de anuncios publicados en periódicos y revistas, solicitando candidatos para la visita médica, y comenzaron a cambiar las condiciones laborales de estos trabajadores. Los laboratorios demandaban

cada vez más contratos en exclusividad, y ofrecían sueldos fijos más comisiones (ABC Madrid, 24/04/1932, pág. 78); por ejemplo, en 1934, el sueldo rondaba las 350 pesetas al mes, comisiones aparte (*El Viajante de Comercio*, 49(560): 39. 1934). A pesar de todo, durante este periodo, aún seguían existiendo representantes no especializados, que trabajaban con medicamentos y con otros bienes de consumo; es el caso de Ricardo de Burgos y Raso, que trabajaba la representación de varias joyerías, además de un laboratorio químico-farmacéutico (*Laboratorio Federico Bonet*) en Extremadura (31).

Hacia 1931, hizo su aparición un nuevo concepto, importado de los países anglosajones: el “raport”, “rapport”, o “raporte”, término empleado para describir unas fichas cumplimentadas por los visitadores médicos, en las que se recogía toda la labor que habían ejecutado durante el día. En una columna se apuntaban los médicos visitados o no visitados y, en la otra, los resultados obtenidos (32). Al acabar el día, los delegados entregaban en la oficina este informe con la labor realizada (33). En la actualidad, los visitadores siguen cumplimentando el “raport”, aunque utilizan formatos electrónicos para ello.

Durante los años anteriores a la Guerra Civil, y dada la mala situación económica del país, la Unión Farmacéutica Nacional (34) intentó monopolizar -sin éxito- la actividad de la visita médica en favor del colectivo farmacéutico, pero la iniciativa chocó con la oposición del Colegio de Agentes Comerciales, cuyos miembros llevaban ya muchos años ejerciendo estas labores (35). Durante la posguerra, algunos farmacéuticos que pasaban penurias económicas dirigieron sus miradas a los lucrativos trabajos de representar a los laboratorios de especialidades farmacéuticas, situación que no fue del agrado de los viajantes especializados, por considerarlo una intrusión en sus competencias (36). Sea como fuere, la visita médica continuó llevándose a cabo, tanto por licenciados en Farmacia como

por otro tipo de profesionales, no necesariamente titulados superiores. En 1963, con la entrada en vigor del Decreto 2464/1963, de 10 de agosto, “por el que se regulan los laboratorios de especialidades farmacéuticas y el registro, distribución y publicidad de las mismas”, se prohibió la representación de productos farmacéuticos a “médicos y veterinarios en ejercicio, así como [a] los farmacéuticos con oficina de farmacia abierta al público” (BOE, 7/10/1963).

Por razones obvias, la demanda de profesionales para la visita médica fue escasa durante la Guerra Civil y la posguerra. Pese a todo, se continuó ejerciendo esta actividad, como podemos comprobar en los anuncios solicitando visitadores médicos para laboratorios farmacéuticos, publicados por la revista *Farmacia Nueva*, o a gracias al testimonio de algunos médicos que ejercieron durante aquellos años, como Rafael Martínez Sierra, catedrático de Farmacología Clínica de la Universidad de Córdoba, que expresaba así sus recuerdos de la niñez: “A mí, lo que me provocaba más sorpresa y hacía temblar de emoción, más que cuando venía Isabelita, la sobrina del cura, que ya jugábamos a mirarnos, era cuando llegaba ‘el representante’” (37).

Durante estos difíciles años de desabastecimiento, de manera análoga a como ocurriera en Francia durante la Segunda Guerra Mundial (1), los representantes también hicieron las veces de mayoristas regionales, convirtiendo sus domicilios particulares en almacenes de medicamentos, situación que fue denunciada por la prensa profesional farmacéutica (38). En 1962, hubo una solicitud del Colegio Oficial de Agentes Comerciales al ministro de Hacienda para que los agentes comerciales de medicamentos industriales pudieran depositar en sus domicilios, de manera legal, unas existencias de urgencia para paliar la falta de stock que las oficinas de farmacia podían presentar con determinados medicamentos de uso común (39); esta solicitud probablemente no fue aprobada.

En 1943 se aprobó la Reglamentación de Trabajo de la Industria Químico-Farmacéutica (Orden de 06/08/1943 -BOE, 10/08/1943-), a la que se suscribieron algunos visitadores médicos que, hasta entonces, podían ser despedidos en cualquier momento por no tener la condición laboral de personal obrero (40); otros visitadores continuaron con sus contratos mercantiles, como comisionistas. Esta norma legal clasificaba a los trabajadores de la industria farmacéutica en cuatro grupos: técnicos, administrativos, subalternos y obreros. Los viajantes (visitadores médicos) se englobaron en el grupo de administrativos, dentro del subgrupo denominado “personal de propaganda”, donde también se incluyeron a los jefes de propaganda, inspectores, delegados de propaganda y técnicos de publicidad. Según indicaban las tablas salariales de este Reglamento, un profesional de la visita médica debería cobrar entre 5.500 y 8.000 pesetas anuales. La Ley de 25 de noviembre de 1944 de “Bases de Sanidad Nacional” (BOE, 26/11/1944) no modificó sustancialmente esta situación, en lo que respecta a los trabajadores de la visita médica. El Reglamento de 1943 fue derogado en 1947, a través de la Orden de 20/06/1947, “por la que se dispone la aplicación de la Reglamentación Nacional del Trabajo en las Industrias Químicas a la Industria Químico-Farmacéuticas” (BOE, 01/07/1947). De esta manera, la industria farmacéutica acabó incorporándose al Reglamento de Química Industrial; los viajantes continuaron dentro del grupo de “administrativos”, en la categoría de jefes de segunda.

Durante el franquismo, la mayor parte de laboratorios farmacéuticos, sobre todo los que querían asegurarse el acceso a las materias primas, tuvieron que adherirse a un mecanismo sindical de tipo vertical, organizado por ramas de producción (41,42). La Ley de Clasificación de Sindicatos, de 11/06/1941 (BOE, 23/07/1941), estructuró la organización sindical española a partir de veinticuatro sindicatos nacionales; entre ellos



estaba el Sindicato Nacional de Industrias Químicas, creado mediante Decreto de 14/12/1940 (*BOE*, 22/12/1940). Los laboratorios que quisieran acogerse al cupo de materias primas establecido por el Estado tenían que cumplimentar un modelo de impreso-declaración, conocido como “Declaración Jurada Confidencial” (a partir de 1950, se denominó “Encuadramiento Sindical”). En dicho documento, en su apartado “d”, se recogían datos del censo obrero, detallado entre hombres y mujeres; los viajantes estaban contemplados en el subapartado “Personal de gestión, administrativo y comercial” (43).

Tal y como señalan Antonio González Bueno y Raúl Rodríguez Nozal en su *Censo-guía de los laboratorios farmacéuticos activos durante el Franquismo* (44), de 1454 expedientes de encuadramiento de laboratorios en el Sindicato Vertical de Industrias Químicas durante el período de actividad sindical (1940-1977), solo 274 laboratorios (expedientes) tenían viajantes entre sus trabajadores declarados, entendemos que con sueldo fijo; conformaban, aproximadamente, el 5% del censo obrero de los laboratorios que declaraban viajantes entre sus trabajadores. De un censo obrero total de 23.504 trabajadores, 1.145 eran viajantes varones y 45 viajantes mujeres. No obstante, lo más probable es que muchos otros laboratorios tuviesen redes de ventas integradas por corredores, comisionistas, y figuras similares, que no formaban parte de la plantilla oficial. Estos comisionistas quizás trabajaban para varios laboratorios, promocionando varios productos que no entraban en competencia.

5. DEL AUGE A LA SATURACIÓN: LOS AÑOS DORADOS DE LA VISITA MÉDICA EN ESPAÑA, LAS DÉCADAS DE 1950, 1960 Y 1970

Al igual que ocurriera en años precedentes, la llegada del visitador médico era un gran acontecimiento para muchos médicos, sobre todo en las zonas rurales (algunos hacían rutas

por toda España), donde eran muy bien recibidos, incluso invitados a comer (45) (46) (47). Los viajantes, por su parte, regalaban muestras a los médicos, que éstos solían emplear para tratar a muchos de sus pacientes, generalmente humildes trabajadores del campo que no tenían acceso a los beneficios de la Seguridad Social, pues solamente tenían acceso a ella los que trabajaban por cuenta ajena (testimonio de Antonio Mariscal Trujillo). Estos representantes destinados en zonas rurales solían regresar a sus domicilios los sábados por la tarde (45).

El visitador médico jubilado Tomás Sánchez Rodríguez ha compartido con nosotros algunas anécdotas de cuando hacía ruta por los pueblos de Salamanca. En ocasiones, visitaba a los médicos en los lugares más insólitos. Por ejemplo, al entrar en un “domicilio” el médico le dijo “¡pase！”, y le invitó a entrar al dormitorio, donde se encontraba el médico junto su esposa, descansando en la cama: “tuve que hacerle la visita en esas circunstancias”. En otro “domicilio”, se entrevistó con el médico mientras el barbero le afeitaba; incluso, casi sin darse cuenta, acabó en una sesión de espiritismo, por supuesto, sin poder cumplir sus objetivos.

Según testimonio de Antonio Mariscal Trujillo (48) -visitador médico, articulista de la revista *Visita médica*, presidente de la Asociación Profesional de Visitadores Médicos de Cádiz y prolífico escritor-, fue durante la década de 1950 cuando los visitadores médicos comenzaron a trabajar, con exclusividad, para un solo laboratorio, aunque al principio la relación contractual continuaba siendo mayoritariamente de carácter mercantil, generalmente a comisión para uno o varios laboratorios; cobraban en torno a un 10-15% de las ventas realizadas. Siguiendo el relato de Antonio Mariscal, un reducido número de delegados ubicados en Sevilla, que estaban contratados por laboratorios grandes, como *Glaxo* o *Lilly*, disponían de sueldo y, de manera ocasional, se desplazaban a Cádiz para

trabajar; un dato coincidente con lo anotado en los expedientes de encuadramiento conservados en el Archivo del Sindicato Vertical de Industrias Químicas, aludidos en el capítulo anterior. A pesar de que, con el paso de los años, la tendencia fue la del visitador a sueldo de un determinado laboratorio, la figura del comisionista también fue bastante frecuente hasta bien entrada la década de 1980 -según testimonio de Purificación López, visitadora jubilada-, de manera especialmente notoria en zonas más aisladas, como Canarias, donde un mismo profesional representaba a diferentes laboratorios (49).

Al representante que solía trabajar con medicamentos de prescripción se le consideraba “agente científico”, y solía formar parte de las plantillas de los laboratorios, mientras que los visitadores que promocionaban fármacos sin receta solían tener una relación mercantil con el laboratorio, y eran retribuidos con un porcentaje de las ventas, aproximadamente del 10%. Con todo, en España no se solía diferenciar entre representante y depositario, ni entre agente de ventas y delegado científico, ya que solía ser la misma persona. Por el contrario, en Francia sí se distinguía entre vendedores y delegados científicos; éstos últimos eran quienes ejecutaban la visita médica, mientras que los vendedores llevaban los pedidos y la gestión comercial (50).

Las entrevistas orales realizadas a algunos visitadores médicos jubilados, como José Luis Povedano Fuentefría, Antonio Mariscal Trujillo o Tomás Sánchez Rodríguez, nos permiten un acercamiento a la rutina de trabajo de estos profesionales durante la década de 1960. Portaban elegantes trajes, flamantes camisas blancas y, encorbatados, comenzaban su rutina a las 9.00 horas; en muchos casos, no acababan hasta bien entrada la tarde. Cuando estaban de ruta, dormían fuera de casa y sólo descansaban los domingos; y, por si esto fuera poco, cuando llegaban a su casa, a la pensión u hotel, aún tenían que hacer frente al trabajo burocrático. Cada semana, acudían a los

mayoristas para pasar sus pedidos y para informarse de la salida que tenían los medicamentos que ellos promocionaban. La comunicación entre mayoristas (sobre todo los más importantes) y delegados se realizaba por correo o por teléfono (45).

Durante las mañanas, la mayor parte del trabajo se solía realizar en los domicilios privados de los médicos, en las casas de socorro, en las consultas de beneficencia y en los hospitales provinciales; a menudo, no se permitía la entrada a los centros sanitarios de la Seguridad Social, como mucho se podía acceder a los administradores y al director, que eran quienes recibían las ofertas para las farmacias hospitalarias. No se pudieron salvar estos obstáculos hasta años después, cuando las asociaciones aparecieron en escena (51) para mediar en este asunto. En las grandes ciudades, solía haber más trabajo por las tardes, sobre todo en las casas de los médicos, lo que en la jerga se conocía como “domicilios”; el horario era de 17 a 20 horas. Los últimos médicos en ser visitados en la sanidad pública, incluso después de las 20:00 horas, eran los “médicos de cupo”. Es decir, médicos de medicina general que recibían un “cupo de pacientes”, en una jornada de dos horas y media diarias más los avisos que recibieran; en 1984, por Real Decreto de 11 de enero de 1984, (BOE 01/02/1984), fueron sustituidos por los médicos de “atención primaria”.

Según testimonio de José Luis Povedano Fuentefría, visitador jubilado, a finales de la década de 1970, con la creación de los consultorios médicos, dejó de realizarse la labor en domicilios. Los representantes comenzaron a acudir masivamente a estos establecimientos sanitarios, donde se concentraban los médicos, una circunstancia que agravó el problema de la masificación. Otros profesionales, como José Antonio Rodríguez, también recuerdan las visitas a los consultorios en Madrid, donde solían estar todo el día trabajando con los médicos de cupo que iban entrando; en el caso de que



durante las mañanas trabajaran en el hospital, por las tardes lo hacían en los domicilios.

Algunos visitadores, como Tomás Sánchez Rodríguez, señalan que el grueso del trabajo, en ciudades pequeñas, se realizaba por las mañanas; mientras que, en las grandes ciudades, el trabajo vespertino era mucho más intenso. Para hacer frente a la elevada demanda de horas de trabajo vespertinas, los laboratorios solían contratar visitadores para trabajar solamente por las tardes. A menudo, empleados del sector público (Correos, ayuntamientos, juzgados, etc.); delegados a tiempo parcial, que no eran bien aceptados por los visitadores médicos más profesionalizados, pues no solían respetar las normas "no escritas" entre visitadores como, por ejemplo, esperar en portería su turno en lugar de hacerlo en el domicilio del médico (45,53). Los visitadores normalmente se respetaban, y se llamaban unos a otros "compañero" (52).

Durante la década de 1970, al igual que ocurría desde el siglo XIX, la entrega de muestras fue una práctica habitual, aunque los laboratorios pedían al delegado que hiciera un uso racional y ordenado de las mismas (testimonio oral de Tomás Sánchez Rodríguez, visitador médico jubilado). En ocasiones, estas muestras se guardaban en los domicilios de los visitadores, por si los mayoristas quedaban desabastecidos (49). Otros materiales que circularon con profusión durante la década de 1970 fueron los folletos informativos ("literaturas") y las láminas ilustradas con temas médicos, que los facultativos enmarcaban y colgaban en las consultas; también comenzaron a entregarse cintas de casete con publicidad, que los médicos escuchaban en sus coches. Los laboratorios más innovadores utilizaban proyectores para impartir formación médica especializada: operaciones quirúrgicas, jornadas de lucha antidiabética, etc. Estas grabaciones eran a color, cuando la televisión aún emitía en blanco y negro, entusiasmando lógicamente a los asistentes. Proyecciones que generalmente

se emitían en salones de actos, a las que se invitaba a todos los médicos que quisieran asistir, ya fuera por correo o a través de los Colegios Provinciales de Médicos (testimonio de Antonio Mariscal Trujillo). En ocasiones, eran los médicos quienes acudían a las delegaciones para solicitar muestras o información de medicamentos. Durante la década de 1970, estas delegaciones debieron mejorar sus instalaciones pues, además de acudir médicos, también lo hacían estudiantes de Medicina y mayoristas, cuando tenían faltas de medicamentos (45).

También durante los años setenta del siglo XX, se introdujo el uso de dosieres que combinaban texto, gráficas e imágenes, los conocidos como "*visual book*" con información sobre las características del medicamento, sus beneficios y contraindicaciones. Otra práctica que comenzó a ser habitual fue la conocida como "*role play*", que en la actualidad se sigue realizando. Se trata de una especie de teatro de ventas, como ejercicio de entrenamiento, en el que se simulaban las conversaciones de los visitadores con sus clientes, se practicaban las presentaciones, así como las posibles objeciones y dudas que pudieran tener los médicos; los "*role play*" se solían hacer por parejas, uno hacia las veces de visitador y el otro de médico, y se representaban ante otros compañeros en las delegaciones o en convenciones nacionales, incluso se grababa para facilitar el aprendizaje. Algunos delegados no dudaron en hacer públicos sus miedos ante esta forma de trabajar: "Se hacen cursillos con grabaciones de T.V., vimos gente temblar y llorar (...)" (49, p. 45). En las convenciones de ventas, que han perdurado hasta nuestros días, se reunía a todos los vendedores, personal de marketing y departamento médico de una misma empresa en un determinado lugar, con el propósito de impartir formación, trasladar estrategias, preparar nuevos lanzamientos, etc. Así lo vivió el visitador Santiago Barona: "Comíamos y cenábamos en el mismo hotel, a la comida todavía te permitían bajar en

mangas de camisa, pero a la hora de cenar tenías que hacerlo con chaqueta y corbata" (45, p. 99).

Gracias a las entrevistas realizadas a visitadores médicos jubilados, y a algunos anuncios de prensa (ABC Madrid, 20/05/1960, pág. 87), podemos realizar un acercamiento a las remuneraciones de este colectivo profesional durante los años sesenta del siglo XX; unos ingresos mínimos de 5.000-6.000 pesetas mensuales, que se veían incrementados gracias a una serie de complementos: "indemnización por despacho" (compensación por la utilización del domicilio del visitador como despacho y almacén de muestras), "indemnización por el coche" (cuando el vehículo era propiedad del delegado) e "indemnización por el teléfono" (para hacer frente al gasto telefónico del visitador en su vivienda (testimonio de José Luis Povedano Fuentefría). Los comisionistas solían percibir entre un 10 y un 15% de las cantidades facturadas (testimonio de Antonio Mariscal Trujillo). Algunos laboratorios incluso llegaban a pagar por visita efectuada, circunstancia que contribuyó a la saturación y al malestar de algunos facultativos, pues se trataba de ver a cuantos más médicos mejor, bajo cualquier circunstancia, para poder obtener más ingresos (45) (54) (55). Hacia 1970, un visitador sin experiencia podía empezar percibiendo entre 225.000 y 275.000 pesetas anuales -dietas aparte-; en 1979 el sueldo estaba en torno a las 750.000 pesetas anuales -dietas aparte- (ABC Madrid, 7/07/1970 y 17/06/1979).

Finalizando la década de 1960, los mecanismos de supervisión que los laboratorios farmacéuticos tenían sobre los visitadores médicos no eran aún muy exigentes, aunque fueron cambiando con el paso del tiempo. Por ejemplo, no solían existir objetivos por ventas, o eran poco rigurosos; tampoco se solía llevar un control del número de visitas diarias que hacía cada delegado (testimonio de Tomás Sánchez Rodríguez). A pesar de todo, los laboratorios tenían sus

medios para saber las visitas que realizaba cada empleado y las rutas que realizaba. Por ejemplo, la obligatoriedad de mandar tarjetas postales al laboratorio desde la localidad en la que se encontrara el visitador, con su correspondiente matasellos, fecha y lugar (testimonio de Antonio Mariscal Trujillo); envío de telegramas desde el alojamiento donde se alojaba el trabajador, para confirmar que continuaba la ruta (45); llamadas del delegado a su inmediato superior (testimonio de José Antonio Rodríguez) o dejar el número de teléfono del hotel, o pensión donde se alojaba, con el propósito de confirmar que el delegado estaba en el hotel previsto o por si fuera necesario efectuar alguna comunicación (testimonio de Tomás Sánchez Rodríguez).

Estas herramientas de supervisión fueron haciéndose más evidentes con el paso del tiempo. Durante la década de 1970 los laboratorios solían pedir a los comerciales que cumplimentaran una hoja, en tamaño din A4, por cada visita realizada. En ella se escribía el nombre del médico, su dirección, pueblo o capital, productos presentados y cómo se llevó a cabo la presentación; también se recogían los posibles efectos adversos observados, para trasmitirlos al laboratorio. Estos documentos eran enviados diariamente por correo al laboratorio. Posteriormente, aparecieron las "fichas lanzaderas", fichas plegadas que se enviaban todos los días, se revisaban y se devolvían al representante. La "ficha lanzadera" fue sustituida por la "ficha perforada", en la que el delegado perforaba determinadas casillas para indicar los productos promocionados, las conversaciones mantenidas, etc.; también se enviaban por correo, y un ordenador registraba los datos a su recepción. Con la revolución de la informática, las fichas perforadas acabaron siendo sustituidas por ordenadores, tabletas y otros soportes informáticos (testimonio de Tomás Sánchez Rodríguez); la informatización de la red de ventas se produjo durante la década de 1990 (45).



La expansión de la industria farmacéutica, en pleno desarrollismo franquista (56), también tuvo su repercusión en la visita médica; a partir de 1968 y, sobre todo, en 1969, los anuncios en la prensa generalista demandando este tipo de profesionales aumentaron considerablemente. En 1970, ya había más de diez mil visitadores médicos en España (57). Como comentamos líneas arriba, muchos médicos comenzaron a expresar su malestar por el gran número de representantes a los que tenían que atender (58,59). Hubo otros factores que también contribuyeron a este estado de saturación, como la aparición de nuevos medicamentos que, en muchas ocasiones, no eran más que los mismos principios activos bajo otros nombres comerciales (60); la aparición de los objetivos de “frecuencias” de algunos laboratorios hacia sus empleados, a quienes les marcaba un número de visitas al día, en ocasiones excesivo, o el envío masivo de propaganda a través del correo postal, a la que los médicos no podían atender por falta de tiempo. Como consecuencia de todo ello, el trabajo de los delegados perdió calidad y, en muchas ocasiones, se percibía como algo que molestaba a los médicos; éstos, por su parte, llegaron a proporcionar un trato vejatorio a algunos visitadores (49,61,62, 63,64). Tal fue el estado de saturación, que algunos centros sanitarios (por ejemplo, en Madrid y Valencia) prohibieron la visita médica, aunque fuera sólo temporalmente (65,66,67).

Por si todo este descrédito fuera poco, el conocido periodista Tico Medina llegó a describir a los visitadores médicos como “los vagos mejor pagados” (49). Pero no todo fueron tratos vejatorios y malas críticas, también hubo quien defendió esta actividad profesional, incluso desde el colectivo médico. Un ejemplo es el del médico almeriense Antonio Romero Manzano, quien llegó a proponer la construcción de un monumento al visitador médico (65), de manera análoga al monumento al agente

comercial, planteado en Valencia durante la década de 1930 (68); otro ejemplo fue la comida-homenaje -en un restaurante del Valle de los Caídos- al visitador médico, organizada por el sanatorio “Helios” (Guadarrama -Madrid-), en un curso de patología respiratoria para médicos rurales (69,70).

La revista profesional *Visita Médica*, entre 1969 y 1972, recogió muchos testimonios de médicos, generalmente a través de entrevistas, en los que se puede apreciar la percepción que tenían de la visita médica y sus profesionales. En líneas generales, consideraban que la visita médica era necesaria, que la información proporcionada era de elevado valor científico y, por eso, demandaban profesionales formados y capacitados para realizar esta labor. Pero también se quejaban de la saturación, del elevado número de delegados a los que tenían que atender, y añoraban los tiempos en los que había menos visitadores y tenían más tiempo para atenderles.

La regulación de la visita médica, incluidas las prohibiciones y restricciones derivadas de la masificación, intentaron resolverse por la vía asociativa. Las asociaciones de visitadores médicos se comenzaron a constituir durante la década de 1960, aunque la eclosión definitiva se producirá a partir de la “Ley Sindical” de 17/02/1971 (*BOE*, 19/02/1971) y la Ley 19/1977, de 1 de abril, sobre regulación del derecho de asociación sindical (*BOE*, 04/04/1977). Entre 1966 y 1978 hicieron su aparición la mayoría de las asociaciones españolas de visitadores médicos. Además de regular la visita médica, las asociaciones trataron de dignificar y proteger la profesión, obtener un reconocimiento oficial, defender a sus asociados y ofrecerles beneficios sociales (51).

Una de las principales funciones que tuvieron las asociaciones de visitadores médicos fue la del reparto de “fechas” entre sus asociados, con el propósito de regular la visita médica y evitar la masificación; el

termino “fechas” aludía a la planificación horaria de los centros sanitarios, donde cada delegado tenía un calendario asignado por su asociación provincial. Si, por la razón que fuera, el visitador no podía acudir a la “fecha” previamente establecida para él, podía optar al “fallo”, es decir, a una plaza libre extra “sin fecha”, que se asignaba automáticamente al primer delegado que llegara al centro sanitario (testimonio de José Antonio Rodríguez). En determinadas zonas, como Madrid, el acceso al “fallo” era un procedimiento extremadamente complicado; en ocasiones, los visitadores acudían al centro de salud a horas intempestivas de la noche (5 ó 6 de la madrugada), para poder ser el primero en acceder al “fallo”; cuando esto sucedía, el delegado esperaba a la apertura del consultorio en el coche, con las luces puestas, para indicar a otros visitadores que el “fallo” ya estaba cogido, o dejaba un folleto de su laboratorio en la puerta. Según testimonio de José Antonio Rodríguez, la presencia de visitadores médicos a las puertas de los consultorios, durante la madrugada, llegó en una ocasión a levantar las sospechas de la policía; recuerda, por ejemplo, el arresto de un compañero en el madrileño barrio de Vallecas, hasta que, en comisaría, pudo aclarar la situación. También hubo madrugones en las visitas a domicilio, pues la visita a éstos era aún más restrictiva (45); malo era esperar durante horas, pero aún peor que se olvidaran de los que estaban en la sala de espera, es el caso de un visitador, que se quedó encerrado al terminar la consulta y tuvo que pedir auxilio (testimonio de José Antonio Rodríguez).

La cohesión corporativa, conseguida gracias al asociacionismo, contó con una herramienta ejecutora fundamental: la prensa profesional. La primera revista dedicada monográficamente a esta actividad fue *Visita Médica* (1969-1972) cuyo primer número se publicó en agosto de 1969; antes, en 1937, ya se había puesto en funcionamiento una publicación periódica similar en Francia: *Le Visiteur médical*.

Visita Médica, que se repartía gratuitamente entre los delegados, surgió para cubrir la necesidad de especialización que requerían los visitadores médicos y para ofrecer apoyo en materia laboral, tal y como quedó reflejado en el editorial del primer número. Este medio, según relato de Antonio Mariscal Trujillo, pertenecía a la empresa *Noticias Médicas*, propietaria de las revistas *Noticias Médicas*, *Noticias Farmacéuticas* y *Visita Médica*; en su opinión, esta última revista también se creó con otro objetivo, el de cultivar una buena relación de la dirección de *Noticias Médicas* con los visitadores, pues algunos de ellos podrían acceder a puestos de marketing y alta dirección, donde se tomaban las decisiones e inversiones publicitarias que mantenían a las revistas. Otras revistas, aparecidas con posterioridad, de ámbito local, fueron *Forma e Informa* -editada por la asociación de visitadores médicos de Bilbao-, AS.VI.ME -propiedad de la asociación de visitadores de Valencia (ASVIME)-, o *Nuestra Profesión* -editada por la asociación Ave- rroes de Córdoba-.

6. LA VISITA MÉDICA EN ESPAÑA DURANTE LAS DÉCADAS DE 1980 Y 1990

Durante la década de 1980, disminuyeron significativamente los anuncios de prensa en los que se ofertaban puestos de trabajo para visitadores médicos, quizás porque las redes de ventas frenaron su desbocada expansión. Las asociaciones intentaron profesionalizar esta actividad, legitimarla, incluso prestigiarla tras unos años de masificación, que en nada ayudaron a este colectivo profesional. Se intentó, sin demasiado éxito, cambiar el nombre de “visitador médico” por el de “informador técnico sanitario” (I.T.S), con el propósito de dar un sesgo más profesional.

También se llegaron a crear escuelas de visitadores médicos e iniciativas similares (2), como el I Curso de Farmacología para Visitadores Médicos, impartido por el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de Cádiz durante los fines de



semana; el Curso Básico de Formación del Visitador Médico, organizado en 1992 por la Federación Andaluza de Asociaciones de Informadores Técnicos Sanitarios, que estaba estructurado en 540 horas lectivas (*La Visita Médica, Hoy, enero: 30*); la escuela de visita médica por correspondencia, una iniciativa de 1990 gestionada por el grupo *Infomedic Well Promoción*, con el objetivo de facilitar la incorporación de los alumnos al mercado laboral (*ABC Sevilla, 23/04/1990: 54*); el primer curso de agente visitador médico, en 1991, organizado por la Asociación Profesional de Informadores Técnicos Sanitarios de Sevilla y financiado por el Instituto Nacional de Empleo (71); el “Curso Básico de ITS-Visitador Médico”, declarado de interés sanitario por el Ministerio de Sanidad, organizado a partir de 1994 por la Confederación Española de Asociaciones de Profesionales de Informadores Técnicos Sanitarios; o el “Curso de Experto Universitario en Información Técnica del Medicamento y productos sanitarios”, organizado en 1998 por la Universidad de Granada y la Confederación Española de Asociaciones de Profesionales de Informadores Técnicos Sanitarios (2).

El *Estudio básico y exploratorio de la visita médica en España* (72), publicado en 1995, estimaba que un 31,7% de los visitadores médicos disponían de un título de grado superior y un 21% de grado medio. Entre 1999 y 2004, se estimaba que el 80% de los profesionales de la visita médica eran titulados superiores, la mayoría con estudios de carácter biosanitario; también se apreciaba un incremento en el nivel de exigencia de las empresas farmacéuticas en sus contrataciones de personal para la promoción e información de medicamentos (73).

En lo que respecta al trabajo cotidiano, durante este período continuaron realizándose visitas a domicilios, aunque lo más frecuente era realizar el trabajo en los ambulatorios, el lugar preferido tanto por médicos como por visitadores; los primeros evitaban las aglomeraciones en las porterías de sus

domicilios, y los segundos podían justificar ante sus jefes un mayor número de visitas realizadas, aunque éstas fueran rápidas e impersonales. Con todo, en algunos ambulatorios -por ejemplo, de Madrid o Navarra-, los médicos sólo podían recibir a los visitadores en la puerta de los ambulatorios, debido a las prohibiciones temporales de acceso (74).

Los propios pacientes también reaccionaron ante esta masificación; no comprendían la labor que realizaban estos profesionales, sólo veían a señores que entraban en las consultas portando un maletín, interrumpiendo y retrasando el trabajo de los médicos. En algunos casos, se llegaron a colocar carteles informativos en domicilios y centros sanitarios, con el fin de mejorar la imagen del visitador médico. Las revistas profesionales también se sumaron a esta campaña de concienciación; algunas, como *Nuestra Profesión*, llegaron a publicar un “decálogo de la visita médica”, a modo de código profesional de buenas prácticas:

1. Si ves a tres compañeros en una sala de espera, piensa que un cuarto puede molestar.
2. No hagas grupos en los pasillos de los hospitales, clínicas, sanatorios o similares.
3. Procura respetar la casa del médico como si fuera tuya. Él así te la ofrece.
4. Es de desear que lo negativo no trascienda al público, así como las interioridades de tu profesión, buenas o malas.
5. No formes caravanas cuando salgas de viaje a la provincia. Si lo haces, no te extrañe que te digan que vas en ‘manada’.
6. Trabaja para tu laboratorio, pero no atropelles por ello, al médico ni a tus compañeros.
7. Se respetuoso para con los demás y podrás exigir respeto para ti.
8. Se servicial pero no servil.
9. La valentía es una virtud. Si tienes algo que decir de tu profesión, el Círculo es el sitio. Haciéndote solidario con él,

denunciando anomalías de funcionamiento y dando sugerencias para una mejora en los métodos.

10. Convéncete: NUESTRA PROFESIÓN será lo que nosotros queramos que sea" (75).

Con el Real Decreto 137/1984, de 11 de enero, "sobre estructuras básicas de salud" (BOE, 01/02/1984), se crearon los centros de salud y los equipos de atención primaria; de esta forma, desaparecieron los cupos escalonados de dos horas de los médicos y, por lo tanto, los visitadores pudieron organizarse mejor pues los médicos recibían antes o después de terminar su jornada laboral. Sin embargo, según testimonio de Purificación López, conocida en Madrid como como "la dama del alba", por los madrugones que se daba para poder conseguir el "fallo", la mejora en las condiciones de trabajo en cierto modo acabó con el espíritu de camaradería fraternal entre visitadores, pues a pesar de ser competidores pasaban muchas horas juntos en los ambulatorios, solían comer y hasta jugar al mus durante las sobremesas.

Como ya venía ocurriendo en años anteriores, las asociaciones regionales fueron las encargadas de organizar la visita médica en los centros de salud, un mecanismo que en la actualidad continúa vigente. Por ejemplo, en Madrid, ADEVIME enviaba trimestralmente los cuadrantes de trabajo a las delegaciones de los laboratorios (testimonio de José Antonio Rodríguez).

Algunos delegados, además de acudir a domicilios y a centros de salud, también visitaban farmacias para hacer pedidos, detectar faltas y hacer seguimiento sobre la dispensación de los medicamentos de los laboratorios (testimonio de Purificación López). Según datos recogidos en *Ebase. Estudio básico y exploratorio de la visita médica en España*, el visitador médico dedicaba en estos años once horas al día, visitando a 14,6 médicos de media diaria (72). Todo ello retribuido con un salario anual, a finales de la década de 1980, de unas doscientas ochenta mil pesetas -cuando se comenzaba en un laboratorio- más incentivos

de hasta un millón de pesetas; a principios de la siguiente década ya se pagaban unos tres millones de pesetas más incentivos (ABC Sevilla, 27/03/1988, pág. 72, y 12/05/1991, pág. 92).

Como comentábamos en la introducción de este trabajo, la consolidación definitiva de esta profesión se produjo tras la publicación de la Directiva Comunitaria 92/28/CEE, que regula la publicidad de medicamentos para uso humano, transpuesta en España a través del Real Decreto 1416/1994, de 25 de junio (BOE, 29/07/1994), "por el que se regula la publicidad de los medicamentos de uso humano". La Directiva incidía en la importancia de esta actividad, reconocía la profesionalidad de los visitadores médicos en todo el territorio comunitario y abogaba por la necesidad de imponer determinadas obligaciones de carácter informativo. Sin embargo, la norma española, el mencionado Real Decreto 1416/1994, no señalaba -al menos de manera explícita- la importancia que tenía la visita médica, y consideraba a esta práctica como una forma más de publicidad. En cualquier caso, en diferentes apartados del artículo 12, se introducían algunas novedades de obligado cumplimiento: los laboratorios deberían ofrecer una formación adecuada a los visitadores, éstos deberían entregar una ficha técnica en cada entrevista, también deberían transmitir cualquier información recibida de los médicos, especialmente lo concerniente a posibles efectos adversos de los medicamentos (farmacovigilancia). También se recordaba la incompatibilidad de la visita médica con otras actividades sanitarias, aspecto sobre el que ya se venía legislando desde 1963, y se ampliaba la incompatibilidad de la profesión no solo a médicos, veterinarios y farmacéuticos en ejercicio, sino también a administradores del medicamento, entendiendo por administradores a todos los sanitarios con acceso a los medicamentos todos los profesionales que gestionan el acceso al medicamento.

Ilustres personalidades del mundo sanitario, como José Luis Valverde López, eurodiputado y catedrático de Historia de la Farmacia y



Legislación Farmacéutica en la Universidad de Granada (76), o Antonio Orozco Acuaviva, Catedrático de Historia de la Medicina, se pronunciaron sobre esta nueva normativa. Recogemos el testimonio de éste último, en el que se alude a lo que él consideraba como el nacimiento de una nueva profesión: “He tenido el privilegio de ser testigo de excepción de un hecho histórico: la creación de una nueva profesión, la de visitadores médicos (...) yo quisiera hacer hoy un acto de homenaje a favor de uno de esos grupos profesionales originarios de lo que actualmente son los visitadores médicos, y es el de los antiguos ‘representantes de productos comerciales’” (2, p. 191-192).

7. CONCLUSIÓN

La revolución terapéutica, iniciada a comienzos del siglo XIX, contó con una aliada de excepción, la industria farmacéutica, capaz de optimizar y sistematizar las nuevas propuestas emanadas desde disciplinas como la química, la farmacología, la microbiología o la tecnología farmacéutica. Estos avances científicos, vehiculados a través de los nuevos métodos de producción al por mayor, dieron como resultado un nuevo medicamento, que dejaba atrás la vieja farmacia tradicional, sustentada en los remedios de droguería medicinal, las preparaciones elaboradas *secundum artem* y los polifármacos milagrosos, situados entre la superstición y el galenismo. En líneas generales, los procedimientos industriales utilizaban otro tipo de materias primas: principios activos vegetales y sustancias químicas de síntesis, es decir, moléculas farmacológicamente activas; se presentaban bajo nuevos formatos -como comprimidos, cápsulas o inyectables-; presentaban un aspecto atractivo -cartonajes y celofanes de colores, envasado cuidadoso, etc.-; utilizaban procedimientos de mecanización, promoción y protección industrial; y eran utilizados en poblaciones patológicamente homogéneas pues, al fin y al cabo, estaban diseñados para hacer frente a

enfermedades y no a enfermos (77) (78). En este contexto, a menudo ajeno al sentir profesional de los médicos y farmacéuticos más tradicionales, emergió una figura profesional, la del visitador médico, que actuó como nexo de unión entre la industria moderna del medicamento y los facultativos, con un doble objetivo: informar de las novedades terapéuticas propuestas por los laboratorios farmacéuticos y promocionar estos productos. Por lo tanto, la existencia de este grupo profesional va indisolublemente ligada a la industria farmacéutica, aunque el tipo de actividad profesional, la de “viajante de comercio”, puede remontarse al siglo XVIII, en el contexto de la Revolución Industrial y el nacimiento de las grandes fábricas. Con todo, fue en el siglo XIX cuando estos trabajadores se hicieron más habituales, y se especializaron en la representación de productos medicinales.

En España, al igual que en el resto de países desarrollados, los primeros esbozos de esta profesión sanitaria, vinculada a la industria farmacéutica, se retrotraen a mediados del siglo XIX, aunque podemos documentarlo, de manera más certera, a partir de la década de 1860, cuando empiezan a aparecer en la prensa farmacéutica anuncios con alusiones a representantes de medicamentos, al principio tratándolos de reclutar de entre los mancebos de botica o los empleados de droguerías, para que fueran ellos quienes representaran a las casas comerciales, simultaneando esta actividad con sus cometidos habituales. Quizás también presentaran estos productos a los médicos, aunque esta labor empieza a ser más evidente durante la década de 1880, con el establecimiento de los representantes de laboratorios farmacéuticos extranjeros, y con la obligatoriedad de la receta para muchos de estos medicamentos.

La especialización definitiva y la transformación en “agente científico” o “visitador médico”, se produjo durante el primer tercio del siglo XX, con el auge de los laboratorios farmacéuticos y el reconocimiento legal del medicamento

industrial a través del primer reglamento para la elaboración y venta de especialidades farmacéuticas de 1919. Durante aquellos años, convivían los representantes cualificados (farmacéuticos o médicos), que solían trabajar para grandes laboratorios, con profesionales que representaban a droguerías y pequeños laboratorios, tanto con medicamentos como con otros productos de consumo (desde joyas hasta embutidos). Desde el colectivo profesional farmacéutico, representado a través de la Unión Farmacéutica Nacional, incluso se trató de monopolizar -sin éxito- la actividad de la visita médica en favor de sus representados, los farmacéuticos, aunque a esta iniciativa se opuso el Colegio de Agentes Comerciales, cuyos miembros ya desarrollaban estas labores desde hacía mucho tiempo.

Durante la Guerra Civil, y los primeros años de la posguerra, hubo menos demanda de visitadores médicos, aunque se continuó ejerciendo esta actividad. En 1943 se aprobó la Reglamentación de Trabajo de la Industria Químico-Farmacéutica, a la que se suscribieron algunos visitadores médicos; esta norma legal clasificaba a los trabajadores de la industria farmacéutica en cuatro grupos. Los visitadores fueron incluidos entre los administrativos, concretamente en el subgrupo denominado “personal de propaganda”. De manera paralela, a efectos de encuadramiento en el Sindicato Vertical de Industrias Químicas, estos profesionales también se solían incluir en el censo obrero declarado, concretamente dentro del subapartado “personal de gestión, administrativo y comercial”.

La consolidación de la visita médica en España tuvo lugar entre 1950 y 1980. Se pasó del auge de esta actividad, cuando los médicos recibían a los delegados -sobre todo en zonas rurales- con alegría y expectación, a la saturación, ocasionada por el excesivo número de profesionales que poblaban la escena sanitaria. Una situación que acabó por colapsar los consultorios médicos y por generar, en ocasiones, antipatías entre

facultativos y público en general. Las asociaciones de visitadores médicos, surgidas durante los años sesenta y setenta del siglo XX, contribuyeron a regular la visita médica y evitar la masificación, a través de la planificación horaria de los centros sanitarios, que se realizaba entre sus asociados. Este mecanismo corporativo se pudo implementar, en muchos territorios españoles, gracias a la difusión que tuvieron las iniciativas asociativas en medios hemerográficos dedicados exclusivamente a la visita médica; en este sentido, la primera revista dedicada monográficamente a esta actividad fue *Visita Médica*, cuyo primer número se publicó en agosto de 1969, después se publicarían otras, generalmente editadas o soportadas por asociaciones profesionales.

Con el paso de los años, la tendencia fue la del visitador médico a sueldo de una empresa, aunque la figura del comisionista, que trabajaba para varios laboratorios, continuó siendo habitual hasta bien entrada la década de 1980. Sea como fuere, las jornadas laborales eran largas, de lunes a sábado, en ocasiones fuera de casa cuando tocaba visitar zonas rurales; trabajaban en los domicilios privados de los médicos, en consultas y casas de socorro o en hospitales, tanto por la mañana como por la tarde, en extenuantes jornadas laborales de diez o doce horas, además de atender a la burocracia de aquellos días, como los documentos por visita realizada, las “fichas lanzadera” o las “fichas perforadas”. Como parte de su labor informativa/comercial, entregaban muestras de medicamentos -muy esperadas en zonas donde no llegaba la cobertura médica habitual-, literaturas, monografías y demás material informativo y publicitario; una práctica muy habitual en la visita médica desde siempre.

Durante las décadas de 1980 y 1990 se ralentizó la incorporación de visitadores médicos al mundo laboral, quizás debido a la saturación de años anteriores o porque las redes de ventas frenaron su expansión.



También fue un momento bueno para iniciativas de tipo formativo, como los intentos de crear escuelas de visitadores médicos o proyectos similares; de hecho, hacia 1995, un 21% de estos profesionales ya disponían de una titulación de grado medio, y casi un tercio eran universitarios. La consolidación definitiva de esta actividad profesional se produjo en 1992, con la publicación de la Directiva Comunitaria 92/28/CEE, que regulaba la publicidad de medicamentos para uso humano, transpuesta en España a través del Real Decreto 1416/1994, de 25 junio.

8. REFERENCIAS

1. Madelon G. *La visite medicale: moyen de formation en medecine generale ou pratique commerciale*. Besançon: Universite de Franche Comte, 1999. Tesis doctoral.
2. Orduña Pereira FA. *Manual del visitador médico. Un profesional del mundo de la salud*. Madrid: Díaz de Santos, 2004.
3. Gehlerke JTA. *The impact of marketized discourse on the interaction between drug representatives and physicians*. Durham: Durham University, 2010. Tesis doctoral.
4. Rodríguez Nozal R., Romero Jiménez I. *La incorporación de las mujeres a la visita médica en España (1915-2000)*". *Asclepio* 2024; 76(2): e30, <https://doi.org/10.3989/asclepio.2024.30>.
5. Romero Jiménez I. *Historia de la visita médica en España: industria farmacéutica, ciencia, venta y profesión*. Alcalá de Henares: Universidad de Alcalá, 2025. Tesis doctoral.
6. Silva Beirão CMF da. [Sin título]. *Boletín de Medicina, Cirugía y Farmacia* 1848; 3(153): 391.
7. Francés Causapé MC., García Sánchez J., Bartolomé Piedrabuena M. *Visitas de inspección a las Boticas. Su práctica en España*". *Offarm* 1989; 6(4): 105-112.
8. Francés Causapé MC., Francés Pérez P. *Las visitas de inspección a las boticas en la ciudad de Burgos (siglos XVI al XVIII)*. Burgos: Colegio Oficial de Farmacéuticos / Monte Carmelo, 1993.
9. Campos Díez MS. *El Real Tribunal del Protomedicato Castellano (siglos XIV a XIX)*. Cuenca: Universidad de Castilla-La Mancha, 1999.
10. Laín Entralgo P. *La medicina hipocrática*. Madrid: Ediciones de la Revista de Occidente, 1970.
11. [Redacción]. *Concilio profesional. Los Avisos sanitarios* 1887; 11(21): 643-644.
12. Arnaud Bartolomei CL. *Travelling salesmen as agents of modernity in France (18th to 20th centuries)*. *Zeitschrift für Unternehmensgeschichte* 2014; 59 (2): 135-153.
13. Spears TB. *100 Years on the Road*. Yale: Yale University Press, 1995.
14. Balzac H. *L'illustre Gaudissart. [Oeuvres complètes Honoré de Balzac, 6(2)]*. Paris: Bethune et Plon, 1874.
15. Miller A. *La muerte de un viajante*. Madrid: Cátedra, 2010.
16. Greene JA. *Attention to "Details: Etiquette and the Pharmaceutical Salesman in Postwar American*. *Social Studies of Science* 2004; 34(2): 272.
17. Hale EE. *G.T.T.; or The Wonderful Adventures of a Pullman*. Melbourne: Trieste Publishing, 2019.
18. Burhop C. et al. *Merck: From a Pharmacy to a Global Corporation*. Muenchen: Verlag C.H. Beck, 2018.
19. McQuillan RL. *Is the Doctor In? The Story of a Drug Detail Man's Fifty Years of Public Relations With Doctors and Druggists*. New York: Exposition Press Inc., 1963.
20. Brody HH. *Ethics, the medical profession, and the pharmaceutical industry*. Lanham: Rowman & Littlefield publishers, 2007.
21. Nishikawa T. *Profile of Shohei Ninomiya (pharmacist), the first Japanese medical representative to practice modern European-style propaganda in the late Meiji era*. *Yakushigaku Zasshi* 2007; 42(2): 131-136.
22. Orozco Acuaviva A. *Prólogo*. In: Doña Nieves F. *Aproximación sociológica al profesional de la*

- visita médica. Cádiz: Asociación Profesional de Informadores Técnicos Sanitarios de la Provincia de Cádiz, 1988; pp. 7-12.
23. Rodríguez Nozal R., González Bueno A. Entre el arte y la técnica. Los orígenes de la fabricación industrial del medicamento. Madrid: CSIC, 2005.
24. Benavides JR. [Carta]. Los Avisos Sanitarios 1888; 12(33): 260.
25. [Redacción]. Variedades. El Restaurador Farmacéutico 1890; 45(2): 32.
26. Romero Jiménez I., Rodríguez Nozal R. Literaturas, monografías, vademécums y publicidad de recuerdo: los recursos de información técnica y publicitaria de la visita médica en España durante los siglos XIX y XX
27. [Redacción]. Anuncios. La Farmacia Española 1901; 33(52): 828.
28. Samsó D. Cooperación. El viajante: órgano del centro de viajantes y representantes del comercio y de la industria de Barcelona 1907; 5(128): 2-3.
29. Vera. Los viajantes. El Viajante de Comercio 1981; 46(524): 20.
30. Rodríguez Nozal R., González Bueno A. De objeto de consumo a producto sanitario: primeros proyectos sobre el control sanitario del medicamento en España. Llull 2004; 27: 147-164.
31. [Redacción]. Los beneméritos propagandistas de la Sociedad. El Viajante de Comercio 1931; 46(535): 7.
32. Oller J. Cómo puede facilitarse la labor de los corredores y Viajantes de Comercio. El Viajante de Comercio 1931; 46(533): 6-7.
33. [Redacción]. Pérez, vendedor, es hombre de mala suerte. El Viajante de Comercio 1934; 49(567): 16.
34. Díez Lafuente M. La Unión Farmacéutica Nacional (1913-1936): veinticuatro años de vida corporativa. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, 1995.
35. [Redacción]. La venta de especialidades no puede ser monopolio". Economía y Libertad 1933; 1(2): 8.
36. López, PA. Farmacéuticos parados. Farmacia Nueva 1943; 8(76): 300-301.
37. Martínez Sierra R. Visitadores médicos. Actualidad en Farmacología y Terapéutica 2006; 4(2): 87-89.
38. [Redacción]. Cada cual en su sitio. Farmacia Nueva 1940; 5(47): 27-28.
39. [Redacción]. De interés para los Agentes Comerciales de especialidades farmacéuticas". Boletín de los Agentes Comerciales de la Provincia de Zaragoza 1962; 30(106): 10.
40. [Redacción]. Sección profesional. Farmacia Nueva 1940; 5(38): 52.
41. Ludevid M. Cuarenta años de Sindicato Vertical. Aproximación a la Organización Sindical Española. 2^a ed. Barcelona: Laia, 1977.
42. Sanchez Recio G. El Sindicato Vertical como instrumento político y económico del Régimen franquista. Pasado y Memoria 2002; (1): 5-37.
43. Rodríguez Nozal R. El Archivo del Sindicato Vertical de Industrias Químicas como fuente para el estudio de la industria farmacéutica durante el franquismo. In: Urkia JM., Ed. XI Congreso SEHCYT. XI Congreso de la Sociedad Española de Historia de las Ciencias y de las Técnicas. II Encuentro Internacional Europeo-Americanano. Palacio de Insausti (Azkoitia, Gipuzkoa) 8-10 septiembre 2011. Donostia-San Sebastián: SEHCYT / Real Sociedad Bascongada de los Amigos del País, 2012; pp. 113-122.
44. González Bueno A., Rodríguez Nozal R. Censo-guía de los laboratorios farmacéuticos activos durante el Franquismo (1936-1975). Madrid: Real Academia Nacional de Farmacia / La Botella de Leyden, 2018.
45. Barona S. Yo. Tú. Él. "Visitador Médico". Valencia: S. Barona, 1998.
46. F-Villamil R. Vivencias. El Maletín 1996; 1(1): 10.
47. Niubó Prats F. Joaquim Cusí i Furtunet (1879-1968): emprendedor, coleccionista y mecenas, fundador de los Laboratorios del Norte de España (1902-1974) y del Museo Cusí de Farmacia. Alcalá de Henares: Universidad de Alcalá, 2019. Tesis doctoral.
48. Mariscal Trujillo A. Apuntes históricos acerca de la publicidad farmacéutica en la provincia de Cádiz. [Conferencia pronunciada en el



- Palacio de Congresos de Cádiz en marzo de 2002]. Manuscrito proporcionado por el autor.
49. Cañiz JA. Yo, visitador médico: breve anecdotario informal. Pamplona: Ulzama digital, 1999.
50. Maragall J. La gestión comercial en el lanzamiento de una especialidad farmacéutica. *Farmacia Nueva* 1959; 24(27): 428.
51. Romero Jiménez I., Rodríguez Nozal R. El asociacionismo en la visita médica: agrupaciones y colegios de viajantes de comercio, asociaciones creadas durante el franquismo desarrollista y la Transición, panorama actual. In: *Actas de Las VII Jornadas de la Sociedad de Docentes Universitarios de Historia de la Farmacia de España (SDUHFE)*. Plentzia: SDUHFE, 2026; en prensa.
52. Hernández Infantes M. Sugerencias ético-profesionales para visitadores médicos. *Visita Médica* 1972; 4(37):3.
53. Ricart Capdevila J. El verdadero profesional. *Visita Médica* 1970; 2(6-7): 3.
54. Castro, M. de. Anotaciones sobre la Primera Convención Bienal de la Industria Farmacéutica. *Farmacia Nueva* 1961; 26(297): 470.
55. [Redacción]. Proyección de la industria farmacéutica sobre el médico y el farmacéutico. *Farmacia Nueva* 1963; 28(317): 294-295.
56. González González M.J. La Economía política del Franquismo (1940-1970). Dirigismo, mercado y planificación. Madrid: Tecnos, 1979.
57. Hernández López P. La profesión de 'Visitador médico'. *Visita Médica* 1970; 2(11): 3.
58. Montesdeoca R. Problemas de relación entre médico y visitador. *Visita Médica* 1971; 2(20): 9-10.
59. Lombas Álvarez R. Cambio de la sindicalización. Nueva sede de ASVIMA y nueva junta directiva. *El Maletín* 1996; 1(1): 6.
60. [Redacción]. Entrevista al Dr. Enrique Romero, Catedrático de Patología y Clínica Médica de la Facultad de Medicina de Valladolid. *Visita Médica* 1971; 2(21): 4.
61. Murillo Mariño M. 'No me suelte usted el rollo' ¿Porque dice eso el médico? *Visita Médica* 1970; 2(12): 3.
62. Hermida Segade G. La tenaza. *Visita Médica* 1970; 2(12): 3.
63. Baranda María L. Menudencias. *Visita Médica* 1971; 3(18): 3.
64. [Redacción]. Un espectáculo lamentable. *AS.VI.ME* (1971); diciembre: 4.
65. Sotomayor MA. Carta abierta al Dr. Romero, de Almería. *Visita Médica* 1969, 1(2): 3.
66. Gálvez de la Morena F. Una situación injusta. *Visita Médica* 1970; 2(6-7): 3.
67. [Redacción]. Asuntos profesionales. *AS.VI.ME* 1971; diciembre: 3.
68. [Redacción]. El Monumento al Agente Comercial Español. *Economía y Libertad* 1935; 3(20): 9.
69. [Redacción]. Comida-homenaje al visitador médico. *Visita Médica* 1970; 2(11): 6.
70. [Redacción]. Son también compañeros. *Visita Médica* 1969; 1(2): 3.
71. [Junta de Gobierno ITS Sevilla]. Asociación profesional de informadores técnicos sanitarios de Sevilla. *La Visita Médica* 1992; enero: 9.
72. [PBM]. Ebase: Estudio básico y exploratorio de la visita médica en España. Barcelona: Doyma, 1995.
73. Martín G. Función social de unos expertos en medicamentos. *ASVIMA Magazine* 2004; 2(2): 7. [López Miranda L.] La ¿visita? en ambulatorios. *Nuestra Profesión* 1981; 2: 3 y 5.
74. [López Miranda L.] La ¿visita? en ambulatorios. *Nuestra Profesión* 1981; 2: 3 y 5.
75. [Redacción]. Decálogo de la visita médica. *Nuestra Profesión* 1981; 2: 8.
76. Valverde López JL. Conferencia del eurodiputado profesor Valverde. *La Visita Médica* 1992; 1: 17-24.
77. Rodríguez Nozal R. Desarrollo histórico de la industria farmacéutica en España con anterioridad a la Transición. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia* (2021): 87(3): 323-330. DOI: <https://doi.org/10.53519/analesranf.2021.87.03.07>.



78. Rodríguez Nozal R. El medicamento industrial: el rostro de la Revolución Terapéutica. Eidon (2009); 30: 59-64.

Si desea citar nuestro artículo:
Información científica y promoción de medicamentos: orígenes y desarrollo histórico de la visita médica en España durante los siglos XIX y XX
Ignacio Romero Jiménez, Raúl Rodríguez Nozal
An Real Acad Farm (Internet).
An. Real Acad. Farm. Vol. 91. nº 4 (2025) · pp. 357-378
DOI:<http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2025.91.04.04>



ARTÍCULO DE REVISIÓN

De las colecciones privadas a la exhibición pública: los primeros pasos de los museos hispanos de farmacia (1923-1951)**From private collections to public exhibition: the first steps of Hispanic pharmacy museums (1923-1951)**Antonio González Bueno¹ y Alejandra Gómez Martín²¹Director del Museo de la Farmacia Hispana (UCM). Universidad Complutense de Madrid²Conservadora del Museo de la Farmacia Hispana (UCM)e-mail: agbueno@ucm.es ¹, algomez@ucm.es ²

Recibido el 5 de octubre de 2025; aceptado el 7 de octubre de 2025

Disponible en internet el 30 de enero de 2026

KEYWORDS

Museología
Museos de
Farmacia
Historia de la
Farmacia
España
Siglo XX

RESUMEN

La aparición de museos de farmacia, en la España de los comienzos del siglo XX, se debió a tres factores singulares. En primer lugar, un afán coleccionista vinculado a la legitimación de la actividad profesional farmacéutica, en unos momentos en que la presencia del medicamento de fabricación industrial en el mercado hizo tambalear el *fiat secundum artem* que, hasta entonces, había constituido la enseña del trabajo farmacéutico. Se unió a este hecho el acceso, en 1915, de Rafael Folch Andreu (1881-1960) a la Cátedra de Historia de la Farmacia y Estudio Comparativo de las Farmacopeas Vigentes establecida en la Universidad Central para los estudios de doctorado, lo que supone la profesionalización de los cultivadores de la Historia de la Farmacia y su participación en reuniones y congresos internacionales. Vinculado a esta última circunstancia queda la intervención hispana en los congresos organizados por la International Society for the History of Pharmacy, fundada en 1926, en particular el primero de ellos, celebrado en 1929 en Berlín, donde de manera simultánea tuvo lugar, en el Schlossmuseum, una exposición bajo el título *Kunst- und Kulturgeschichtliches aus alten Apotheken*.

ABSTRACT

The emergence of pharmacy museums in early 20th-century Spain was due to three unique factors. First, a collecting zeal linked to the legitimization of professional pharmaceutical activity, at a time when the presence of industrially manufactured medicines on the market undermined the fiat secundum artem that, until then, had been the hallmark of pharmaceutical work. This was

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

PALABRAS CLAVE

Museology
Pharmacy
Museums
History of Pharmacy
Spain
20th Century

*compounded by the accession, in 1915, of Rafael Folch Andreu (1881-1960) to the Chair of History of Pharmacy and Comparative Study of Current Pharmacopoeias established at the Central University for doctoral studies, which meant the professionalization of those studying the History of Pharmacy and their participation in international meetings and conferences. Linked to this last circumstance is the Hispanic participation in the congresses organized by the International Society for the History of Pharmacy, founded in 1926, in particular the first of them, held in 1929 in Berlin, where an exhibition entitled *Kunst- und Kulturgeschichtliches aus alten Apotheken* took place simultaneously in the Schlossmuseum.*

1. ENTRE LA DOCENCIA Y EL RECONOCIMIENTO PÚBLICO DE LA PROFESIÓN FARMACÉUTICA: LOS MUSEOS DE FARMACIA EN LA EUROPA DE LA PRIMERA MITAD DEL SIGLO XX

En el verano de 1926 (18/08) el austriaco Ludwig Winkler (1873-1935), los alemanes Fritz Ferchl (1892-1953), Georg Urdang (1882-1960) y Walther Zimmermann (1890-1945) y el norteamericano Otto Raubenheimer (1867-1946) fundaron, en Innsbruck, la *International Society for the History of Pharmacy* (1). Esta sociedad comenzó a publicar, en 1927, *The Lectures of the General Meeting of the Society for the History of Pharmacy* y, en 1929, organizó su primera reunión internacional en Berlín (2). Al albur de la profesionalización de la Historia de la Farmacia comienzan a florecer en Europa los museos vinculados a esta disciplina.

Uno de los más antiguos en su género -y más emblemáticos- es el *Pharmazie Historisches Museum Basel*, fundado en 1924 sobre la colección privada de Josef Anton Häffliger (1873-1954), e instalado en una antigua casa conocida como 'Zum Vorderen Sessel'. Las concepciones museográficas de J.A. Häffliger (1873-1954) sobre cómo ha de concebirse una institución de este tipo, tuvieron un fuerte peso en las construcciones posteriores, entre ellas las españolas, que bebieron en esta fuente para la planificación y el diseño de sus instalaciones (3).

En 1938 se inauguró, en Múnich, el *Deutsches Apothekenmuseum*, sobre las colecciones privadas de los Rath, antiguos propietarios de la *Vial & Co. Uhlmann*, y de los Heinrici; la Segunda Guerra Mundial causó daños irreparables en estas colecciones que, trasladadas de manera temporal al Palacio Episcopal de Bamberg, acabaron formando parte del actual *Deutsche Apotheken-Museum* establecido, desde 1958, en el Palacio Ottheinrich de Heidelberg (4).

El *Royal Pharmaceutical Museum* es sensiblemente anterior, data de 1842; fue fundado a instancias de la *Royal Pharmaceutical Society*, unos meses después de establecida esta sociedad. Conoció un notable desarrollo en 1937; sin embargo, perdió importancia en la década de 1950, al extremo de ser trasladado a la Universidad de Bradford, en 1965, desde donde pasó a los *Kew Gardens*. En 1977 la *Royal Pharmaceutical Society* -y con ella el museo-, se estableció en el edificio ubicado en Lambeth, donde actualmente se encuentran instalados (5, 6).

De 1936 data, también, el *Lietuvos medicinos ir farmacijos istorijos muziejus* [Museo de la Historia de la Medicina y Farmacia Lituana], fundado por Alfonsas Kaikaris (1922-1997) tomando como base su colección personal. La ocupación de Lituania por la Unión Soviética, en 1940, dificultó el funcionamiento de este centro hasta que, en 1957, Alfonsas Kaikaris retomara el interés por



su actualización. En 1987 el museo se trasladó a un edificio del siglo XVI, en el casco antiguo de Kaunas (Lituania) (7).

El *Muzeum Farmacji Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego* [Museo de Historia de la Farmacia de Cracovia. Colegio Médico de la Universidad Jagiellonian] fue fundado en 1946, gracias a los desvelos de Stanislaw Pron (1892-1971). Su instalación actual data de 1980, donde ocupa un edificio construido en el siglo XV (8).

La idea de formar un *Museu da Farmácia Portuguesa* se gestó en 1940; surgió, como la de tantos otros centros de índole similar, ligada a la organización de exposiciones y conferencias en el ámbito de la Historia de la Farmacia. Su embrión se encuentra en la cesión de la colección personal de Carlos Salgueiro Basso (1935-2005) a la *Associação Nacional das Farmácias* [ANF], si bien habrá que esperar a 1981 a que esta asociación profesional portuguesa tomara bajo su directa responsabilidad el establecimiento de un espacio museístico, inaugurado en 1986 (9).

En 1954 abrió sus puertas el *Muzeul Farmaciei* de Cluj-Napoca (Rumanía), vinculado al *Muzeului Național de Istorie a Transilvaniei*, en la más antigua farmacia de la localidad: la casa Hintz; su origen es la colección de objetos del profesor Iuliu Orient (1869-1940). Este mismo año se inauguró un espacio propio para la Farmacia en el *Museo di Storia della Medicina* dependiente de la Sapienza Università di Roma; la colección farmacéutica se debe, en buena parte, al legado que en 1947 realizara el cantante de ópera Evan Gorga (1865-1957); albarelos y vidrios de manufactura italiana procedentes de Faenza, Deruta, Caltagirone y Cafaggiolo, se unieron a la colección Sarnelli, compuesta en gran parte por plantas medicinales, y al botamen de la colección Neuschuller.

El listado de museos dedicados a la actividad farmacéutica podría alargarse con más ejemplos, prácticamente todos los países de nuestro entorno cultural cuentan con un museo dedicado a esta actividad profesional (10-14).

Convendrá señalar solo dos elementos comunes: su génesis a partir de la profesionalización de la Historia de la Farmacia como disciplina científica, tras la fundación de la *International Society for the History of Pharmacy*, y su origen gestado sobre las colecciones personales de quienes serían sus primeros directores. Su finalidad no es homogénea y tiene bastante relación con las instituciones a las que quedan asociados: aquellos dependientes de las universidades son concebidos con una finalidad de carácter docente; los vinculados a agrupaciones e instituciones profesionales giran en torno a la justificación social de la actividad farmacéutica.

2. EL MUSEO DE FARMACIA MILITAR: ELEMENTO REIVINDICATIVO DEL EJERCICIO PROFESIONAL

En marzo de 1925, el subinspector farmacéutico Joaquín Ezquerra del Bayo y García de Valladolid (1863-1942) escribía en las páginas del *Boletín de Farmacia Militar*:

“En un grupo de compañeros entusiastas de la profesión [farmacéutica] ha germinado la idea de crear un pequeño Centro donde puedan reunirse cuantos elementos sirvan para enaltecer la Facultad a que pertenecemos y conservar la memoria de quienes se distinguieron en servicio del Ejército [...]”

Esta idea hace ya años la han realizado países más progresivos que el nuestro, donde, si se cuida preferentemente de la vida económica del farmacéutico, no se olvidan cuantos medios tiendan a hacerle respetable entre sus conciudadanos [...]

Estas líneas se dirigen, por tanto, a todos los compañeros, para que, si quieren contribuir a la realización del proyecto indicado, remitan al Laboratorio Central aquello que, dado de baja, aún perdure y juzguen

aprovechable a tal fin, uniendo a esto cuanto puedan reunir entre los amigos que ejercen la profesión civil. Con un poco de constancia puede conseguirse un modesto conjunto que sea de utilidad y prestigio de la Corporación" (15).

Sembraba así la semilla de lo que, tiempo después, constituiría el Museo de Farmacia Militar; sus primeros fondos se entroncan con las exposiciones nacionales e internacionales en la que, desde la década de 1920, venía participando la Farmacia Militar.

Basten algunos ejemplos que nos ayudarán a conocer la composición del "grupo de compañeros entusiastas" a los que hacía referencia Joaquín Ezquerra del Bayo en las líneas que anteceden: en 1923, con ocasión de la celebración, en Salamanca, del IX congreso de la Asociación Española para el Progreso de las Ciencias, el teniente coronel Ciro Benito del Caño (1872-1945) y el capitán Rafael Roldán Guerrero (1888-1965), instalaron unas vitrinas con los productos elaborados en las instalaciones del Laboratorio de Medicamentos del Ejército, junto a ellos figuran otros expositores con los ciclos evolutivos de los medicamentos arsenicales, de bismuto, hierro y plata (16). En 1927, en esta ocasión en Cádiz, en el Parque del Genovés, con motivo del XI Congreso de la Asociación Española para el Progreso de las Ciencias, el farmacéutico mayor Luis Benito Campomar (1888-1981) presentó una estufa de cultivos con regulador automático y Rafael Roldán un furgón de farmacia de tracción hipomóvil (17). En 1933, durante la celebración del VII Congreso Internacional de Medicina y Farmacia Militares, Rafael Roldán expuso, en el Palacio de Cristal de El Retiro, dos modelos de farmacias de los siglos XVI y XVII junto a una gran maqueta del edificio construido en la calle Embajadores de Madrid para albergar las nuevas instalaciones del Laboratorio Central de Farmacia; simultáneamente, en el Palacio de la Minería de El Retiro, ubicó el material relacionado con

la farmacia castrense que había acumulado desde 1925: desde una colección de botamen farmacéutico de loza talaverana de los siglos XVII y XVIII, procedentes de la farmacia militar de Ceuta, a una amplia selección de materiales de vidrio: retortas, alargadores, destilatorios, etc.; una colección de aparatos de hierro y bronce del XVIII procedentes del antiguo laboratorio de medicamentos de Málaga, además de algunos cuadros al óleo de quienes habían dirigido la Farmacia Militar desde 1815 hasta la fecha de la exposición y una selección de las obras publicadas por farmacéuticos militares (18, 19).

La organización y exposición de estas piezas tiene, en sus inicios, un valor reivindicativo del estatus profesional del farmacéutico militar, "quedando nuestra profesión al margen, a pesar de tener un abolengo tan antiguo" señalará Joaquín Ezquerra del Bayo en el texto citado líneas atrás, y es que, en el cambio del siglo XIX al XX, el farmacéutico militar, como prólogo de lo que ocurriría en el mundo civil, adquiere un nuevo rol frente a la fabricación del medicamento.

Este Museo de Farmacia Militar nace con un objetivo que aún hoy permanece vigente: difundir las actividades de este Cuerpo del Ejército, tanto en el ámbito militar como en el civil, demandando el reconocimiento de un prestigio social en progresiva caída desde el inicio de la fabricación industrial del medicamento.

En España, este movimiento reivindicativo, en el que la historia -y con ella los elementos materiales que la sustentan- es empleada como un mecanismo para elevar el prestigio profesional, data de los comienzos de la década de 1920. Rafael Roldán, un capitán que llegaría a ostentar el empleo de general en 1948, participará, en 1921, en el Congreso Internacional de Medicina y Farmacia Militares, celebrado en Bruselas; será entonces cuando le asalte la idea de fundar un museo dedicado a la farmacia castrense (20).

La ocasión se presentaba propicia; los laboratorios de farmacia militar, hasta



entonces ubicados en la madrileña calle Amaniel se trasladaban a un amplio espacio en la calle Embajadores; unas instalaciones inauguradas en 1927, en las que quien fuera su primer director, Antonio Cánovas Llovet (1869-1960), cedió un espacio para la conservación y exhibición de los materiales históricos acumulados por Rafael Roldán. En 1928 el museo estaba en proceso de instalación, tal como pudieron constatar los participantes en la XVI asamblea de la Unión Farmacéutica Nacional; en su diseño y construcción participaron Ciro Benito y Rafael Roldán. A su museología contribuyó la visita que el farmacéutico mayor Luis Maíz Eleizagui (1880-1967) realizara, en la primavera de 1929, a los museos *Welcome, British y Victoria & Albert*, con ocasión de la celebración, en Londres, del V Congreso Internacional de Medicina y Farmacia Militares: "... los objetos ya no se exhiben en correcta formación obedeciendo únicamente para su colocación a la simetría, sino que se trata de presentarlos en forma que se aproximen lo más posible a la realidad" (21).

El propio Rafael Roldán consignará la instalación del Museo de Farmacia Militar en una intervención realizada, en el diciembre de 1941, en la Real Academia de Farmacia:

"... fué hacia 1920 cuando empecé mis trabajos de recolección de datos, documentos, materiales, retratos, libros, utensilios, etc., etc., que fuí guardando amorosamente en espera de que se presentase una ocasión propicia, para con todo aquel arsenal de objetos llegar a la formación del anhelado Museo de Farmacia Militar. Tuve que luchar con muchas dificultades, ciertamente, y hasta con la incomprendión de aquellos -nunca faltan- que se reían de mis proyectos; pero en 1934 tuve la suerte de que el por entonces Director del Laboratorio y Parque Central de Farmacia Militar [...] el doctor D. Joaquín Mas-Guindal, se hiciera eco de mis pretensiones y me

diera toda clase de facilidades para instalar en dicho Centro el aludido Museo, pues yo aspiraba a que estuviese en la casa solariega de los farmacéuticos militares..." (22).

En los años anteriores a la Guerra Civil, Rafael Roldán 'reconstruyó' un primer laboratorio iatroquímico, simulación del que habría sido establecido en 1693 en la madrileña calle del Tesoro, próximo al antiguo Alcázar, y la botica del Hospital Militar de Ceuta, al modo en que debió estar en funcionamiento en el siglo XVIII (23, 19, 24).

Esta primigenia instalación conoció sucesivas ampliaciones hasta que, junto a los laboratorios de farmacia militar, fuera trasladado, en 2015, al Centro Militar de Farmacia, en su sede actual de Colmenar Viejo (Madrid), donde ha renovado su museografía y cambiado su discurso museológico, haciendo un recorrido cronológico a través de las piezas expuestas.

3. EL MUSEO DE FARMACIA HISPANA: UN ESPACIO PARA LA DOCENCIA Y LA INVESTIGACIÓN

En su esfuerzo por estudiar cuento de valor histórico se conservara en colecciones hispanas de material farmacéutico, Rafael Roldán y Ciro Benito publicaron, en 1928, un catálogo preliminar de cerámica farmacéutica; en él manifestaban su temor a la desaparición del patrimonio farmacéutico:

"Hay, pues, que evitar a todo trance que los farmacéuticos españoles no se interesen en el estudio de cuantas vasijas o material farmacéutico antiguo pase por su mano [...] Todo menos que por indolencia dejemos que salga de nuestro país lo que constituye el mayor galardón de nuestra historia, y cada farmacéutico debe ser un defensor celoso de la gloriosa tradición de nuestra profesión..." (25).

Meses después, en los inicios de febrero de 1929, con ocasión de un viaje a Alemania,

Rafael Roldán escribirá una crónica para la sección “De arte y ciencia” del periódico madrileño *ABC*, sobre los museos de farmacia de Núremberg y Múnich:

“Admirables por todos conceptos son las instalaciones de diversa índole presentan los renombrados Museos de Nuremberg y Munich [...] Al contemplar las magníficas instalaciones de Alquimia y Farmacia de los Museos citados entristece el ánimo pensar que en España no poseemos cosa semejante [...] ¿Se perderá lo existente por el abandono e incuria de los hombres? Seguramente, no. Un profesor meritísimo, el doctor D. Rafael Folch y Andreu se ocupa en la actualidad con paciencia de benedictino en recolectar cuanto de notable y el interés histórico para la Farmacia se conserva aún en nuestra Patria, para poder formar en su día, cuando esta Facultad se traslade a la futura Ciudad Universitaria, un Museo de Farmacia retrospectiva que igualará seguramente a lo ya descrito de los Museos alemanes...” (26).

Las afirmaciones de Rafael Roldán tienen su contrapunto en las palabras que Rafael Folch Andreu dejó anotadas en la prensa profesional hispana tras su participación en el Congreso de Historia de la Farmacia celebrado, en Basilea, en 1934; allí, al amparo de la *Gesellschaft für Geschichte der Pharmazie* y bajo la tutela de Josef Anton Häffliger, fundador del *Pharmazie Historisches Museum Basel*, se acordó la conveniencia de implantar la enseñanza de Historia de la Farmacia en todas las universidades y un museo nacional de farmacia en cada país: Rafael Folch mostrará una triste perspectiva de la situación en España:

“... hace unos años hicimos con nuestro amigo Sr. Roldán para que los farmacéuticos españoles nos prestaran ayuda en la instalación de un Museo de Historia en nuestra Facultad. Pocos acudieron al llamamiento [...] motivaron un decaimiento tan grande

en mi ánimo que me impidió el que renovara la petición, razón por qué nuestro Museo sigue una marcha muy lenta, ya que me limito a adquirir todo aquello que me es posible, dados los pocos recursos con que cuenta para ello la Facultad [...] Häffliger, en una cena, dijo que cada nación debería escoger un lugar donde centralizar en un Museo histórico de carácter nacional las riquezas farmacéuticas pretéritas que hoy se hallan dispersas...” (27).

Sus palabras fueron refrendadas por Josef Anton Häffliger, quien visitó España en los meses anteriores a la Guerra Civil; sus impresiones fueron leídas, en diciembre de 1941, en el seno de la Real Academia de Farmacia:

“El Congreso Internacional de Historia de la Farmacia celebrado en Basilea el 1934 [...] reconociendo el valor que como testimonio o fuente de conocimiento histórico tienen estas antigüedades farmacéuticas, le dedicó especial atención y recomendó colecciónarlas y exponerlas sistemáticamente. De ahí que en dicha Asamblea se adoptase por unanimidad la proposición de que: «Cada país procure instalar por sí mismo, en un edificio destinado a esta clase de exposiciones; un Museo histórico de la Farmacia, de carácter puramente nacional».

Colecciones o museos de esta naturaleza los tienen ya Ámsterdam y Copenhague, desde 1887; París y Londres, desde 1913; Bruselas, desde 1924, y Oslo y Moscú, desde 1936. Austria, Dinamarca y Alemania también los poseen, y Yugoslavia y América trabajan en la actualidad para fundarlos.

Séame permitido, por tanto, promover en las siguientes líneas una a modo de discusión sobre el plan que debería seguirse para conseguir esta finalidad...” (28).



Este mismo año de 1934, Rafael Folch publicó, a tenor de un donativo efectuado por Lorenzo Diez Giménez, director gerente del *Centro Farmacéutico Asturiano*, un breve texto donde daba cuenta de los materiales conservados en el caserón de la madrileña calle de la Farmacia, almacenados a la espera de ser instalados en el nuevo museo que habría de ubicarse en la Ciudad Universitaria:

“.... quiero agradecer públicamente al donante, por el regalo con que me ha honrado, y manifestarle que, para asegurar su conservación, lo he depositado, convenientemente exornado, en la Facultad de Farmacia de Madrid. Figura pues en el Museo de Historia de la Farmacia Española que desde hace algunos años estoy organizando y que hoy ya cuenta con numerosísimos objetos, algunos de gran valor, que el día de mañana encontrarán sitio adecuado y digno, en el edificio que para la Facultad se ha levantado en la Ciudad Universitaria [...] Sirvan estas líneas de llamamiento a todos los farmacéuticos y en especial a los asturianos, quienes, como oriundos de la región donde empezó la Reconquista, han demostrado siempre gran amor a la Patria; y patriótico es el contribuir a reunir en un Museo todo el material de la Farmacia española pretérita que se encuentra diseminado y que poco a poco sale furtivamente por las fronteras para enriquecer a los Museos extranjeros. Tenga en cuenta el farmacéutico que posee objetos antiguos de Farmacia a los que rinde devota veneración, que con el tiempo caerán en manos de otros que no sentirán igual afecto, ni por la profesión, ni por la historia y, que por ello entenderán que es mejor convertirlos en unas miserables pesetas, cuando, desde el punto de vista espiritual, no son los objetos de esta índole susceptibles de tasación.

Mayormente, pueden y deben desprenderse de ellos, en bien de la cultura española, aquellos que consideran que no poseen valor alguno los objetos pretéritos de Farmacia que a ellos pertenecen. Cosas sin importancia para unos, pueden ser de gran aprecio para los demás...” (29).

En los días previos a la Guerra Civil, el traslado de estos enseres a la Ciudad Universitaria era prácticamente un hecho:

“En efecto: en octubre de 1936 debía trasladarse nuestra Facultad a los amplios locales que para ella se habían construido en la Ciudad Universitaria [...] aquel nuestro hermoso edificio, como los demás de dicha Ciudad, ha sufrido los rigores de la guerra en extremo tal, que tendrá que rehacerse mucho de lo que estaba a punto de ser inaugurado...” (30).

El pensamiento de Josef Anton Häfliger se hace patente en el diseño del Museo de la Farmacia Hispana:

“Ahora bien, si se quiere, con la ayuda de este material, elevar la arqueología farmacéutica a una verdadera disciplina, entonces será necesario prescindir de eventuales apilamientos. Nuestros museos deben ser, en primer término, colecciones para la enseñanza; y después, lugares de investigación. Para ello, y con arreglo a un programa circunscrito, habría que proceder metódicamente y colecciónar y exponer sistemáticamente [...]”

Con toda la acentuación del carácter nacional de la obra hay que descubrir y señalar, no obstante, influencias y relaciones de dependencia históricas, geográficas, culturales y de orden práctico que pongan de manifiesto la conexión de la Farmacia universal, que ni está limitada por el tiempo ni por el espacio [...]”

Los más directamente interesados en este Museo serán los estudiantes, los

profesores, los pertenecientes a la profesión y los científicos en el sentido amplio de la palabra. Todos ellos lo utilizarían como un Instituto docente y de investigación. Este ensanchamiento del dominio de la enseñanza farmacéutica prestaría, entre otros, el servicio de preparar a los jóvenes colegas para peritos en Arqueología farmacéutica y para conservadores, lo cual es ya una importante y nueva tarea para el porvenir.

Pero sobre todo sería el Museo, para la masa general de los visitantes, el medio más adecuado de instrucción respecto de la posición social y actividades de la Farmacia [...] Cuanto más capacitado se halle un Museo para esta labor social, tanto más rico debe ser su contenido. Esto lleva consigo que ha de ser considerado como institución pública, y, por ende, accesible gratuitamente para todos..." (31).

Sobre estas bases museísticas se construyó el Museo de la Farmacia Hispana en su actual ubicación: la Facultad de Farmacia sita en Ciudad Universitaria, rehabilitada e inaugurada en 1943. La espoleta detonante fue la celebración, en el edificio de la Facultad de Farmacia madrileña, del I Congreso Hispano Portugués de Farmacia, en la primavera de 1948. Los asistentes pudieron disfrutar de una exposición aneja al evento, organizada por Rafael Roldán Guerrero, para la que se utilizaron 888 m² distribuidos entre las plantas baja y sótano del edificio de la Facultad madrileña (32). Por vez primera se abría al público la denominada 'Sección de Historia', en lo que sería la sala principal del futuro Museo de la Farmacia Hispana: se había instalado ya la copia de la botica del Hospital Tavera y la botica dieciochesca de Antonio Gibert, procedente de Torredembarra. El Museo de la Farmacia Hispana fue oficialmente inaugurado en 1951, con la distribución de las vitrinas y la forma de exponer los objetos que perdura aún hoy (33).

Las piezas están ordenadas por técnicas artísticas o por tipologías de objetos, exponiéndose toda la colección de forma abigarrada, tal y como eran las pautas museográficas de esos años (34-37).

4. UN PROYECTO FRUSTRADO: EL MUSEO FARMACÉUTICO NACIONAL DE LA ACADEMIA

Los primigenios Estatutos de la Real Academia Nacional de Farmacia, aprobados en el verano de 1932 (O.M. 16/06/1932. BOE, 21/06/1932), establecen entre los fines propios de la institución la organización de un museo farmacéutico (art. 3.N). Para hacer realidad este objetivo, en 1933, Francisco Javier Blanco Juste (1882-1953) propuso, en una de las reuniones académicas, reunir todos los objetos materiales y documentos históricos de carácter farmacéutico repartidos por España y en trance de desaparecer (38, 39). La iniciativa fue nuevamente comentada en la Junta de Gobierno celebrada el 15 de noviembre de 1933, a raíz de un artículo publicado por F.J. Blanco Juste en las páginas de *El Restaurador Farmacéutico* (40), donde idealizaba sobre la fundación de un 'Museo Farmacéutico Nacional', distribuido en seis salas, con un espacio propio:

"En la Ciudad Universitaria, en un pabellón de la espléndida Facultad de Farmacia o en el local que se deja en la calle de la Farmacia. Urdiendo, en cualquier sitio, me inclino más a la calle de la Farmacia, es típico, ancestral, muy suyo, allí podría instalarse el imaginado 'Museo Farmacéutico Nacional'" (41).

En esta misma sesión, Aurelio Gamir Sanz (1878-1964), académico correspondiente, que ya había donado una reproducción de la botica del Hospital del Cardenal Tavera al Museo de la Farmacia Hispana, sugirió organizar una suscripción para subvencionar los gastos ocasionados por la puesta en funcionamiento de este futuro museo (42).



Nada más volvió a tratarse al respecto hasta que, en la sesión del 12 de diciembre de 1941, Josef Anton Häffliger, académico correspondiente extranjero, disertará, a través de la voz de Eduardo Tirado Ruiz (1869-1948), sobre la conveniencia de fundar un Museo Español de Historia de la Farmacia (43), instando a la Real Academia a que actuara como catalizador.

Su propuesta tuvo respuesta, en esa misma sesión académica por parte de Rafael Foch Andreu y Rafael Roldán Guerrero; el primero le comunicó la pronta inauguración del Museo de la Farmacia Hispana, ubicado en la nueva Ciudad Universitaria, cuya apertura se había retardado a consecuencia de la Guerra Civil (44); el segundo, comentó la fundación del Museo de la Farmacia Militar, en Madrid (45).

Pese a todo, la Academia Nacional de Farmacia mantuvo siempre, entre sus fines, el deseo de disponer de un museo o gabinete de recuerdos; fueron especialmente significativos los esfuerzos de Rafael Roldán a tal efecto realizados en los finales de la década de 1940. En 1969, bajo los auspicios de Ángel Santos Ruiz (1912-2005) se formó una comisión destinada, una vez más, a estudiar la posible instalación de un museo académico; su primera instalación física no tuvo lugar hasta 1981, conoció una reubicación y remodelación en enero de 1994 (46, 47, 8).

5. DE COLECCIÓN PRIVADA A ELEMENTO IDENTITARIO: EL MUSEO CUSÍ

Joaquím Cusí i Furtunet (1879-1968), farmacéutico, propietario de *Laboratorios del Norte de España*, fundados en 1915, fue uno de los grandes coleccionistas de la España anterior a la Guerra Civil; en 1924 adquirió la botica del Monasterio benedictino de Santa María la Real de Nájera (Logroño) (48). Tras el traslado de la empresa, en 1925, al Masnou (Maresme), donde todavía se encuentra instalada, destinó un espacio para la reubicación de la farmacia monástica a la que adicionó algunas salas para mostrar su colección de libros, utensilios y aparatos

médicos y farmacéuticos pretéritos. El Museo quedó finalmente instalado en 1929 y, desde entonces, se convirtió en referente identitario de los *Laboratorios del Norte de España* y visita obligada de cuantos eventos realizará la profesión farmacéutica en el ámbito catalán (49).

En 1931 comenzó a editar la revista *Analecta Terapéutica*, órgano de información de *Laboratorios del Norte de España*; en ella, Joaquim Cusí instauró la sección 'Museo en formación', un espacio destinado a insertar información sobre las donaciones y adquisiciones del Museo de Farmacia y Medicina retrospectivas (50).

En 1968 *Laboratorios Cusí*, nuevo nombre que adoptaron estas instalaciones tras la muerte de su fundador, pasaron a ser propiedad del grupo *Alcon*, a excepción del Museo Cusí que fue cedido por las herederas a la Real Academia de Farmacia de Cataluña, a quien corresponde la propiedad actual del Museo si bien es la empresa farmacéutica (actualmente el grupo *Novartis*) quien se ocupa del mantenimiento y la difusión del centro.

6. ESPACIO PARA EL TURISMO: LA RECREACIÓN DE FARMACIAS COMO ELEMENTOS DE EXHIBICIÓN PÚBLICA

El Museo Cusí no es la única colección farmacéutica singular expuesta al público en el territorio hispano durante los años de nuestro interés. En 1929, con motivo de la Exposición Internacional celebrada en Barcelona, se levantó una estructura denominada 'Pueblo Español de Monjuich', en ella se ubicó una botica en la que se dio cabida a colecciones de cerámica farmacéutica y vidrio; entre ellas piezas de la botica Balvey y una amplia serie de botes cerámicos de muy variada procedencia, con series de alfares de Barcelona, Valencia, Paterna, Villafeliche, Teruel y Talavera, junto a una amplia representación de frasquería y botillería farmacéutica, propiedad del Colegio de Farmacéuticos de Barcelona (51).

A fines de 1932 (18/12) se inauguró como museo la antigua farmacia de la Cartoixa de Valldemossa, instalada en una de las capillas del claustro; al mismo tiempo se abría a los visitantes la iglesia y su sacristía. Esta botica fue fundada entre 1723 y 1725 y mantuvo su actividad hasta el 1895; no solo sirvió de farmacia de la comunidad religiosa sino que, a partir de 1835, como consecuencia de la desamortización de la Cartuja, amplió sus servicios al ámbito municipal. El espacio recreado en el claustro conserva los utensilios propios de estos establecimientos en tiempos de la Ilustración: botes, cajas, retortas, arquetas, destiladores, balanzas, morteros, etc. (52).

También con tintes de carácter lúdico se restauró, en los primeros años de la dictadura franquista, la botica del Monasterio de Santo Domingo de Silos; las redomas, el mortero y algunas otras piezas procedentes de la desamortización fueron adquiridas con destino al Museo de la Farmacia Hispana, donde aún se conservan; no así el mobiliario, la cajonería, la biblioteca, el botamen y los utensilios empleados en los procesos de destilación con los que se elaboró un remedio de la que debió ser ese lugar en los tiempos de la Ilustración española (53).

Estas estructuras, idealizadas en muchos casos, construidas con fines eminentemente turísticos, alcanzaron un especial auge en los primeros años del franquismo autocrático, como parte de la campaña emprendida bajo el lema 'Visit Spain' (54).

7. COROLARIO

Los esfuerzos por establecer museos de farmacia en nuestro país se inician en los comienzos de la década de 1920 y tienen sus premisas ideológicas en los congresos internacionales de Farmacia: la fundación del Museo de Farmacia Militar se formula tras la participación de Rafael Roldán en el Congreso Internacional de Medicina y Farmacia Militares, celebrado en Bruselas, en 1921,

cuya plasmación hispana será el Museo de Farmacia Militar inaugurado en 1934; la idea de fundar un Museo de la Farmacia Hispana recibirá su espaldarazo definitivo tras la participación de Rafael Folch Andreu en el Congreso de Historia de la Farmacia celebrado, en Basilea, en 1934, donde se perfila la impronta de Josef Anton Häffliger, que habría de impregnar la museística del Museo de la Farmacia Hispana, concebido en 1936 pero no inaugurado hasta 1953.

Ambas instalaciones, pergeñadas en la década de 1920, hubieron de esperar los tiempos favorables que les permitieran ocupar los espacios en los que exponer las colecciones generadas durante décadas: en el caso de la farmacia militar, el traslado de sus instalaciones fabriles a la calle Embajadores, inauguradas en 1927; en el caso de la farmacia civil, la nueva construcción de la Ciudad Universitaria, dispuesta para ser abiertas en el otoño de 1936, pero cuya instalación definitiva se vio retrasada hasta 1951 a consecuencia de las reparaciones necesarias como consecuencia de los desastres producidos durante la Guerra Civil.

Los objetivos perseguidos por estas instalaciones museísticas tienen un elemento común: la defensa del patrimonio, pero divergen en otros. La formulación presentada por los farmacéuticos militares, personificada en el trabajo de Rafael Roldán, hunde sus raíces en la necesidad de reivindicar la actividad profesional del farmacéutico en las Fuerzas Armadas; en el Museo de la Farmacia Hispana, siguiendo las líneas gestadas por Josef Anton Häffliger, Rafael Folch Andreu concedió una importancia singular al sentido docente de la nueva instalación.

Junto a estos modelos de carácter público florecieron algunas iniciativas privadas, como la desarrollada por Joaquín Cusí i Furtunet, la cual tiene en común con las anteriores la idea de proteger el patrimonio farmacéutico y su instalación tras la construcción de nuevas instalaciones, donde las colecciones encuentran cabida para ser expuestas. En este



caso, el objetivo propio de la exhibición es servir como elemento identitario de una empresa privada: los *Laboratorios del Norte de España*.

Un último bloque queda constituido por aquellos espacios reacondicionados como estructuras visitables, en buena parte idealizados y reconstruidos como medio de atraer el turismo, donde encontraron acomodo algunas piezas de valor histórico y que, pese a su carácter eminentemente lúdico, sirven de refugio para una parte del patrimonio farmacéutico.

8. REFERENCIAS

1. Dann, GE. Vierzig Jahre (Internationale) Gesellschaft für Geschichte der Pharmazie e.V. Eine Übersicht über ihr Werden und ihre Arbeit. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1966.
2. Urdang G. Kunst- und Kulturgeschichtliches aus alten Apotheken: Ausstellung im Schloßmuseum anlässlich der Hauptversammlung der Gesellschaft für Geschichte der Pharmazie in Berlin im Mai 1929, überreicht von der Gesellschaft für Geschichte der Pharmazie. Berlin: Gesellschaft für Geschichte der Pharmazie Zeitliche Einordnung Erscheinungsdatum, 1929.
3. Folch Andreu R. Juan Anton Häffliger. In memoriam. Boletín de la Sociedad Española de Historia de la Farmacia, 1954; 5(20): 165-169.
4. Luckenbach W. Deutches Apotheken-Museum im Heidelberg Schlos. Frankfurt am Main: Govi Verlag G.M.B.H, 1982.
5. Wingfield J., Appelbe GE. Dale y Appelbes Pharmacy Law y Ethics. London: Pharmaceutical Press, 2001.
6. Hudson B. English Delftware Drug Jars: The Collection of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. London: Pharmaceutical Press, 2006.
7. Gudiene V. Prof. Alfonsas Kaikaris. The founder of the Lithuanian Pharmacy Museum: his personality and scientific activities. Medicina [Kaunas], 2002; 38(10): 1033-1037.
8. Pelayo Torrent R. El Museo de la Real Academia Nacional de Farmacia. [Tesis doctoral dirigida por J. Puerto Sarmiento y C. del Castillo]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, 2014.
9. Basso MP. Museu da Farmácia Portuguesa. Lisboa: Inapa, 2000.
10. Griffenhagen GB. Pharmacy museums. Madison: American Institute of the History of Pharmacy, 1956.
11. Hamarneh SK. Temples of the muses and a history of pharmacy museums. Tokyo: The Naito Foundation, 1972.
12. Hamarneh SK., Stieb EW. Pharmacy museums and historical collections on public view in the United States and Canada. Washington: National Museum of American History, Smithsonian Institution, 1981.
13. Carmona Cornet AM. Museos de Farmacia, en G Folch Jou, JM Suñé Arbussà, JL Valverde López, F Puerto Sarmiento. Historia General de la Farmacia, el medicamento a través del tiempo, 2. Madrid: Sol, 1986, pp. 769-793.
14. Gómez Martín A. Comentarios e influencias para la creación de los primeros museos de farmacia en España a principios del siglo XX, en ML Grau Tello, I Real López. Autores y textos museológicos en español y portugués, Zaragoza / Lisboa: Instituto de História da Arte, Faculdade de Ciências Sociais e Humanas, Universidade Nova de Lisboa; Diputación General de Aragón; Observatorio Aragonés de Arte en la Esfera Pública; Universidad de Zaragoza; Asociación Aragonesa de Críticos de Arte; Asociación Española de Críticos de Arte, 2022, pp. 107-116.
15. Ezquerra del Bayo J. El Museo y Archivo de Farmacia Militar. Boletín de Farmacia Militar, 1925; 3(27): 65-66.
16. Mas-Guindal J. La Farmacia Militar en el IX Congreso de las Ciencias celebrado en Salamanca. Boletín de Farmacia Militar, 1923; 1(7): 195-203.
17. Maíz Eleizagui L. XI Congreso de la Asociación Española para el Progreso de las Ciencias. Boletín de Farmacia Militar, 1927; 5(54): 205-208.
18. Roldán Guerrero R. Lo que puede ser el futuro Museo de Farmacia de la Universidad compostelana. Boletín de la Sociedad

- Española de Historia de la Farmacia, 1960; 11(43): 98-111.
19. Huerta Alonso MP. El Museo de Farmacia Militar. Militaria. Revista de Cultura Militar, 1993; 5: 31-44.
20. González Bueno A., Andrés Turrión ML. La Historia de la Farmacia Militar Española del siglo XVIII como argumento reivindicativo para la reforma de la Sanidad Militar en el siglo XX: La obra de R. Roldán (1888-1965), en Temas de Historia Militar. II Congreso de Historia Militar. Zaragoza: Servicio de Publicaciones del Estado Mayor del Ejército, 1988, pp. 339-348.
21. Maíz Eleizagui L. V Congreso Internacional de Medicina y Farmacia militares [Londres, 6-11 Mayo 1929]. Boletín de Farmacia Militar, 1929; 7(78): 161-166.
22. Roldán Guerrero R. Intervenciones. El Dr. D. Rafael Roldán Guerrero, en JA Häffliger. Llamamiento para la fundación de un museo español de historia de la farmacia. Anales de la Real Academia de Farmacia, 1941; 7(5/6): 481-482. La cita en p. 482.
23. Peña Torres F. En el Museo de Farmacia Militar: síntesis histórica de la farmacia militar española, Madrid: Instituto Farmacéutico del Ejército, 1965.
24. Navarro Gallo JÁ. Museo de Farmacia Militar (el resurgir de un museo). Militaria, 1995; 7: 443-453.
25. Roldán Guerrero R., Benito del Caño C. Cerámica farmacéutica. Catálogo Cerámica Farmacéutica. Apuntes para su estudio. Madrid: Imprenta de Jesús López, 1928; el texto referenciado en p. 1-2.
26. Roldán Guerrero R. Los museos de Nuremberg y Múnich y sus instalaciones de farmacia y alquimia. ABC, 10/02/1929, pp. 6-7.
27. Folch Andreu R. El Congreso de Historia de la Farmacia celebrado en Basilea. La Voz de la Farmacia, 1934; 5(53): 400-407. El texto citado en p. 403-406
28. Häffliger JA. Llamamiento para la fundación de un museo español de historia de la farmacia. Anales de la Real Academia de Farmacia, 1941; 7(5/6): 465-478. El texto transscrito en p. 467.
29. Folch Andreu R. Un título de Boticario del año de 1783. [Gijón: Centro Farmacéutico Asturiano], 1934. El texto citado en p. 3-5.
30. Folch Andreu R. Intervenciones. El Dr. Folch, en: JA Häffliger. Llamamiento para la fundación de un museo español de historia de la farmacia. Anales de la Real Academia de Farmacia, 1941; 7(5/6): 479-481. La referencia en p. 480.
31. Häffliger. Op. cit. nota 28, pp. 473-478.
32. González Bueno A. Farmacia y arte en la España autárquica: en torno al Congreso Hispano-Portugués de 1948. Pliegos de Rebotica, 2012; 110: 10-12.
33. [López García G (sub 'Albarelo')]. Inauguración del Museo de Farmacia Hispana. Boletín de la Sociedad Española de Historia de la Farmacia, 1951; 1(8): 171-177.
34. Puerto Sarmiento FJ. El Museo de la Farmacia Hispana, en El Museo de la Farmacia Hispana. Madrid: UCM, 1993, pp. 13-37.
35. Puerto Sarmiento FJ. The Spanish Museum of Pharmacy. Pharmacy education, 2000; 1(1): 63-65.
36. Puerto Sarmiento FJ. El museo de la Farmacia Hispana, Offarm, 2008; 27(extra 1): 112-117.
37. Gómez Martín A. El hilo conductor. Las recientes investigaciones en torno a la historia del Museo de la Farmacia Hispana, en FJ Arnaldo Alcubilla, A Herrero Delavenay, M Di Paola. Historia de los museos, historia de la museología: España, Portugal, América. Gijón: Ediciones Trea, 2020, pp. 193-198.
38. Hergueta Vidal F. Memoria de Secretaría [Sesión de apertura del curso y conmemorativa del 344 aniversario de la Fundación de la corporación celebrada el día 16 de noviembre de 1933], Anales de la Academia Nacional de Farmacia, 1933; 2(4): 1-15; en especial, p. 14.
39. Puerto Sarmiento FJ. Historia de la Real Academia Nacional de Farmacia. Madrid: Real Academia Nacional de Farmacia, 2012; en particular, p. 92-94.
40. Blanco Juste FJ. Museo Farmacéutico Nacional. El Restaurador Farmacéutico. 1933; 88(19): 510-518 [15/10/1933].
41. Blanco Juste. Op. cit. nota 40, p. 512.
42. Hergueta Vidal F. Actas [de las Juntas de Gobierno de la Real Academia Nacional de Farmacia, correspondientes a 1933]. Anales de la Academia Nacional de Farmacia, 1933; 2(4): 75-82; la referencia en p. 76.
43. Häffliger. Op. cit. nota 28.



44. Folch Andreu. Op. cit. nota 30.
45. Roldán Guerrero. Op. cit. nota 22.
46. Francés Causapé MC. El museo de la Real Academia de Farmacia. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*, 1998; 64(4): 573-598.
47. Puerto Sarmiento. Op. cit. nota 39,
48. [Cusi i Fortanet J]. Museo retrospectivo de Farmacia y Medicina de los Laboratorios del Norte de España S.A. Masnou [Barcelona]: Laboratorios del Norte de España, 1952.
49. Ylla-Català Genís M, Sorní Esteva X. *El Museo Cusi de Farmacia*. Barcelona: Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya / Alcon Cusí, 2004.
50. Niubó i Prats C. Joaquim Cusí i Furtunet: els Laboratoris del Nord d'Espanya i el Museu Cusí de Farmàcia. Barcelona: MEDIAactive, 2020.
51. Jordi González R. *Historia de una botica: la Farmacia-Museo del Pueblo Español*. Barcelona: Muy Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Provincia de Barcelona, 1973.
52. Mercant i Ramírez J. Aportación a la historia de la farmacoterapia: Las cartelas de los contenedores de medicamentos de la farmacia de la Real Cartuja de Valldemossa. *Medicina Balear*, 2009; 24(3): 16-28.
53. Iglesias Rouco LS. Recuperación y restauración del Monasterio de Silos, en AC Ibáñez Pérez Silos. Un milenio [Actas del Congreso Internacional sobre la Abadía de Santo Domingo de Silos, 4 Arte]. Burgos: Universidad de Burgos, 2003, pp. 425-454.
54. González Bueno A. *Spain Looks to de Future: la visión de la España de los años 1960 transmitida por la revista Time*, en A González Bueno, A Baratas Díaz, Ciencia útil. Investigación básica y aplicada en Farmacia y Ciencias de la Vida durante el Franquismo [Serie Investigación 31]. Madrid: Ediciones Complutense, 2019, pp. 317-343.

Si desea citar nuestro artículo:
De las colecciones privadas a la exhibición pública: los primeros pasos
 Antonio González Bueno, Alejandra Gómez Martín
 An Real Acad Farm (Internet).
 An. Real Acad. Farm. Vol. 91. nº 4 (2025) · pp. 379-391
 DOI:<http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2025.91.04.05>



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Practical use of aluminium oxide in chromatographic purifications
Uso práctico del óxido de aluminio en purificaciones cromatográficasMargherita Miele,^a Eisuke Ignacio Comas Iwasita,^{a,b} Laura Castoldi,^{c*} Vittorio Pace^{b,d*}^a University of Turin - Department of Chemistry, Via Giuria 7, 10125 Turin, Italy.^b University of Rome “La Sapienza” - Department of Chemistry, P.le A, Moro 5, 00185 Rome, Italy.^c University of Milan - Department of Pharmaceutical Sciences, General and Organic Chemistry Section “A. Marchesini” - Via Venezian 21, 20133 Milan, Italy.^d University of Vienna; Department of Pharmaceutical Sciences, Division of Pharmaceutical Chemistry, Josef-Holabek-Platz 2, 1090, Vienna, Austria.

e-mail: vittorio.pace@univie.ac.at; vittorio.pace@uniroma1.it; laura.castoldi@unimi.it

Recibido el 27 de noviembre de 2025; aceptado el 28 de noviembre de 2025

Disponible en internet el 30 de enero de 2026

KEYWORDSSilica gel
Alox chromatography
Brockmann grades
Deactivatio**ABSTRACT**

The chromatographic purification on silica gel of complex mixtures can pose several issues for chemists (e.g. degradation or racemization). Switching to aluminium oxide as the stationary phase could be a strategically successful choice. Herein, some practical advice for its effective use is disclosed.

PALABRAS CLAVEGel de sílice
Cromatografía Alox
Grados Brockmann
Desactivación**RESUMEN**

La purificación cromatográfica en gel de silice de mezclas complejas puede plantear varios problemas para los químicos (por ejemplo, degradación o racemización). Cambiar a óxido de aluminio como fase estacionaria podría ser una elección estratégicamente exitosa. En este artículo se revelan algunos consejos prácticos para su uso efectivo.

The isolation of organic compounds either after chemical synthesis or extraction from natural sources constitutes a critical procedure for obtaining materials of adequate purity for subsequent studies or analysis (1). As well known, the chemical structure of substances plays a key role in selecting the method for accomplishing the purification. In this sense, chromatographic based techniques employed in academic and industrial laboratories are preferentially accomplished on silica gel (of various particle size) which - due to the intrinsic acidity of the constitutive Si-OH groups - might affect the chemical integrity of the components of the mixture to be purified (2). In some instances, not only molecular modifications can be triggered by silica gel, but also racemization phenomena on stereochemically defined entities may occur (3). Preliminary - somehow effective solutions to the problem - can be ascribed to the so-called "silica deactivation" methods consisting in pre-treating the stationary phase with an organic base (e.g. triethylamine) or a silylating agent (e.g. trimethylsilyl chloride), approximatively in 1-5% v/v (4). This is, upon adding these species to the selected eluent, the prepacked silica column is flushed once or twice with this solvent system prior to commence the column. This protocol has been successfully validated in several instances and features the objective advantage of differing from a canonical silica gel chromatographic purification for simply requiring an additional component to the selected eluent.

However, as documented in studies dealing with the obtainment of silica-sensitive substances, pre-treating this stationary phase could not suffice to the purpose. This is, the chemical environment in which the chromatography is performed may maintain some reactivity, ultimately leading to the degradation of the mixture's components. Moreover, it should be noted that including a deactivating agent in the eluent system could alter the effectiveness of the purification, thus increas-

ing the risk of recovering contemporaneously two (or more) components: in other words, no separation is achieved!

As mentioned above, the change of the nature of the chemical interaction between the stationary phase and the mixture object of separation may constitute an effective alternative. In this sense, aluminium oxide (usually referred as Alox) represents an excellent material for accomplishing chromatographic purifications under gravimetric conditions. Because of the intrinsic characteristic of amphoteric oxide, four different types of Alox are known: basic (pH ca. 9.5), neutral (pH ca. 7.5), weakly acidic (pH ca. 6.0) and acidic (pH ca. 4.5). It appears evident that chemical groups (e.g. amines) susceptible to protonation/deprotonation events could be more or less retained depending on the specific Alox considered. A critical aspect to be highlighted for the successful use of Alox is related to the modulation of the retentive activity tuned by the content of water. The seminal work by Brockmann and Schodder in the early 1940s recognized five different scales of activity for Alox (I to V), being the grade I assigned to the anhydrous one which is also the most active form (5). This latter is almost always the only available form of Alox (basic, neutral, weakly acidic and acidic) from commercial suppliers. As a consequence, it becomes crucial for the chemist being familiar with manipulation techniques for having access to (all) the possible deactivated forms of Alox starting from the Brockmann I. Basing on the current practice, water's content (%) is measured according to the Table below.

This is, the trivial addition of water enables to transform BG-I Alox into one of the less active species to be used. For a productive utilization of Alox, our laboratory found highly versatile adding - with a pipette - the calculated amount of water to the wall of a round-bottom flask containing the previously weighted stationary phase (6). Once this operation is concluded, the flask can be



Table 1.

Brockmann Grade	Alox (g)	Water (g)
I	100	-
II	97	3
III	94	6
IV	90	10
V	85	15

connected to a rotary evaporation apparatus (at 20°C) without the application of any reduced pressure. As such, the rotational movement serves exclusively for homogenizing the water content on the Alox surface and, thus for deactivating the Brockmann grade I form. After approximately 2 hours of rotation (at medium speed), Alox is ready to be used for preparing the usual slurry - with the selected eluent - for chromatography. Several suppliers offer pre-coated Brockmann grade I Alox TLCs which can be advantageously used for determining the most suitable mobile phase. Because of the inherent high activity of these

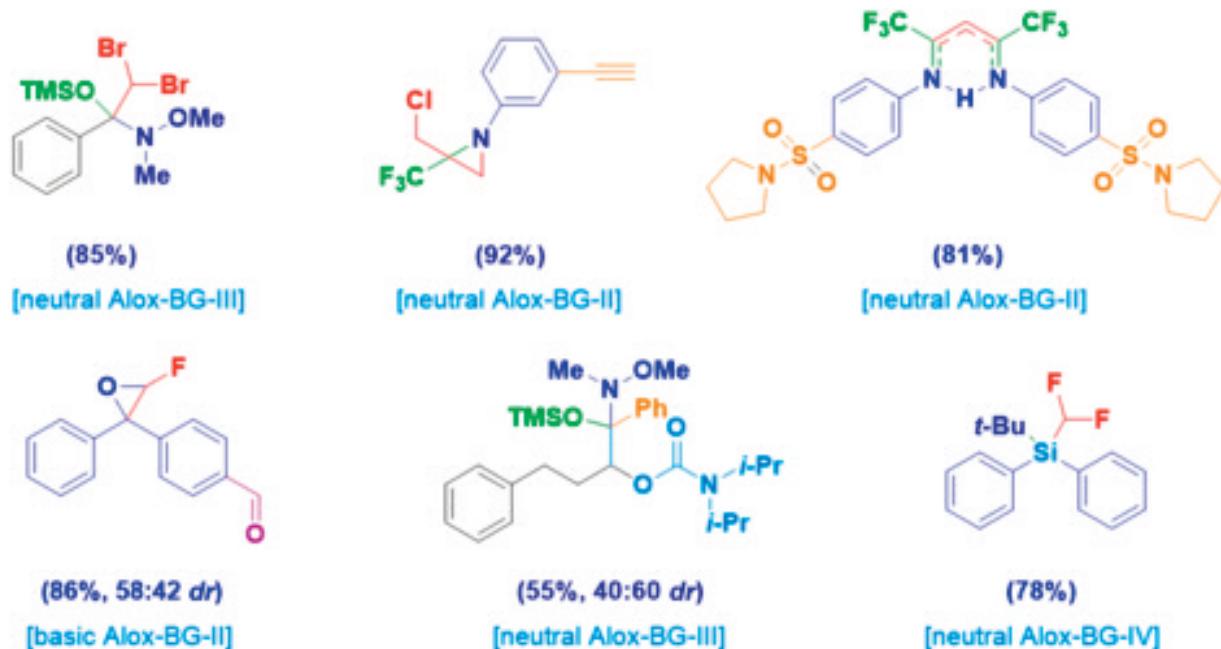
TLCs, it is recommended for users considering the increasing of R_f values upon the progressive deactivation of Alox (I \rightarrow V) in order to perform an efficient purification. Based on our experience, neutral Alox provides excellent results for separating complex mixtures containing densely functionalized amines (7) or activated halomethyl functionalities,(8) including highly sensitive reaction intermediates. Finally, a note of attention for avoiding degradative effects after the (successful) chromatographic purification with Alox: unstable compounds could undergo decomposition even in deuterated NMR solvents exhibiting some (very minor) acidity as $CDCl_3$. Replacing it with an inert one, as benzene-d6, could be extremely valuable to hamper this undesired event and thus, to secure satisfactory NMR analyses.

Conflict of Interest statement

The Authors report no conflict of interest.

Declaration of Funding

The Authors gratefully acknowledge project PRIN 2022 (ref. 20228W9TBL) and generous support from All4Labels (Hamburg, Germany).



Scheme 1. Representative structures purified with deactivated Alox.

Data Availability Statement

Data sharing is not applicable as no new data were generated or analysed during this study.

2. REFERENCES

1. Constable, D. J. C.; Jimenez-Gonzalez, C.; Henderson, R. K. *Org. Proc. Res. Dev.* 2007, 11, 133-137.
2. Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2923-2925.
3. Lelo, L.; Pillari, V.; Miele, M.; Castiglione, D.; Pace, V. *Synlett* 2021, 32, 551-560.
4. Castoldi, L.; Ielo, L.; Hoyos, P.; Hernáiz, M. J.; De Luca, L.; Alcántara, A. R.; Holzer, W.; Pace, V. *Tetrahedron* 2018, 74, 2211-2217.
5. Brockmann, H.; Schodder, H. *Ber. Deut. Chem. Ges.* 1941, 74, 73-78.
6. Castoldi, L.; Holzer, W.; Langer, T.; Pace, V. *Chem. Commun.* 2017, 53, 9498-9501.
7. (a) Lelo, L.; Castoldi, L.; Touqueer, S.; Lombino, J.; Roller, A.; Prandi, C.; Holzer, W.; Pace, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2020, 59, 20852-20857. (b) Ielo, L.; Touqueer, S.; Roller, A.; Langer, T.; Holzer, W.; Pace, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2019, 58, 2479-2484.
8. Miele, M.; Castoldi, L.; Simeone, X.; Holzer, W.; Pace, V. *Chem. Commun.* 2022, 58, 5761-5764.

Si desea citar nuestro artículo:

Practical use of aluminium oxide in chromatography
Margherita Miele, Eisuke Ignacio Comas Iwasit,
Laura Castoldi and Vittorio Pace

An Real Acad Farm (Internet).
An. Real Acad. Farm. Vol. 91. n° 4 (2025) · pp. 393-396
DOI:<http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2025.91.04.06>



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Ampliando el potencial asistencial de las farmacias comunitarias: dispensación colaborativa de medicamentos hospitalarios y participación en campañas de vacunación**Expanding the healthcare potential of community pharmacies: collaborative dispensing of hospital medications and participation in vaccination campaigns**

Jordi de Dalmases Balañá¹, Antonio Blanes Jiménez¹, Victoria Fernández García¹, Carlos Fernández Moriano^{1*}

¹Consejo General de Colegios Oficiales Farmacéuticos de España. C/Villanueva 11, 3^a planta. Madrid. 28001. España.¹

e-mail: congral@redfarma.org

Recibido el 1 de diciembre de 2025; aceptado el 16 de diciembre de 2025

Disponible en internet el 30 de enero de 2026

PALABRAS CLAVE

Dispensación colaborativa
Farmacias comunitarias
Servicios profesionales de farmacéuticos asistenciales (SPFA)
Medicamentos de diagnóstico hospitalario y dispensación hospitalaria (DHDH)
Programas de vacunación
Potencial asistencial

RESUMEN

La red de farmacias comunitarias españolas constituye uno de los recursos sanitarios más accesibles y el mejor valorado por la población, gracias a su amplia distribución territorial, horarios extendidos y proximidad profesional. Su papel resultó especialmente relevante durante la pandemia de COVID-19, cuando garantizaron la continuidad asistencial y el apoyo a pacientes vulnerables en zonas con escaso acceso a otros servicios sanitarios.

El presente artículo analiza dos ámbitos con recorrido en el desarrollo de la farmacia comunitaria para el fortalecimiento del sistema sanitario: la dispensación de medicamentos de Diagnóstico Hospitalario y Dispensación Hospitalaria (DHDH) y la implicación en los programas de vacunación poblacional.

Las experiencias de dispensación colaborativa desarrolladas en distintas Comunidades Autónomas ponen en valor las numerosas ventajas de la coordinación entre la farmacia hospitalaria y la comunitaria, habiéndose probado que mejoran la accesibilidad de los pacientes a los medicamentos, reducen desplazamientos y costes asociados, favorecen la adherencia y aportan beneficios socioeconómicos y medioambientales. Asimismo, se revisan iniciativas nacionales que avalan la contribución de las farmacias en las campañas de vacunación mediante actividades de educación sanitaria, captación activa y apoyo logístico, y en algunos países de nuestro entorno, también mediante la administración directa de vacunas por farmacéuticos. La evidencia indica que la participación de los farmacéuticos incrementa las coberturas vacunales, especialmente en población adulta, y reduce barreras de acceso. En conjunto, estas iniciativas prueban el potencial asistencial de la farmacia comunitaria como agente clave en la atención sanitaria de proximidad y en la mejora de los resultados en salud.

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

ISSN: 1697-4271 E-ISSN: 1697-428X/Derechos Reservados © 2026 Real Academia Nacional de Farmacia.

Este es un artículo de acceso abierto

KEYWORDS

Collaborative dispensing
Community pharmacies Professional healthcare pharmacist services (SPFA)
Hospital diagnostic drugs and hospital dispensing (DHDH)
Vaccination programs
Healthcare potential

En conjunto, estas iniciativas prueban el potencial asistencial de la farmacia comunitaria como agente clave en la atención sanitaria de proximidad y en la mejora de los resultados en salud.

ABSTRACT

The network of Spanish community pharmacies is one of the most accessible healthcare resources and the most highly valued by the population, thanks to its wide geographical distribution, extended opening hours, and professional proximity. Its role was particularly important during the COVID-19 pandemic, when it ensured continuity of care and support for vulnerable patients in areas with limited access to other healthcare services.

This article analyzes two areas with a long history in the development of community pharmacies for strengthening the healthcare system: the dispensing of Hospital Diagnosis and Hospital Dispensing (DHDH) medications and involvement in population vaccination programs.

The collaborative dispensing experiences developed in different autonomous communities highlight the numerous advantages of coordination between hospital and community pharmacies, having been proven to improve patient access to medicines, reduce travel and associated costs, promote adherence, and provide socioeconomic and environmental benefits. National initiatives that endorse the contribution of pharmacies to vaccination campaigns through health education activities, active recruitment, and logistical support are also reviewed, as well as, in some neighboring countries, the direct administration of vaccines by pharmacists. Evidence indicates that the participation of pharmacists increases vaccination coverage, especially in the adult population, and reduces barriers to access.

Taken together, these initiatives demonstrate the healthcare potential of community pharmacies as key players in local healthcare and in improving health outcomes.

1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, las farmacias comunitarias españolas constituyen el mejor radar sanitario y social, siendo un pilar fundamental del sistema sanitario y la puerta de entrada al Sistema Nacional de Salud para una gran parte de la población. Este hecho es debido, en gran parte, a que el farmacéutico supone una figura sanitaria próxima y de confianza y al amplio horario de atención de las farmacias (contando con farmacias de guardia y farmacias que cubren turnos de 24 h), un recurso sociosanitario sin lista de espera ni cita previa. Para muestra, un dato que refleja su impacto en nuestras comunidades: los farmacéuticos comunitarios cada día atienden a 2,3 millones de ciudadanos y realizan 262 millones de actuaciones sanitarias.

España cuenta con 22.231 farmacias repartidas por todo el territorio, una red de establecimientos sanitarios que constituyen espacios claves en la promoción, protección y restauración de la salud. Hoy en día existe en nuestro país una farmacia por cada 2187 habitantes, es decir, 4,6 farmacias por cada 10 000 habitantes y el 99 % de la población tiene accesible una farmacia en su lugar de residencia. Las cifras también avalan la importancia de la prestación de servicios profesionales farmacéuticos en lugares con menor accesibilidad a otros servicios sanitarios: el 64,5 % de las farmacias están fuera de las capitales de provincia, 4400 farmacias se encuentran en poblaciones de menos de 5000 habitantes y casi 900 en poblaciones de menos de 800.



Con un total de 81 081 farmacéuticos colegiados, los ámbitos de ejercicio de la profesión son muy diversos e integran aspectos de gran interés para la población: desde farmacia comunitaria u hospitalaria hasta la vigilancia de la salud pública desde las administraciones, pasando por industria, análisis clínicos o docencia e investigación, entre otros. Sin embargo, actualmente son mayoría los 54 972 farmacéuticos que ejercen en las farmacias comunitarias al servicio del paciente y del ciudadano, lo que supone un 67,8 % del total de profesionales colegiados.

De acuerdo con lo anteriormente mencionado, distintos informes y encuestas de satisfacción confirman que la sociedad valora muy positivamente a los farmacéuticos y a las farmacias comunitarias. Uno de los más recientes e ilustrativos ha sido la encuesta Actitudes hacia el Estado del Bienestar, del Centro de Investigaciones Sociológicas (CIS), que señala que la farmacia es el servicio más accesible y mejor valorado en España, encontrando que, en una escala del 1 al 10, los españoles califican los servicios farmacéuticos con un 8,24.

Es precisamente esa accesibilidad la que garantiza la asistencia y consejo sanitario en numerosas áreas rurales, en las que el farmacéutico es, en muchas situaciones, el único profesional sanitario presente y con capacidad para ello. Las farmacias de estas zonas en riesgo de despoblación ejercen de vínculo entre el sistema sanitario y los colectivos más vulnerables allí residentes, con importancia capital en contextos como el evidenciado durante la pandemia por COVID-19, cuando fueron considerados establecimientos esenciales, en los que *la cruz verde nunca se apaga*.

La farmacia es, en definitiva, un espacio consolidado a servicio de la Salud, donde los farmacéuticos prestan cada día más Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales (SPFA). Estos se definen formalmente como “aquellas actividades sanitarias prestadas

desde la farmacia comunitaria por un farmacéutico que emplea sus competencias profesionales para la prevención de la enfermedad y la mejora tanto de la salud de la población como de los destinatarios de los medicamentos y productos sanitarios, desempeñando así un papel activo en la optimización del proceso de uso y de los resultados de los tratamientos farmacológicos. Dichas actividades, alineadas con los objetivos generales del Sistema Nacional de Salud, tienen entidad propia, con definición, fines, procedimientos y sistemas de documentación, que permiten su evaluación y retribución, garantizando su universalidad, continuidad y sostenibilidad”.

Dentro de ellos, se diferencia entre los servicios de atención farmacéutica, encaminados a un mejor uso de los medicamentos y a lograr mejores resultados en salud (tales como: dispensación e indicación farmacéutica, adherencia terapéutica o reacondicionamiento de medicamentos utilizando sistemas personalizados de dosificación), y los servicios de salud comunitaria, o sea, los relacionados con la salud pública (que también inciden de manera directa en la calidad de vida del paciente, permitiendo la promoción de la salud a través de la educación sanitaria, la protección y vigilancia en salud pública) y la prevención de la enfermedad (medidas relacionadas con la vacunación, el fomento de hábitos de vida saludables o el cribado de enfermedades en un determinado entorno).

Dada la importancia de dichos SPFA a nivel poblacional y socioeconómico, este artículo pretende resaltar el gran potencial de las farmacias comunitarias en dos actividades asistenciales con un prometedor recorrido a futuro: la dispensación por las farmacias comunitarias de medicamentos de Diagnóstico Hospitalario y Dispensación Hospitalaria (en adelante, DHDH) y su implicación en los programas y campañas de vacunación.

2. OBJETIVOS

Exponer la trayectoria reciente de las farmacias comunitarias en España (y de los profesionales farmacéuticos) en materia de dispensación colaborativa y la contribución de las farmacias comunitarias a los programas de vacunación.

Determinar los beneficios de la dispensación de medicamentos DHDH por las farmacias comunitarias a partir de las experiencias llevadas a cabo en distintas Comunidades Autónomas.

Plantear el valor de la implicación de las farmacias comunitarias en las campañas de vacunación y en el incremento de las tasas de pacientes vacunados mediante la revisión de proyectos nacionales e internacionales.

En línea con los objetivos anteriores, evidenciar el potencial asistencial de las farmacias españolas, esbozando oportunidades de futuro.

3. DISPENSACIÓN DE MEDICAMENTOS DHDH POR LAS FARMACIAS COMUNITARIAS

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) define los medicamentos DHDH como: “aquellos que se utilizan en el tratamiento de enfermedades que deben ser diagnosticadas en el medio hospitalario, o en establecimientos que dispongan de medios de diagnóstico adecuados o por determinados médicos especialistas, aunque la administración y seguimiento pueda realizarse fuera del hospital”. Se excluyen de esa definición, por tanto, los medicamentos que en el momento de su autorización son calificados como de “Uso Hospitalario”, es decir, aquellos que - por motivos clínicos- solo se pueden prescribir y dispensar dentro de los hospitales y están pensados para pacientes ingresados.

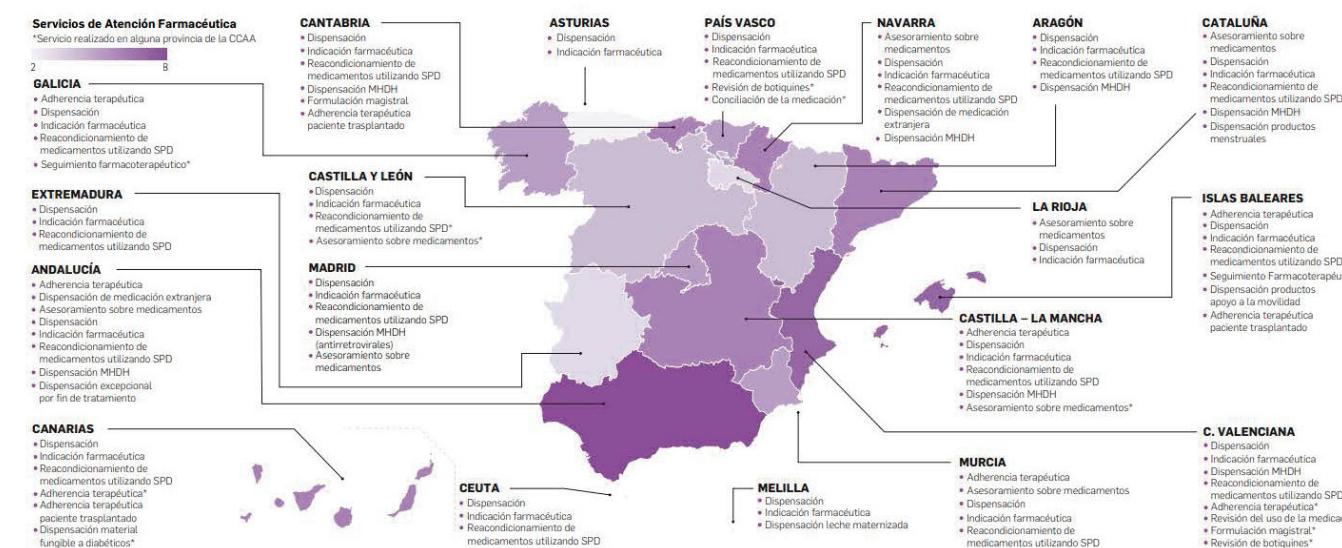
La prescripción de los medicamentos DHDH debe realizarla un facultativo especialista en hospital y para muchos de ellos se restringe su financiación a su dispensación desde los

servicios de farmacia hospitalaria, por encontrarse sometidos a *reservas singulares*. Esto conduce a que, en la práctica, su dispensación se produzca casi en la totalidad en este ámbito hospitalario, pese a ser destinados para su uso en el ámbito ambulatorio o comunitario por pacientes externos.

No obstante, son medicamentos que, con la ley en la mano, pueden ser dispensados en la farmacia comunitaria. En este sentido, la *dispensación colaborativa* o dispensación de medicamentos DHDH es un término que se ha ido conceptualizando a lo largo de los últimos años y que designa a aquella modalidad de servicio asistencial farmacéutico en la que la farmacia hospitalaria y la farmacia comunitaria trabajan de manera conjunta y coordinada para que los pacientes puedan retirar los medicamentos DHDH que les han sido prescritos por médicos especialistas en su farmacia comunitaria de confianza.

Este nuevo enfoque, reclamado por la organización farmacéutica colegial desde hacía tiempo, se materializó, casi inevitablemente, a raíz de la pandemia de COVID-19, durante la cual se adoptaron una serie de medidas extraordinarias que hicieron posible que algunas Comunidades Autónomas pusieran en marcha diferentes programas de dispensación colaborativa de medicamentos DHDH. Su finalidad, en ese momento, consistía en agilizar el acceso a los medicamentos en una situación de emergencia nacional y global, al tiempo que se acercaba y mejoraba la calidad de la atención farmacéutica a los pacientes, mediante la estrecha colaboración entre los servicios de farmacia hospitalaria y las farmacias comunitarias.

Basándose en estos nuevos servicios implementados, junto con los proyectos nuevos y en ejecución relacionados, el Consejo General de Colegios Oficiales Farmacéuticos (en adelante, CGCOF) impulsó varios estudios que sustentan los beneficios presupuestados para la dispensación colaborativa y dan soporte a nuevas estrategias en esta línea.



Memoria de Sostenibilidad 2024

100

Figura 1. Mapa de Servicios Farmacéuticos de España. CCAA: Comunidades Autónomas. MHDH: dispensación colaborativa de medicamentos de Diagnóstico Hospitalario y Dispensación Hospitalaria (DHDH). SPD: Sistema Personalizado de Dosificación. Fuente: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. Mapa de Servicios Farmacéuticos de España. Disponible en: <https://www.farmaceuticos.com/farmaceuticos/farmacia/farmacia-asistencial/mapa-de-seiviosprofesionales-farmaceuticos-asistenciales/> [consultado noviembre de 2025].

El primero de estos hitos tuvo lugar en 2021, cuando se publicó en una revista internacional un artículo que describió la experiencia piloto llevada a cabo en Cantabria durante el transcurso de la pandemia por COVID-19, en la que participaron un hospital de referencia (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander) y 262 farmacias comunitarias de esta la comunidad autónoma. Este proyecto persiguió la continuidad de la asistencia farmacéutica a pacientes ambulatorios: la farmacia del hospital dispensaba la medicación -medicamentos DHDH- a través de la farmacia comunitaria elegida por el propio paciente. Se realizó el análisis del impacto económico en término de costes ahorrados por esta práctica durante los meses de abril y mayo de 2020, desde la perspectiva hospitalaria y la social. Se determinaron, asimismo, los ahorros relacionados con la entrega a domicilio de los medicamentos, los correspondientes a las pérdidas de productividad laboral, así como aquellos asociados al tiempo evitado en

desplazamientos, con resultados muy prometedores.

Un total de 2249 medicamentos fueron dispensados por el hospital a través de la farmacia comunitaria en este intervalo de tiempo, con una media de 57,7 entregas diarias. Los pacientes se evitaron 93 305 km en desplazamientos al hospital, lo que supuso un ahorro medio de tiempo de 1374 horas. El hospital ahorró también una cantidad sustancial de dinero en envíos por mensajería, estimados en 30 205 €, ya que los medicamentos fueron entregados -sin coste adicional- por las farmacias comunitarias y los almacenes de distribución. Desde una perspectiva social, esta acción supuso un ahorro de 23 309 € debido a los desplazamientos (8907 €) y las pérdidas de productividad (14 402 €) evitados. Los autores concluyen que la práctica evaluada en dicho proyecto piloto puso de manifiesto la adecuada coordinación entre las farmacias comunitarias y las hospitalarias en España, con claros beneficios durante la pandemia, pero

que, además, puede aportar numerosas ventajas también en la era post-COVID-19.

Ese mismo año, 2021, se hizo público el informe “Estudio y valoración de experiencias de dispensación colaborativa de medicamentos de Diagnóstico hospitalario y Dispensación hospitalaria durante la COVID-19”, que analiza las experiencias y protocolos de dispensación colaborativa implementados durante la pandemia, especialmente durante la vigencia del estado de alarma, del 14 de marzo hasta el 21 de junio de 2020, en varias Comunidades Autónomas (Andalucía, Aragón, Cantabria, Cataluña, La Rioja y Navarra) y estima su impacto económico, social y ambiental. Sus hallazgos revelan que el 100 % de los encuestados (50 pacientes externos que participaron en el circuito de dispensación colaborativa), si pudieran elegir, preferirían continuar con este nuevo circuito de acceso a sus medicamentos DHDH, frente a la posibilidad de volver al sistema anterior de retirada de la medicación en el servicio de farmacia hospitalaria. Los argumentos más valorados fueron la comodidad y rapidez (48 %), no tener que ir al hospital (40 %), evitar desplazamientos molestos (38 %), la proximidad de la farmacia (24 %), el ahorro en transporte (22 %) y la amplitud del horario de la farmacia (20 %).

Se estima que esta experiencia benefició a 980 410 pacientes externos. Con esa cifra, y aplicando una serie de valores estándar publicados por organizaciones internacionales (productividad media por hora trabajada en España, consumo medio de combustible según tipo de transporte y nivel medio de emisiones según combustible), se dedujo que la dispensación colaborativa permitió evitar:

- Casi 10 millones de visitas al año de pacientes externos.
- 16 millones de horas perdidas.
- Una pérdida de productividad de 448 millones de euros.
- 705 millones de kilómetros de desplazamientos, lo que equivale a casi 200 000 toneladas de CO₂ emitidas a la atmósfera.

Posteriores regulaciones han dado carta de naturaleza a esta modalidad de dispensación.

A pesar de que su implantación es aún ampliable, tanto a nivel geográfico como a nivel del potencial número de pacientes que podrían beneficiarse, hoy en día son nueve las Comunidades Autónomas que cuentan con este modelo de dispensación colaborativa en funcionamiento, según refleja el Mapa de Servicios Farmacéuticos de España publicado por el CGCOF (**Figura 1**) : Andalucía, Aragón, Cantabria, Cataluña, Castilla y León, Castilla-La Mancha, Comunidad Valenciana, Navarra y la Comunidad de Madrid. Adicionalmente, Extremadura y Murcia están desarrollado proyectos iniciales para su implementación.

Con el fin de actualizar la evidencia asociada a la promoción de estas fructíferas experiencias, durante el Congreso Nacional Farmacéutico de Valencia en febrero del año 2024 se presentó un nuevo estudio titulado “Evaluación de Experiencias de Dispensación Colaborativa de Medicamentos de Diagnóstico Hospitalario y Dispensación Hospitalaria y Recomendaciones de Buenas Prácticas”. Este tuvo por objetivo realizar una comparativa de los procedimientos utilizados por los programas de dispensación colaborativa vigentes -en ese momento- en Andalucía, Cantabria, Cataluña, Navarra y Comunidad Valenciana, así como analizar nuevamente el impacto social, económico y medioambiental de estos programas, y conocer la opinión de una muestra de pacientes, farmacéuticos comunitarios y hospitalarios y responsables de prestación farmacéutica.

Sus resultados destacan las mejoras que aporta esta práctica profesional al sistema, con las siguientes estimaciones de impacto anuales:

- 4300 pacientes beneficiados.
- Se evitaron casi 41 000 visitas al hospital y la “pérdida” de 44 000 horas.
- Más de 1,2 millones de kilómetros por carretera no realizados.
- Ahorro de 408 500 euros en desplazamientos evitados por los pacientes.



- Cerca de 2,3 millones de euros de productividad perdida evitada.
- Y 108 toneladas de CO₂ en términos de ahorro de huella de carbono.

La principal conclusión del trabajo subraya la conveniencia de seguir avanzando en la implementación del servicio y en la adopción de buenas prácticas identificadas en el estudio, habida cuenta de que podría beneficiar cada año a más de 1 millón de pacientes a nivel nacional; un grupo poblacional que, además, podría presentar un crecimiento del 5-10 % anual y representaría entre el 45 % y el 60 % del gasto farmacéutico hospitalario total. De acuerdo con esta extrapolación, si la dispensación colaborativa se implantase de manera efectiva en las 17 Comunidades Autónomas, se conseguiría evitar cerca de 12 millones de visitas hospitalarias, reducir en casi 12,5 millones las horas perdidas por los pacientes, ahorrar más de 360 millones de kilómetros de desplazamientos, prevenir la emisión de más de 30 600 toneladas de CO₂, en términos de huella de carbono, evitar la pérdida de 652 millones de euros en productividad, y generar un ahorro de más de 116 millones de euros en gastos directos de los pacientes relacionados con desplazamientos.

Conviene tener presente que esta modalidad de dispensación afectaría a los medicamentos indicados en un amplio rango de enfermedades, de significativa prevalencia en la actualidad, como algunas infecciones por virus (por ejemplo, infección por VIH-1 o por el virus de la hepatitis C), las enfermedades inflamatorias intestinales, la esclerosis múltiple, la artritis o las espondiloartropatías inmunomediadas, entre otras. Se estima que alrededor de 800 medicamentos pueden ser empleados en la atención de estos pacientes, en su mayoría (70 %) enfermos crónicos que llevan muchos años usando esas medicaciones.

Todas las experiencias aquí recogidas, pasadas y presentes, han permitido definir y caracterizar más profundamente los beneficios de un modelo de dispensación colaborativa, resumidos en los siguientes puntos:

- Garantiza y facilita el acceso y la continuidad en la atención farmacéutica al permitir la entrega del medicamento en la farmacia comunitaria de confianza del paciente.
- La permanencia continuada del medicamento en el canal farmacéutico y la interacción directa del paciente con el farmacéutico en la entrega del medicamento preserva las garantías sanitarias que deben asistir al paciente a la hora de recibir una atención farmacéutica segura y de calidad.
- Permite un adecuado seguimiento del medicamento y la identificación a tiempo real de cualquier acontecimiento en el proceso de entrega.
- Asegura el conveniente seguimiento farmacoterapéutico para detectar problemas relacionados con la medicación (PRM) o los resultados negativos del uso de medicamentos (RNM), así como la realización de otras actuaciones relacionadas con la adherencia y la educación sanitaria.
- Evita desplazamientos innecesarios, contribuyendo, por tanto, a la reducción de costes y a la optimización de recursos.
- Contribuye a aliviar la saturación de los servicios hospitalarios.

A partir de estos planteamientos y teniendo presente el anteproyecto de ley de Medicamentos y Productos Sanitarios, que se encuentra en fase de elaboración por el Ministerio de Sanidad y en el cual se plantea la posibilidad del envío directo de medicamentos DHDH al domicilio del paciente y su entrega en centros de salud, desde la organización farmacéutica colegial se formulán las siguientes sugerencias y oportunidades de mejora en el desarrollo del modelo de dispensación colaborativa en España:

- Su redacción de forma que no se perjudique el modelo de farmacia comunitaria ni la estrategia sanitaria general.

- La consolidación de un modelo basado en la colaboración bidireccional entre farmacias comunitarias y servicios de farmacia hospitalaria, para garantizar una atención de proximidad al paciente, la permanencia del medicamento en el canal farmacéutico y las garantías sanitarias que asisten al paciente en el ámbito ambulatorio.
- La eliminación de la posibilidad de que los servicios de farmacia hospitalaria dispensen a través de esta vía medicamentos diferentes a los que forman parte de su ámbito competencial (medicamentos calificados como la AEMPS como de particular vigilancia), a los cuales el paciente puede acceder con normalidad a través de la red de farmacias comunitarias.
- Asegurar que el envío de medicamentos desde los servicios de farmacia hospitalaria a las farmacias comunitarias tenga lugar a través de la distribución farmacéutica, ajustándose el mismo a las buenas prácticas de distribución.

Más allá de los beneficios para el paciente, suficientemente detallados en líneas anteriores, la apuesta por el desarrollo de los programas de dispensación colaborativa permitirá, en definitiva, consolidar la estrecha colaboración y soporte mutuo entre farmacéuticos de diferentes niveles (hospitalarios y comunitarios), facilitando que todos se involucren en estrategias de interés sanitario común. Estrategias entre las que también se pueden identificar la implicación de las farmacias en las campañas de vacunación, según se describe a continuación.

4. LA FARMACIA COMUNITARIA EN LOS PROGRAMAS DE VACUNACIÓN

La vacunación se ha probado como una de las herramientas más efectivas y coste-efectivas para enfrentar las enfermedades inmunoprevenibles, tanto en niños como en adultos. Evita el desarrollo de diversas enfermedades de etiología microbiana y

mejora la expectativa y calidad de vida del paciente crónico, favoreciendo un envejecimiento activo y saludable. En cifras, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que las vacunas previenen entre 3,5 y 5 millones de muertes anualmente en el mundo y que los programas de inmunización mundiales han salvado, al menos, 154 millones de vidas (lo que equivale a 6 vidas por minuto cada año) durante los últimos 50 años. Por ejemplo, las muertes globales por sarampión, enfermedad altamente contagiosa, han disminuido un 73 %, pasando de unas 536 000 en el año 2000 a unas 142 000 en 2018, gracias a las campañas de vacunación .

Sin embargo, a pesar de la sólida evidencia sobre su efectividad y seguridad, existen múltiples barreras para alcanzar las tasas de cobertura vacunal recomendadas, entre las que destacan:

Las culturales: como la resistencia de la población a vacunarse debido a la falta de confianza en las vacunas y a la desinformación y los mitos sobre las mismas o por la baja percepción del riesgo de contraer la enfermedad.

Las estructurales: como la saturación de los servicios sanitarios, el insuficiente número de profesionales sanitarios o las dificultades de acceso a lugares de vacunación en áreas rurales y por parte de poblaciones menos integradas socialmente o más vulnerables .

A diferencia de lo que la normativa en materia de sanidad establece en España, en el continente europeo son 15 los países donde se autoriza a los farmacéuticos a la administración de vacunas a la población en las farmacias comunitarias (**Figura 2**) . En todos ellos, los farmacéuticos vacunan contra la gripe y la COVID-19, y en 9 de ellos, tienen autorizada también la administración de otras vacunas: neumococo, para viajeros a países con requisitos específicos, herpes zóster, virus del papiloma humano, témanos, meningococo, hepatitis A y B, etc. Son 3 países más los que permiten la vacunación en farmacias por otros profesionales sanitarios (médicos o enfermeros).

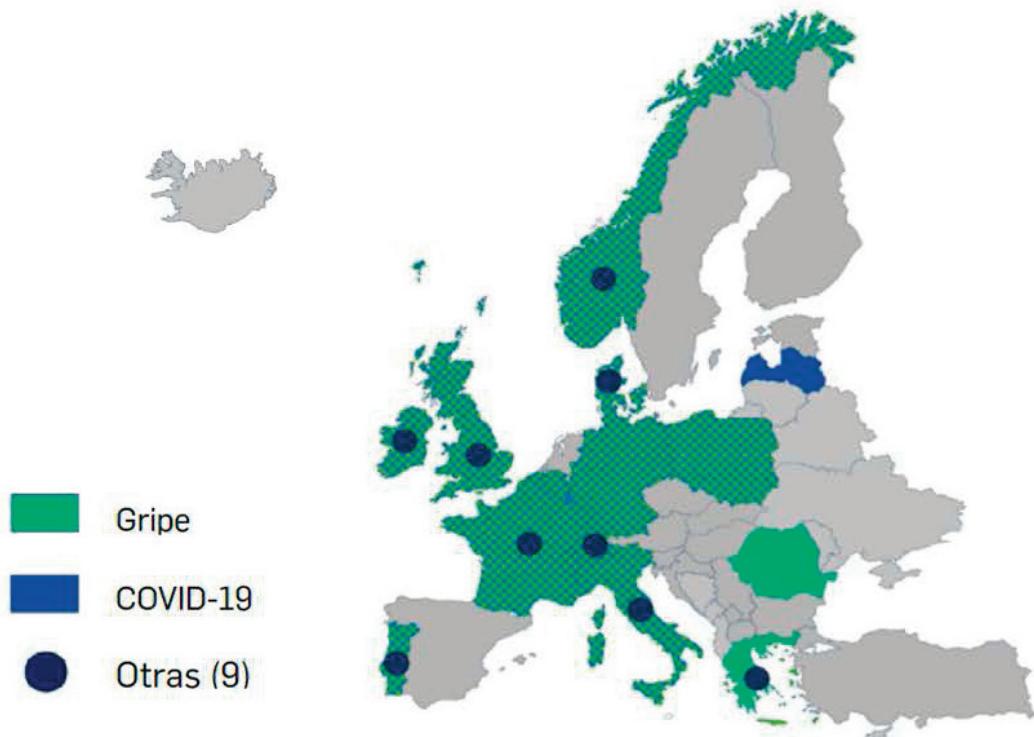


Figura 2. Países europeos donde tienen autorizada la administración de vacunas a la población en las farmacias comunitarias por parte de los farmacéuticos. Fuente: European Community Pharmacists (PGEU). The role of community pharmacists in vaccination. Disponible en: <https://www.pgeu.eu/wp-content/uploads/2023/11/The-role-of-community-pharmacists-in-vaccination-PGEU-Position-Paper.pdf> [consultado noviembre de 2025].

Un claro ejemplo de los beneficios que supone la vacunación por parte de los farmacéuticos comunitarios se encuentra en Francia, país en el que pueden ejecutarla desde marzo de 2019. Cerca de un 60 % de las vacunas del COVID-19 fueron administradas en enero de 2022 por farmacéuticos, frente a médicos (25 %) y enfermeros (15 %) y la escala de satisfacción del servicio en las farmacias fue elevada, de 4,92 puntos sobre 5.

Otro ejemplo ilustrativo sería el aumento medio anual de casi 3 puntos porcentuales en las tasas de vacunación contra la gripe en adultos tras la autorización de la vacunación por farmacéuticos en Dinamarca.

En el contexto español, la colaboración de la farmacia comunitaria en las campañas de

vacunación poblacional ha arrojado experiencias prometedoras, aunque escasamente evaluadas hasta la fecha. En detalle, la implicación de la farmacia comunitaria en vacunación se ha desarrollado mediante:

Difusión de información y consejo vacunal - sobre calendarios vigentes- en todas las Comunidades Autónomas.

Captación activa y dirigida en Andalucía, Aragón, Castilla y León y Cataluña.

Vacunación a farmacéuticos comunitarios compañeros y empleados en las propias farmacias en Andalucía, Aragón y Madrid.

Vacunación en farmacias por profesionales de enfermería de Atención Primaria en Girona, Murcia y Pontevedra.

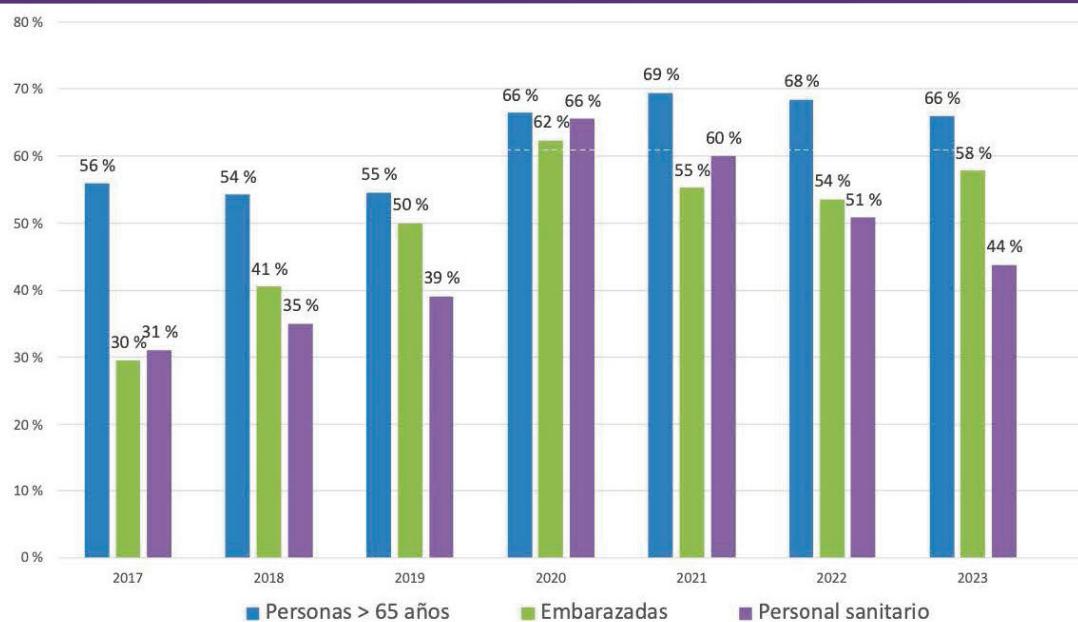


Figura 3. Evolución de las tasas de vacunación antigripal en España en el periodo 2017-2023. Fuente:Ministerio de Sanidad. Sistema de Información de Vacunaciones (SIV AMIN). Disponible en: <https://pestadistico.inteligenciadegestion.sanidad.gob.es/publicoSNS/S/sivamin> [consultado noviembre de 2025].

Farmacovigilancia, vigilancia epidemiológica (farmacias centinelas) y estudios de seroprevalencia en varios territorios.

Si bien España cuenta con altas coberturas vacunales en la población infantil, entre la población adulta existe cierto margen de mejora para incrementar la tasa de vacunación (Figura 3). Por ejemplo, aún permanecemos alejados del objetivo de la OMS de alcanzar al menos un 75 % de población mayor de 65 años vacunada frente a la gripe. En este sentido, los últimos datos publicados por el Sistema de Información de Vacunaciones del Ministerio de Sanidad (SIVAMIN) indican que la cobertura vacunal en España frente a la gripe entre los mayores de 64 años alcanzó en 2024 un 58,47 % de la población objetivo.

En algunos países europeos con estrategias que suponen mayor implicación de las farmacias en los programas de vacunación, el acercamiento a las recomendaciones ha sido notable, llegando incluso a superar estas recomendaciones, como el caso de Dinamarca (78 %) o Irlanda (75 %).

Debe tenerse en cuenta, además, que el envejecimiento de la población provoca, a su vez, el envejecimiento del sistema inmunitario (inmunosenescencia), provocando el aumento y la severidad de las infecciones, la reactivación de infecciones por virus latentes o el aumento de la prevalencia de determinadas enfermedades (autoinmunes y crónicas), entre otros aspectos. Por tanto, aumentando las tasas de vacunación se reduciría el impacto de las enfermedades prevenibles y se mejoraría la inmunización y la cobertura vacunal a nivel individual y poblacional.

Conviene subrayar que, desde hace años y siempre que se ha planteado la posibilidad, la red española de farmacias comunitarias ha colaborado con las autoridades sanitarias en las campañas de vacunación, fundamentalmente distribuyendo materiales divulgativos, difundiendo información, concienciando y animando a la población a vacunarse. Pueden destacarse a modo ilustrativo algunos proyectos desarrollados en distintos territorios, como los expuestos a continuación:



Girona (año 2019): la Dirección de Atención Primaria de Girona transmitió al Colegio Oficial de Farmacéuticos de esa provincia la necesidad de incrementar la tasa de vacunación antigripal, planteándose la posibilidad de que profesionales de enfermería de atención primaria se desplazaran a las farmacias para vacunar a la población, aprovechando la capilaridad y accesibilidad de la red de farmacias. Participaron los centros de salud de las Áreas Básicas de Salud del municipio de Girona y las farmacias adscritas a ellas que voluntariamente accedieron, totalizando una adhesión del 86 % de las posibles farmacias. Las farmacias garantizaban las condiciones adecuadas de mantenimiento de la cadena de frío en la custodia de las vacunas y el registro en la historia clínica del paciente, así como la confidencialidad e intimidad del espacio. Se administraron 491 vacunas frente a la gripe: 333 a mayores de 59 años, lo que supone un aumento del 2,58 % en la cobertura vacunal respecto a la temporada anterior, y 150 a población entre 15 y 59 años, lo que conlleva un aumento del 3,31 % .

Castilla y León (de 2020 a 2023): en 2020 se estableció un procedimiento para la vacunación de los farmacéuticos y el personal de farmacias en el marco de la estrategia autonómica de vacunación frente a la COVID-19 (vacunación a más de 5000 farmacéuticos y personal de las farmacias). De 2020 a 2023 se desarrolló un acuerdo de colaboración con la Consejería de Sanidad para participar en las campañas de vacunación frente a la gripe, con funciones que pasaban por la captación activa de población susceptible de ser vacunada, el consejo individualizado y la resolución de dudas e información sobre los bulos (a fin de combatir la desinformación y falsas creencias) para fomentar la vacunación y derivar a las consultas de enfermería de atención primaria para ello. En 2021 las farmacias comunitarias colaboraron en el estudio de seguridad y seroprevalencia de las vacunas frente a la COVID-19, impulsado por la Junta de Castilla

y León, en que 121 farmacias atendieron a más de 3800 ciudadanos .

Andalucía (2020 a 2023): los farmacéuticos comunitarios, previamente capacitados, pudieron vacunar a su equipo de empleados en la farmacia comunitaria gracias al acuerdo alcanzado entre la Consejería de Salud y el Consejo Andaluz de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CACOF). El primer año se pudieron administrar más de 8600 dosis, más de 9200 el segundo y más de 7500 el tercero. Además, en 2020 las farmacias comunitarias colaboraron con la Consejería en la comunicación a la población de las actualizaciones del programa de vacunación frente a la COVID-19 y la guía para profesionales sanitarios, así como a través de una campaña de difusión para informar a la población sobre la vacunación frente al neumococo .

Región de Murcia (2022): la Consejería de Salud y el Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Región de Murcia suscribieron un convenio de colaboración en el marco de un proyecto piloto evaluativo de implicación de la farmacia comunitaria para la promoción de la vacunación frente a la gripe y la COVID-19. Profesionales de enfermería de atención primaria se desplazaron a las farmacias de las poblaciones de Yecla y Jumilla para vacunar a la población, con el fin de incrementar las tasas de vacunación frente a la gripe. Se realizaron 242 intervenciones .

Comunidad de Madrid (2022): una iniciativa del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid (COFM) permitió que los farmacéuticos comunitarios vacunarán a compañeros de profesión frente a la COVID-19. Previamente habían recibido un curso de formación acreditado impartido por la Sociedad Española de Farmacia Clínica, Familiar y Comunitaria (SEFAC). La sede el COFM se constituyó posteriormente como un centro de referencia autorizado por la Consejería de Sanidad para la vacunación frente a la gripe de todos sus colegiados y del personal empleado en las farmacias, considerados grupos de riesgo .

Se han documentado, además de las mencionadas, otras experiencias similares promovidas por diferentes Colegios Oficiales Farmacéuticos, como los de las Islas Baleares, los de las Islas Canarias, el de Pontevedra o los del País Vasco.

En todos los casos de participación activa de las farmacias comunitarias en campañas de vacunación, la educación sanitaria a la población juega un papel fundamental. Un ejemplo de estrategia en esta línea lo constituye la propuesta de procedimiento para la realización de educación sanitaria desde la farmacia comunitaria sobre la vacunación frente a la gripe, que fue remitido desde el CGCOF a todos los Colegios Oficiales Farmacéuticos provinciales y al Ministerio de Sanidad en 2021. Su objetivo fue el de establecer un servicio de promoción de la inmunización colectiva que permitiese la intervención farmacéutica, basado en las siguientes actuaciones:

Priorización de la información: el farmacéutico informa a aquellos usuarios identificados por las Consejerías de Sanidad.

Plan de acción:

Sensibilizar sobre la importancia de la vacunación, facilitar el acceso a la información y derivar a los servicios de vacunación.

Durante la dispensación de medicamentos, usando la información accesible del sistema de receta electrónica, los farmacéuticos preguntan a los ciudadanos de grupos poblacionales objetivo si se han vacunado.

En caso de respuesta negativa, se realiza concienciación ciudadana sobre la importancia de la vacunación (ventajas, desventajas y resolución de dudas) y se pregunta acerca de los motivos de la negativa.

En el caso de que la población objetivo se haya vacunado, se le pregunta sobre las posibles reacciones adversas de la vacuna y, de existir, se notifican a la AEMPS.

Finalmente, se registran los resultados de la acción en el módulo de la receta electrónica y se concluye el proceso.

Evaluación: se fijan una serie de indicadores para analizar los resultados de la intervención farmacéutica, tales como las tasas de vacunación por grupo poblacional.

De lo anterior se desprende que resulta indispensable la coordinación con las administraciones sanitarias para alcanzar el éxito de la intervención farmacéutica. Esa coordinación pasa también por demostrar la validez y utilidad de las iniciativas, debiendo para ello los Colegios Oficiales Farmacéuticos comunicar los resultados obtenidos a las respectivas Consejerías de Sanidad.

Para terminar de ilustrar el panorama actual de implicación de la red española de farmacias comunitarias en la promoción de inmunizaciones, cabe mencionar dos casos de estrecha colaboración de las farmacias con las administraciones en las campañas de vacunación de la temporada 2024-2025. El primero de ellos es el de la Comunidad Autónoma de Aragón, donde las más de 730 farmacias aragonesas colaboraron con la Dirección General de Salud Pública para, dentro del ámbito de educación sanitaria a la población, fomentar la vacunación contra la gripe y la COVID-19 de personas con 60 o más años. Como anteriormente en Castilla y León o Cataluña, los farmacéuticos, al introducir en el sistema la receta electrónica, reciben un aviso de que se trata de una persona objetivo de vacunación, lo que les permite informar a los pacientes sobre la importancia de vacunarse y ofrecerles asesoramiento personalizado en la misma visita a la farmacia. En el marco del convenio de colaboración, además, el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza fue designado centro de vacunación para profesionales sanitarios. El segundo de los ejemplos a mencionar es Cataluña, donde las más de 3200 farmacias catalanas participaron activamente en la campaña de vacunación contra la gripe y la COVID-19 para contribuir a incrementar la cobertura vacunal también en personas mayores de 60 años.



De modo interesante, la participación de las farmacias en las campañas de vacunación frente a gripe y COVID-19 de la presente temporada 2025-2026 (en curso en el momento de finalización de este artículo) se ha ampliado a nivel territorial y son ya cinco las Comunidades Autónomas donde los farmacéuticos comunitarios están implicados en la captación sistemática y el recuerdo de la conveniencia de la vacunación en ciudadanos de los grupos diana, a saber: Aragón, Andalucía, Castilla y León, Cataluña y Canarias.

En la estimación del éxito de estos programas de colaboración en vacunación no es cuestión menor tener presente que tales iniciativas cuentan con el respaldo positivo mayoritario de los farmacéuticos participantes, quienes defienden su papel en la promoción de la vacunación. Así se desprende de un estudio de opinión que se llevó a cabo entre junio y septiembre de 2023 a nivel nacional, en que no solo participaron 1491 farmacéuticos, sino también 31 expertos/responsables en salud pública y vacunología. Con el fin de evaluar el potencial y la oportunidad de colaboración de las farmacias en los programas de vacunación poblacional, arrojó también otras conclusiones:

Los farmacéuticos españoles consideran que cuentan con la preparación necesaria para colaborar en dichos planes. Solo el 15,6 % de los farmacéuticos encuestados han colaborado en la vacunación; en su mayoría lo han hecho en tareas de difusión de información genérica y de campañas (92 %) y en el consejo vacunal a demanda de la población (89 %).

De entre quienes han colaborado en campañas de vacunación, el 89 % de los farmacéuticos encuestados considera esta colaboración beneficiosa, el 62 % se muestra a favor de colaborar con los planes de vacunación ofreciendo consejo y el 97 % a favor de administrar vacunas del calendario vacunal.

Asimismo, más del 70 % cree que en la farmacia comunitaria se deberían poder administrar vacunas que no estén en planes vacunales; un 45 % se muestra a favor de vacunar siempre que lo prescriba un profesional médico y un 27 % también de indicar y administrar las vacunas solicitadas de forma particular por la población, cuando forman parte de un calendario o programa de vacunación.

Los expertos consultados apoyan ampliar la colaboración de la farmacia comunitaria en la captación activa de personas de riesgo para los programas de vacunación. Un 83 % considera esta colaboración beneficiosa y el 94 % estima que las farmacias deben participar informando y dando consejo vacunal personalizado. El 77 % cree que deberían involucrarse en la farmacovigilancia de las vacunas y un 71 % que podrían ayudar en la detección activa de población diana.

Un número significativo de expertos estima que los farmacéuticos pueden, incluso, administrar vacunas a la población en determinadas circunstancias (cerca del 40 %). Más concretamente, consideran que la farmacia comunitaria podría indicar y/o administrar la vacuna frente a la gripe (55 %), seguida de la de COVID-19 (45 %), las del calendario de vacunación del adulto (29 %) y la vacuna del neumococo (26 %).

Se determinaron las siguientes principales oportunidades que ofrecen las farmacias comunitarias en los programas de vacunación: i) proximidad y cercanía al domicilio o lugar de trabajo de las personas (81 %); ii) accesibilidad por la extensión y facilidad de horarios (78 %); y iii) la confianza y competencia profesional (76 %).

Los encuestados destacaron como ventajas que la potencial administración y/o indicación de vacunas por la farmacia comunitaria aportaría a los planes de vacunación el aumento de las tasas de vacunación (61 %), una mayor integración de los farmacéuticos

con los servicios de salud y la reducción de la presión asistencial en los centros de salud (52 %), y la reducción de la desinformación entre la población (65 %).

Por último, cabe destacar que con el fin de analizar en detalle el potencial de la participación y asegurar una mayor implicación de la red de farmacias en las futuras estrategias de vacunación poblacional, el CGCOF ha constituido un Consejo Asesor formado por 9 profesionales expertos en diferentes ámbitos sanitarios y, especialmente, enfocados a la salud pública y la inmunología, que ha emitido las siguientes recomendaciones:

1) Ampliar la participación de la farmacia comunitaria en las estrategias de inmunización en España. Además de colaborar en la información, divulgación, educación a la población y captación activa, se debe considerar también su participación en la administración de vacunas.

2) Incrementar el apoyo político, social y profesional. La colaboración interprofesional en los programas de vacunación conlleva ventajas para los pacientes, para el sistema sanitario y para el conjunto de los profesionales. Esto supondría el incremento de las coberturas vacunales, una mejor distribución de tareas, la segmentación de los pacientes y la resiliencia de los sistemas sanitarios frente a las nuevas demandas de vacunación en la población.

3) Estudiar la adaptación del marco competencial de las profesiones sanitarias, con el fin de reforzar la cobertura legal de la administración de vacunas por farmacéuticos.

4) Garantizar que la participación de la farmacia comunitaria se produce de manera colaborativa con el sistema sanitario y la red de atención primaria y de manera coordinada e integrada con los programas de vacunación autonómicos y sus sistemas de registro. Si se decide seguir el ejemplo de la mayoría de los países europeos y aprovechar las experiencias ya existentes en las distintas Comunidades Autónomas, hay que tener presente que los

farmacéuticos disponen de la preparación, condiciones y responsabilidad necesarias para atender todas las necesidades sanitarias, preventivas y curativas de la población a la que atienden.

5) Reforzar la formación de los farmacéuticos comunitarios de manera planificada y ordenada. Esta formación debería estar acreditada por las autoridades sanitarias o, por delegación de estas, por los colegios profesionales, y acompañada del necesario equipamiento de reanimación en la farmacia comunitaria.

6) Comenzar involucrando a la farmacia comunitaria en la vacunación de adultos menores de 65 y mayores de 16 años, dado que las farmacias aportan una mayor oportunidad para identificar a estos grupos etarios. Debe buscarse la participación de las farmacias en la captación activa y la vacunación de adultos sanos (convivientes con personas que tienen alto grado de inmunosupresión o son grupo de riesgo) y adultos con enfermedades crónicas (aquellos con menor frecuentación de los centros sanitarios o que se encuentran en zonas más alejadas de los centros de salud, áreas rurales y poblaciones vulnerables). Colectivos especialmente adecuados para iniciar experiencias de vacunación en farmacias, por ejemplo, serían el de mutualistas, civiles y militares, debido a sus actuales dificultades para acceder a la vacunación.

7) Iniciar y extender de manera progresiva las experiencias de colaboración de la farmacia comunitaria en la vacunación, estableciendo las prioridades respecto al tipo de vacunas, las áreas geográficas y los grupos de población señalados.

8) Los resultados de estas recomendaciones requieren evaluación y difusión y es necesario un abordaje coordinado entre todas las Comunidades Autónomas junto con el Ministerio de Sanidad, con el fin de asegurar el aprendizaje mutuo, el uso de las mejores prácticas y la igualdad de acceso de todos los ciudadanos.



5. CONCLUSIONES

Los profesionales farmacéuticos cuentan con la formación y la organización adecuadas y necesarias para que las farmacias comunitarias puedan ser consideradas y reconocidas como un agente sanitario clave para la dispensación colaborativa de medicamentos DHDH y para mejorar las bajas tasas de vacunación en adultos de España, eliminando barreras importantes en el acceso a los medicamentos en ambos casos. Este artículo destaca la importancia y la evidencia al respecto de ambas intervenciones, basadas en la fortaleza de la farmacia de primera línea y un modelo que combina una amplia red de establecimientos sanitarios con accesibilidad, cercanía y profesionalidad. La experiencia, profesionalidad y voluntad de colaboración que caracteriza a los farmacéuticos respalda su participación en cualquier plan o estrategia sanitaria. Todo ello perfila el vasto potencial asistencial de las farmacias comunitarias en España, que cuenta con un amplio margen de mejora y desarrollo que redundaría en notables beneficios para la población en materia de salud y calidad de vida, permitiendo además optimizar el uso de recursos e infraestructuras sanitarias.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

6. REFERENCIAS

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. Presentación del informe: "Valoración del consejo sanitario de las oficinas de farmacia". Disponible en: <https://www.farmaceuticos.com/noticias/presentacion-del-informe-valoracion-del-consejo-sanitario-de-las-oficinas-de-farmacia/> [consultado noviembre de 2025].
2. Diario Médico. La farmacia frena la despoblación en municipios rurales pequeños. Disponible en: <https://www.diariomedico.com/medicina/politica/la-farmacia-frena-la-despoblacion-en-municipios-rurales-pequenos.html> [consultado noviembre de 2025].
3. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. Estadísticas de colegiados y farmacias comunitarias 2024. Disponible en: https://www.farmaceuticos.com/wp-content/uploads/2025/07/2024-Estadisticas-Colegiados-Farmacias_version-corta.pdf [consultado noviembre de 2025].
4. Centro de Investigaciones Sociológicas (CIS). La enseñanza, el transporte público y la sanidad, son los servicios públicos mejor valorados por los españoles. 2024.
5. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. La aportación de valor del modelo de farmacia a la cohesión territorial y al reto demográfico. Disponible en: <https://www.farmaceuticos.com/el-consejo-general/profesion-farmaceutica-en-espana/estadisticas-colegiales/estadisticas/la-aportacion-de-valor-del-modelo-de-farmacia-a-la-cohesion-territorial-y-al-reto-demografico/> [consultado noviembre de 2025].
6. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. La Farmacia Española frente a la COVID-19 Informe tras dos años de pandemia. Disponible en: <https://www.farmaceuticos.com/tu-farmacéutico-informa/covid-19/> [consultado noviembre de 2025].
7. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. Informe - «Evaluación del programa piloto “Escuelas Rurales de Salud” en Castilla y León». Disponible en: <https://www.farmaceuticos.com/documentos/informe-evaluacion-del-programa-piloto-escuelas-rurales-de-salud-en-castilla-y-leon/> [consultado noviembre de 2025].
8. Vega Martín EFMCBJA. Análisis descriptivo del proyecto “Escuelas rurales de salud”: educación sanitaria por farmacéuticos comunitarios. Descriptive analysis of the “Rural health schools” project: health education by community pharmacists. Unpublished.
9. Foro de Atención Farmacéutica. Farmacia Comunitaria. General Pharmaceutical Council of Spain. Practical guide to Clinical Professional Pharmacy Services (CPPS) in Community Pharmacy. 2024.

10. Tai BWB, Bae YH, Le QA. A Systematic Review of Health Economic Evaluation Studies Using the Patient's Perspective. *Value in Health* [Internet]. 2016 Sep 1;19(6):903-8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2016.05.010>
11. Krist AH TSARLD. Engaging Patients in Decision-Making and Behavior Change to Promote Prevention. *Stud Health Technol Inform*. 2017; 240:284-302.
12. Valliant SN, Burbage SC, Pathak S, Urick BY. Pharmacists as accessible health care providers: quantifying the opportunity. *J Manag Care Spec Pharm* [Internet]. 2022;28(1):85-90. Available from: <https://doi.org/10.18553/jmcp.2022.28.1.85>
13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA. Disponible online: <http://www.aemps.gob.es/cima/pestanias.do?metodo=glosario#prescripcion> [consultado noviembre de 2025].
14. Zozaya N, González-Domínguez A, Calvente N, De la Plaza R, Herranz A, Blanes A, et al. Continuity of care between hospital pharmacies and community pharmacies, and costs avoided: a pilot experience in times of COVID-19 in Spain. *Global & Regional Health Technology Assessment*. 2021 Feb 18;8:8-13.
15. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. Estudio y valoración de experiencias de dispensación colaborativa de medicamentos de Diagnóstico hospitalario y Dispensación hospitalaria (DHDH) durante la COVID-19. Disponible en: https://hiriscare.com/ultimos_informes/estudio-y-valoracion-de-experiencias-de-dispensacion-colaborativa-de-medicamentos-de-diagnostico-hospitalario-y-dispensacion-hospitalaria-ddh-durante-la-covid-19/ [consultado noviembre de 2025].
16. Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado. Orden SND/293/2020, de 25 de marzo, por la que se establecen condiciones a la dispensación y administración de medicamentos en el ámbito del Sistema Nacional de Salud, ante la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19.
17. Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado. Real Decreto-ley 5/2023, de 28 de junio, por el que se adoptan y prorrogan determinadas medidas de respuesta a las consecuencias económicas y sociales de la Guerra de Ucrania, de apoyo a la reconstrucción de la isla de La Palma y a otras situaciones de vulnerabilidad; de transposición de Directivas de la Unión Europea en materia de modificaciones estructurales de sociedades mercantiles y conciliación de la vida familiar y la vida profesional de los progenitores y los cuidadores [...].
18. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. Mapa de Servicios Farmacéuticos de España. Disponible en: <https://www.farmaceuticos.com/farmaceuticos/farmacia/farmacia-asistencial/mapa-de-servicios-profesionales-farmaceuticos-asiestanciales/> [consultado noviembre de 2025].
19. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. Evaluación de Experiencias de Dispensación Colaborativa de Medicamentos de Diagnóstico Hospitalario y Dispensación Hospitalaria y Recomendaciones de Buenas Prácticas. Disponible en: <https://www.farmaceuticos.com/wp-content/uploads/2024/02/2024-01-02-Informe-Experiencias-Dispensacion-Colaborativa.pdf> [consultado noviembre de 2025].
20. Organización Mundial de la Salud (OMS). Vaccines and immunization. Disponible en: https://www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab_1 [consultado noviembre de 2025].
21. Organización Mundial de la Salud (OMS). Los esfuerzos mundiales en inmunización han salvado al menos 154 millones de vidas en los últimos 50 años. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/24-04-2024-global-immunization-efforts-have-saved-at-least-154-million-lives-over-the-past-50-years> [consultado noviembre de 2025].
22. Organización Mundial de la Salud (OMS). Reticencia a la vacunación: Un desafío creciente para los programas de inmunización. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/18-08-2015-vaccine-hesitancy-a-growing-challenge-for-immunization-programmes#:~:text=%20Asamblea%20Mundial%20de%20la%20Salud.%20%20Consejo%20Ejecutivo> [consultado noviembre de 2025].



23. Uribe-Carvajal R, Pelcastre-Villafuerte BE, Díaz-Castro L, Gómez-Dantés H. Oportunidades y desafíos en la implementación de la vacunación contra COVID-19: una revisión sistemática. *Aten Primaria* [Internet]. 2024;56(10):103047. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656724001896>
24. EuroHealthNet. Mejorar la equidad de las vacunas: abordar las barreras y desarrollar la capacidad para mejorar la aceptación de las vacunas. Disponible en: <https://eurohealthnet.eu/es/publication/improving-vaccine-equity-addressing-barriers-and-building-capacity-to-improve-vaccine-uptake/> [consultado noviembre de 2025].
25. European Community Pharmacists (PGEU). The role of community pharmacists in vaccination. Disponible en: [https://www.pgeu.eu/wp-content/uploads/2023/11/The-role-of-community-pharmacists-in-vaccination-PGEU-Position-Paper.pdf#:~:text=Currently%20pharmacists%20can%20vaccinate%20in%20their%20 pharmacies,Papillomavirus%20\(HPV\)%2C%20Rabies%2C%20Human%20rotavirus%2C%20and%20Varicella.](https://www.pgeu.eu/wp-content/uploads/2023/11/The-role-of-community-pharmacists-in-vaccination-PGEU-Position-Paper.pdf#:~:text=Currently%20pharmacists%20can%20vaccinate%20in%20their%20 pharmacies,Papillomavirus%20(HPV)%2C%20Rabies%2C%20Human%20rotavirus%2C%20and%20Varicella.) [consultado noviembre de 2025].
26. European Community Pharmacists (PGEU). PGEU Position Paper on the Role of Community Pharmacists in Vaccination. Disponible en: <https://www.pgeu.eu/publications/pgeu-position-paper-on-the-role-of-community-pharmacists-in-vaccination/#Denmark> [consultado noviembre de 2025].
27. Larson A, Musse I, Mitrovich R, Shanmugam P, Vohra D, Lansdale AJ, et al. The effect of pharmacists as vaccinators on uptake of influenza vaccination in Denmark: An interrupted time series analysis. *Research in Social and Administrative Pharmacy* [Internet]. 2025;21(11):897-903. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1551741125003675>
28. Ministerio de Sanidad. Sistema de Información de Vacunaciones (SIVAMIN). Disponible en: <https://pestadistico.inteligenciadegestion.sanidad.gob.es/publicoSNS/S/sivamin> [consultado noviembre de 2025].
29. TEVA España. Enfermeros de Girona vacunan contra la gripe en las farmacias. Disponible en: <https://www.tevafarmacia.es/enfermeros-de-girona-vacunan-contra-la-gripe-en-las-farmacias> [consultado noviembre de 2025].
30. Consejo de Colegios Profesionales de Farmacéuticos de Castilla y León (Concyl). Las farmacias de Castilla y León activan un protocolo para registrar cualquier reacción adversa en la vacunación frente a la gripe y notificarán a Sanidad los motivos que esgrimen quienes no quieren vacunarse. Disponible en: <https://www.concyl.es/index.php/2021/11/14/las-farmacias-de-castilla-y-leon-activan-un-protocolo-para-registrar-cualquier-reaccion-adversa-en-la-vacunacion-frente-a-la-gripe-y-notificaran-a-sanidad-los-motivos-que-esgrimen-quienes-no-quieren-v/> .
31. Consejería de Salud y Familias de la Junta de Andalucía. Programa de vacunación COVID-19 en Andalucía. Actualización 14 enero 2022. Disponible en: https://www.cacof.es/wp-content/uploads/2022/01/INSTRUCCION_VACUNACION_COVID_ANDALUCIA_Actualizacion_14-01-2022_resumen_ejecutivo.pdf [consultado noviembre de 2025].
32. Consejería de Salud y Consumo de la Junta de Andalucía. Programa de vacunación frente a neumococo en Andalucía en 2024. Disponible en: https://www.andavac.es/wp-content/uploads/instrucciones/Instruccion_Vacunacion_Neumococo_Aandalucia.pdf [consultado noviembre de 2025].
33. Colegio Oficial de Farmacéuticos Región de Murcia (COFRM). Farmacias de Yecla y Jumilla han iniciado su participación en un programa piloto para incentivar la vacunación de gripe y SARS-CoV-2 en personas mayores de 60 años en colaboración con la consejería de Salud. Disponible en: <https://web.cofrm.com/noticias/noticias/farmacias-de-yecla-y-jumilla-promueven-la-vacunacion-de-covid-y-gripe-en-mayores-de-60-anos-en-colaboracion-con-la-consejeria-de-salud/> [consultado noviembre de 2025].
34. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid (COFM). La Comunidad de Madrid rinde homenaje a las instituciones que participaron

- en la Estrategia de Vacunación frente a la COVID-19. Disponible en:
<https://www.cofm.es/es/noticias/la-comunidad-de-madrid-rinde-homenaje-a-las-instituciones-que-participaron-en-la-estrategia-de-vacunacion-frente-a-la-covid-19/> [consultado noviembre de 2025].
35. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid (COFM). COFM y SEFAC formarán a los farmacéuticos comunitarios para vacunar frente a la gripe. Disponible en:
<https://www.cofm.es/es/noticias/cofm-y-sefac-formaran-a-los-farmacéuticos-comunitarios-para-vacunar-frente-a-la-gripe/> [consultado noviembre de 2025].
36. Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado. Ley 13/2022, de 21 de diciembre, de Ordenación y Atención Farmacéutica de la Comunidad de Madrid.
37. Sánchez S DRLFRMGM. Aula de la salud: el farmacéutico como educador en salud. Rev Esp Cien Farm. 2021;2(1):59-67.
38. Bofí Martínez P, García Jiménez E, Martínez Martínez F. Comparación de las intervenciones de educación sanitaria y de seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con factores de riesgo cardiovascular que acuden a una farmaciocomunitaria (Estudio FISFTEs-PM). Aten Primaria [Internet]. 2015;47(3):141-8. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656714001863>
39. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. Los farmacéuticos lanzan una campaña para promover la vacunación de gripe en los grupos de riesgo. Disponible en: <https://www.farmacéuticos.com/noticias/los-farmacéuticos-lanzan-una-campana-para-promover-la-vacunación-de-gripe-en-los-grupos-de-riesgo/> [consultado noviembre de 2025].
40. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza (COFZ). Las farmacias aragonesas colaboran con Salud Pública para fomentar la vacunación de la gripe y COVID-19 entre los mayores de 60 años. Disponible en:
<https://cofzaragoza.org/farmaciasaragonesasvacunacion/> [consultado noviembre de 2025].
41. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. Las farmacias catala-

nas colaboran con Salut para fomentar la vacunación de la gripe y la covid-19 entre los mayores de 60 años. Disponible en:
<https://www.farmacéuticos.com/revista/esp/pana/las-farmacías-catalanas-colaboran-con-salut-para-fomentar-la-vacunación-de-la-gripe-y-la-covid-19-entre-los-mayores-de-60-anos/> [consultado noviembre de 2025].

Si desea citar nuestro artículo:
Ampliando el potencial asistencial de las farmacias comunitarias: dispensación colaborativa de medicamentos hospitalarios y participación en campañas de vacunación

Jordi de Dalmases, Antonio Blanes, Victoria Fernández, Carlos Fernández
An Real Acad Farm (Internet).

An. Real Acad. Farm. Vol. 91. nº 4 (2025) · pp. 397-414
DOI:<http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2025.91.04.07>



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Por qué es importante el sistema de autorregulación de la Industria Farmacéutica en España: una iniciativa innovadora y ejemplar**Why the self-regulation system of the pharmaceutical industry in Spain is important: an innovative and exemplary initiative**

José Zamarriego Izquierdo

Unidad de Supervisión Deontológica. Director de departamento. Farmaindustria

e-mail: jzamarriego@codigo.farmaindustria.es

Artículo basado en la conferencia impartida en la RANFE el pasado 25 de septiembre 2025

Recibido el 2 de diciembre de 2025; aceptado el 12 de diciembre de 2025

Disponible en internet el 30 de enero de 2026

PALABRAS CLAVE

Autorregulación
farmacéutica
Transparencia
Ética
Farmaindustria,
Código de Buenas
Prácticas

RESUMEN

El Sistema de Autorregulación de la industria farmacéutica en España, impulsado por Farmaindustria, constituye un modelo innovador y ejemplar que refuerza la transparencia, la ética y la confianza en un sector clave para la salud pública. Este sistema se articula a través del Código de Buenas Prácticas, vigente desde 2002 y actualizado periódicamente, que establece normas más estrictas que la legislación, regulando la promoción de medicamentos y las relaciones con profesionales sanitarios, organizaciones sanitarias y asociaciones de pacientes. Su importancia radica en varios aspectos fundamentales. En primer lugar, bajo el principio de transparencia, dota al sistema de mecanismos de verificación externa, como por ejemplo la publicación de transferencias de valor entre compañías farmacéuticas y agentes sanitarios (organizaciones sanitarias, profesionales sanitarios y organizaciones de pacientes) o las evaluaciones de reuniones científicas organizadas por un tercero, gestionando conflictos de interés y asegurando que las decisiones médicas se basen en criterios clínicos y no en incentivos indebidos. En segundo lugar, fomenta la confianza social, al demostrar el compromiso voluntario de la industria con estándares éticos superiores. Además, ha impulsado una transformación cultural dentro de las compañías, profesionalizando las interacciones y promoviendo una conducta responsable. Este sistema también posiciona a España como referente internacional, al anticiparse a las demandas sociales y regulatorias, adaptándose a los retos tecnológicos y consolidando un marco que otros países han adoptado como modelo. En definitiva, la autorregulación farmacéutica española no solo protege la integridad del sector y la salud de los pacientes, sino que también contribuye a la sostenibilidad y credibilidad de la innovación biomédica. Es un ejemplo de cómo la ética y la transparencia pueden coexistir con el desarrollo empresarial, generando valor para la sociedad.

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

ISSN: 1697-4271 E-ISSN: 1697-428X/Derechos Reservados © 2026 Real Academia Nacional de Farmacia.

Este es un artículo de acceso abierto

KEYWORDS

Pharmaceutical self-regulation Transparency Ethics Farmaindustria Code of Good Practices

ABSTRACT

The self-regulation system of the pharmaceutical industry in Spain, promoted by Farmaindustria, represents an innovative and exemplary model that bolsters transparency, ethics, and trust in a sector critical to public health. This system is structured through the Code of Good Practices, in effect since 2002 and periodically updated, which establishes standards more stringent than prevailing legislation, governing the promotion of medicines and interactions with healthcare professionals, healthcare organizations, and patient associations. Its significance stems from several core aspects. Firstly, under the principle of transparency, it incorporates external verification mechanisms, such as the public disclosure of value transfers between pharmaceutical companies and healthcare stakeholders (including healthcare organizations, professionals, and patient groups), as well as third-party evaluations of scientific meetings, thereby managing conflicts of interest and ensuring that medical decisions are grounded in clinical criteria rather than undue incentives. Secondly, it fosters societal trust by evidencing the industry's voluntary commitment to ethical standards exceeding legal requirements. Moreover, it has driven a cultural transformation within companies, professionalizing interactions and promoting responsible conduct. This framework also positions Spain as an international benchmark, preempting societal and regulatory demands, adapting to technological challenges, and establishing a model adopted by other nations. Ultimately, Spanish pharmaceutical self-regulation not only safeguards the sector's integrity and patient safety but also enhances the sustainability and credibility of biomedical innovation. It exemplifies how ethics and transparency can harmoniously coexist with business development, thereby generating societal value.

1. LA IMPORTANCIA DEL COMPLIANCE

El Compliance, o cumplimiento normativo, se ha consolidado como un elemento esencial en la gestión de las organizaciones modernas. Su relevancia trasciende sectores, aunque adquiere especial protagonismo en industrias altamente reguladas como la farmacéutica y la financiera. El Compliance no solo responde a la necesidad de cumplir con leyes y regulaciones, sino que también promueve una cultura ética, previene riesgos y refuerza la confianza de la sociedad en las empresas.

1.2 Origen y evolución del Compliance

El concepto de Compliance surge en Estados Unidos a mediados del siglo XX, como respuesta a la lucha contra la corrupción, el blanqueo de capitales y otras actividades delictivas. Hitos legislativos como el Foreign Corrupt Practices Act (1977), la Sarbanes-

Oxley Act (2002) o la Dodd-Frank Act (2010) marcaron el camino hacia la consolidación de programas de prevención y control en las empresas. En Europa, la influencia de normativas como el Bribery Act británico y la Convención Anti-Corrupción de la OCDE ha impulsado la implantación de sistemas de Compliance en organizaciones de todo tipo.

En España, la reforma del Código Penal en 2010 y 2015 introdujo la responsabilidad penal de las personas jurídicas, lo que supuso un punto de inflexión y aceleró la adopción de sistemas de Compliance en el tejido empresarial.

¿Por qué es importante el Compliance?

En el entorno empresarial actual, el Compliance se ha consolidado como un pilar fundamental para la sostenibilidad y el éxito de las organizaciones. Su importancia va mucho más allá del simple cumplimiento normativo, aportando beneficios clave en diferentes ámbitos:



Prevención de riesgos legales y reputacionales

Un sistema de Compliance eficaz permite identificar, prevenir y gestionar los riesgos asociados al incumplimiento de leyes, regulaciones y códigos éticos. De este modo, la organización se protege frente a sanciones económicas, pérdida de reputación y desconfianza social, factores que pueden tener consecuencias devastadoras para su continuidad y prestigio.

Fomento de la cultura ética

El Compliance no solo se centra en evitar infracciones, sino que promueve activamente valores como la integridad, la transparencia, el respeto y la responsabilidad. Esto contribuye a generar un entorno de confianza tanto a nivel interno, entre los empleados, como externo, ante clientes, socios y la sociedad en general.

Ventaja competitiva

Las empresas que apuestan por el Compliance refuerzan su credibilidad ante clientes, inversores, autoridades y la sociedad. Esta reputación positiva puede traducirse en mejores oportunidades de negocio, acceso a nuevos mercados y la posibilidad de establecer alianzas estratégicas sólidas.

Colaboración con las autoridades y mejora continua

El Compliance facilita la cooperación con los reguladores y organismos supervisores, contribuyendo a la mejora continua de los procesos internos. Además, permite a la organización adaptarse de manera ágil a los cambios normativos y sociales, manteniéndose siempre alineada con las mejores prácticas del sector.

Por su parte, son elementos clave de un sistema de Compliance la cultura, organización y formación. Esto se traduce en la implicación de la alta dirección y la formación continua de los empleados son fundamentales.

La prevención, detección y monitorización son fundamentales. Las organizaciones deben establecer políticas, procedimientos y controles organizativos para anticipar y detectar posibles incumplimientos.

Se deben establecer canales de denuncia y medidas correctoras. Herramientas para informar, investigar y corregir conductas inapropiadas.

Es esencial que las empresas cuenten con evidencias y trazabilidad. Se debe llevar documentación y registros que demuestran el compromiso de la organización con el cumplimiento normativo.

El sector farmacéutico es un ejemplo paradigmático de la importancia del Compliance. En España, el Sistema de Autorregulación, articulado a través del Código de Buenas Prácticas de la Industria Farmacéutica, establece un marco ético y normativo que regula la promoción de medicamentos, las relaciones con profesionales sanitarios y organizaciones de pacientes, y la transparencia en todas las interacciones.

Este sistema cuenta con órganos de control independientes, procedimientos de denuncia y sanciones proporcionales a la gravedad de las infracciones. La transparencia, la integridad y la confianza son los principios rectores que guían la actuación de la industria, contribuyendo a la protección de la reputación y al avance de la investigación médica en beneficio de los pacientes.

En definitiva, es importante destacar que el Compliance es mucho más que una obligación legal: es una herramienta estratégica para la sostenibilidad y el éxito empresarial. Su correcta implantación protege a las organizaciones frente a riesgos, refuerza la confianza de la sociedad y proyecta una imagen de compromiso, honestidad y transparencia. En un entorno cada vez más exigente y globalizado, el Compliance se erige como un pilar fundamental para el presente y el futuro de cualquier empresa.

2. QUÉ ES UN SISTEMA DE AUTORREGULACIÓN

Un sistema de Autorregulación es un conjunto de normas, principios y mecanismos que una industria, organización o colectivo establece voluntariamente para regular su propio comportamiento, más allá de lo que exige la ley.

Las características principales de un sistema de autorregulación son: i) voluntario, pero vinculante: Las empresas que se adhieren se comprometen a cumplir el código o reglamento; ii) ético y preventivo: busca garantizar prácticas responsables, evitando conflictos de interés y riesgos reputacionales; iii) requiere de supervisión interna y externa: suele incluir órganos independientes que vigilan el cumplimiento y gestionan reclamaciones y iv) transparencia: publicación de datos relevantes para generar confianza y evitar conflictos de intereses (por ejemplo, transferencias de valor en el sector farmacéutico).

El objetivo fundamental de los sistemas de autorregulación es proteger la integridad de un sector, reforzar la confianza pública y asegurar que las relaciones con terceros (clientes, profesionales, sociedad) se desarrollen con criterios éticos y de calidad.

3. EL SISTEMA DE AUTORREGULACIÓN DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN ESPAÑA

El Sistema de Autorregulación de la industria farmacéutica constituye una respuesta voluntaria de las compañías farmacéuticas a las demandas de sus grupos de interés y a la sociedad en general al establecer criterios y normas de conducta que garanticen la confianza y credibilidad en la promoción de los medicamentos de prescripción y las interrelaciones de la industria farmacéutica con los grupos mencionados.

A través de este Sistema de Autorregulación, materializado en el Código de Buenas Prácticas, y de los mecanismos de control que velan por su cumplimiento, la industria asegura la alineación de sus comportamientos con el

marco normativo nacional e internacional y garantiza que la promoción de medicamentos de prescripción y las relaciones de la industria con profesionales sanitarios, organizaciones sanitarias y organizaciones de pacientes se desarrollen bajo los más estrictos principios éticos de profesionalidad y responsabilidad.

La industria farmacéutica entiende que solo con comportamientos responsables se asegura la sostenibilidad de proyectos empresariales y se gana la confianza de la sociedad, en un sector, además, especialmente sensible por su contribución a la salud de los ciudadanos y su ámbito de actuación.

Como punto de partida es imprescindible mencionar que el sistema de autorregulación de la industria farmacéutica debe generar transparencia y confianza.

La industria a través del sistema de autorregulación lleva a cabo un cumplimiento normativo voluntario, yendo más allá de lo que dicen las leyes, estableciendo estándares éticos superiores, reduciendo así los riesgos legales y reputacionales.

Innovación en autorregulación

España ha sido pionera en implementar muchos aspectos en el sistema de autorregulación, incluyendo la publicación de transferencias de valor (pagos, colaboraciones) a nivel individualizado sobre la que se profundizará en el siguiente apartado por considerarse un hito a nivel internacional.

Protección del paciente y calidad asistencial

Mediante el cumplimiento de las normas del sistema de autorregulación se evitan conflictos de intereses que puedan afectar a decisiones médicas, asegura que la innovación farmacéutica se desarrolle con criterios éticos.

Ejemplaridad internacional

El sistema español, liderado por Farmaindustria, es considerado modelo en Europa, hecho que contribuye a la reputación global del sector.



Es importante comprender que la industria farmacéutica dedicada a la investigación y al desarrollo se encuentra agrupada y representada a nivel internacional por la Federación Internacional de Asociaciones y Fabricantes de Productos Farmacéuticos (con sus siglas en inglés IFPMA), que cuenta con su propio Código a nivel global cuya última actualización fue en 2019 y, a nivel europeo el organismo equivalente es la Federación Europea de Asociaciones de la Industria Farmacéutica (EFPIA, también con sus siglas en inglés) que también cuenta con su propio código que aplica a nivel europeo. Estas federaciones cuentan con sus propios códigos de conducta y están representadas tanto por compañías como por asociaciones nacionales como es el caso de FARMAINDUSTRIA representando a España.

En España este sistema se articula a través del Código de Buenas Prácticas de la Industria Farmacéutica, vigente desde 2002 y actualizado periódicamente (la última revisión fue en junio de 2025).

3.1. El compromiso de la industria farmacéutica con la transparencia

La razón de ser de la industria farmacéutica es la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos, claves en la lucha contra la enfermedad y en la mejora de la esperanza y la calidad de vida. Tal objetivo está indisolublemente ligado al compromiso de contribuir a que todas las personas que los necesiten puedan acceder a ellos. No tendría sentido lograr los mejores medicamentos si los pacientes no pueden beneficiarse de ellos.

Las personas y su salud son el objetivo de todo, y la colaboración es la que permite alcanzarlos; para ello se cuenta con un sistema sanitario, con sus centros e infraestructuras; con los profesionales sanitarios, por su conocimiento y experiencia clínica; con la industria farmacéutica, con su competencia y con capacidad de desarrollar procesos innovadores para descubrir nuevos medicamentos, y los propios pacientes, con su experiencia en el

manejo de la enfermedad. Todos ellos cooperan en un modelo de éxito probado, que en las últimas décadas ha revolucionado el cuidado de la salud.

La colaboración entre industria farmacéutica y profesionales sanitarios es particularmente importante, porque la investigación y el desarrollo de nuevos medicamentos y su uso adecuado no serían posibles en los términos actuales sin la estrecha y constante colaboración entre la industria y el sistema sanitario, tanto con las organizaciones sanitarias como con sus profesionales.

Por eso se dio el paso adelante de transparentar estas relaciones; porque estas colaboraciones implican habitualmente transferencias económicas: donaciones a organizaciones sanitarias para apoyar los servicios que prestan, aportaciones de la industria a los profesionales para facilitar su formación continuada y para financiar la prestación de servicios basados en sus conocimientos y experiencia clínica o contraprestaciones por la participación de centros sanitarios y profesionales en proyectos de Investigación y Desarrollo (I+D).

Estas colaboraciones benefician a todos, y en particular a los pacientes: actualizan y mejoran los conocimientos de los profesionales sanitarios sobre los medicamentos al tiempo que permiten a la industria hacer el mejor uso de su experiencia clínica y científica, clave para el desarrollo de la investigación biomédica.

Así, los profesionales sanitarios aportan su experto conocimiento y punto de vista independiente derivado de su experiencia clínica y profesional y lo comparten con la industria farmacéutica y otros profesionales sanitarios con el fin de promover la mejora en la atención a los pacientes. Estos servicios son fundamentales para la industria y ayudan a diseñar y dar forma a las actividades que ésta lleva a cabo.

Por su parte, la sociedad demanda un mayor grado de transparencia en la forma en la que las empresas se relacionan con sus diferentes

grupos de interés: ya no solo exige conocer los resultados, sino también y, sobre todo, la forma en la que se obtienen.

La transparencia permite gestionar los posibles conflictos de intereses, generar confianza, apoyar la independencia y ayudar a explicar comportamientos. Todos ellos, conceptos especialmente críticos cuando el ámbito en el que se trabaja es la salud.

En este contexto se enmarca la iniciativa de la industria farmacéutica de transparentar las relaciones que mantiene con organizaciones y profesionales sanitarios, haciendo públicas las transferencias de valor derivadas de esta interrelación.

La iniciativa responde a un compromiso voluntario de las compañías farmacéuticas adheridas al Código de Buenas Prácticas, aprobado en 2014, y además tiene carácter pionero. De esta forma, una de las industrias más reguladas del mundo se puede convertir también en referencia de transparencia para otros muchos sectores.

Esta iniciativa se desarrolla también en otros países de la Unión Europea desde que se introdujo en el Código de EFPIA en el año 2013. No obstante, la diversidad y disparidad de modelos sanitarios y farmacéuticos hace compleja la comparativa de dichas colaboraciones y la dimensión de las transferencias de valor derivadas de las mismas en los diferentes países donde se publican las transferencias de valor.

Así, desde 2016, las compañías adheridas al Código de Buenas Prácticas en España publican cada mes de junio en sus webs las transferencias económicas realizadas el año anterior a organizaciones y profesionales sanitarios derivadas de las actividades citadas: donaciones a organizaciones sanitarias, aportaciones a actividades formativas y reuniones científico-profesionales y contraprestaciones por servicios profesionales e I+D. El proceso tuvo en junio de 2017 una novedad: todas las transferencias de valor realizadas durante 2016 (excepto las relacionadas con I+D) son publicadas de forma individualizada. Hasta ese mo-

mento, cabía publicar estos datos de forma individualizada o agregada. La decisión de hacerlo sólo de forma individualizada -avalada por la Agencia Española de Protección de Datos- responde aún mejor al espíritu de la iniciativa de transparencia y convirtió a España en el primer país de Europa en dar este paso dentro de un modelo de autorregulación.

Con esta iniciativa la industria farmacéutica avanza así en su compromiso con la transparencia, iniciado hace años con la publicación de las sanciones y acuerdos de mediación en cumplimiento del Código de Buenas Prácticas de la Industria Farmacéutica o de las colaboraciones con organizaciones de pacientes (desde 2009). Es un compromiso voluntario de las compañías farmacéuticas en toda Europa, que responde a las crecientes demandas sociales en transparencia y que convierte al farmacéutico en un referente para otros sectores, porque, a pesar de ser una de las industrias más reguladas e intervenidas, ha adoptado una iniciativa valiente, pionera y sin precedentes. En el caso de España, instituciones públicas, como el Consejo de Transparencia y Buen Gobierno y la Comisión Nacional de los Mercados y la Competencia, y privadas, como Transparencia Internacional España y el Consejo de la Abogacía Española, así lo han reconocido.

En definitiva, la iniciativa de transparencia es un proceso vivo que seguirá evolucionando y contribuyendo a hacer visible en la sociedad el enorme valor de las relaciones entre la industria farmacéutica y las organizaciones y profesionales sanitarios, unas relaciones indispensables y cuya aportación es incuestionable: gracias a ellas el medicamento es posible y su introducción en los sistemas sanitarios es adecuada y eficiente.

3.2 Transferencias de valor a publicar

El Código establece que, las empresas sujetas a las disposiciones del Código según lo establecido en sus artículos 19.1 y 19.3 deberán documentar y publicar los pagos y Transferen-



cias de Valor detallados en su artículo 18 (en adelante, “Transferencias de Valor”) que realicen, directa o indirectamente, a o en beneficio de los destinatarios.

Como es sabido, las normas en materia de protección de datos obligan a nivel europeo a pedir el consentimiento de la persona física antes de que los mismos sean publicados. Esto es así y funciona de esta manera en la práctica totalidad de los países europeos pertenecientes a EFPIA en los que las compañías farmacéuticas operan y han de publicar los datos personales de los profesionales sanitarios con los que interactúan.

No obstante, el caso de España es un caso peculiar en este aspecto debido a que basta con el denominado sistema de “información”, no siendo necesario el consentimiento del profesional sanitario para la publicación de estos datos.

Esta excepción a la necesidad de solicitar el consentimiento para la publicación de los datos a nivel individual se debe a que, tras el análisis pertinente de la legislación vigente en materia de protección de datos, la Agencia Española de Protección de Datos (en adelante la AEPD) emitió un informe de fecha 22 de abril de 2016 (Anexo I del Código) en el que establecía que prevalece el interés general de la sociedad en conocer las Transferencias de Valor sobre el interés particular del profesional sanitario en la protección de sus datos.

Así, según el citado informe, en el caso de los profesionales sanitarios, de conformidad con el artículo 7f) de la Directiva 95/46, relativa a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos, existe un interés legítimo de las compañías farmacéuticas sujetas al Código, de forma que no es necesario el consentimiento para la publicación de forma individual de las Transferencias de Valor a profesionales sanitarios. En todo caso, las compañías farmacéuticas han de informar a los profesionales sanitarios, en virtud de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos personales y

garantía de los derechos digitales, de que sus datos se publicarán de acuerdo con lo previsto en el citado Código.

Cumpliendo con el mencionado informe y, en la medida que legalmente sea posible y, siempre que pueda proporcionarse con exactitud y consistencia, las compañías farmacéuticas deben publicar esta información a nivel individual, identificando al Profesional Sanitario (en lugar de a la organización sanitaria).

Como elementos de refuerzo y protección para los profesionales sanitarios, AEPD estableció una serie de medidas de carácter técnico que deben adoptar las compañías farmacéuticas respecto a las trasferencias de valor realizadas a profesionales sanitarios con ejercicio en España, con el fin de evitar que se haga un uso indebido de la información publicada. Entre estas medidas se encuentra la necesidad por parte de las compañías de adaptar sus sitios web, para impedir un tratamiento posterior de los datos que pueda alejarse de la finalidad perseguida. En concreto, las compañías deben adoptar protocolos que eviten la indexación de la información a través de motores de búsqueda. Asimismo, en el sitio web de cada compañía debe indicarse claramente cuál es la finalidad de la publicación y que de ella no se deriva una habilitación general para que quienes accedan a la misma puedan llevar a cabo un tratamiento adicional de los datos de los profesionales sanitarios, tales como su cruce con las informaciones publicadas en los sitios web de otras compañías.

Por su parte, con respecto a los datos referentes a organizaciones sanitarias, al tratarse de personas jurídicas, las Transferencias de Valor realizadas por las compañías farmacéuticas a las mismas deberán publicarse, en todo caso, siempre de forma individual.

La publicación de los datos se lleva a cabo de forma anual en abierto en el sitio web de la compañía farmacéutica, siendo el plazo de divulgación establecido los 6 primeros meses de cada periodo aplicable y, la información deberá estar públicamente disponible por un

plazo mínimo de 3 años desde su publicación salvo que legalmente se establezca un periodo más corto.

Precisamente este año 2025, marca 10 años desde la primera publicación de las transferencias de valor en España.

4. RETOS Y REFLEXIONES. CONCLUSIONES

La industria farmacéutica se enfrenta a un escenario cada vez más exigente en materia de Compliance. Entre los principales retos destaca la necesidad de mantener un compromiso real y constante con la transparencia, la mejora continua y la credibilidad. Este compromiso no solo debe proyectarse hacia la sociedad, sino también hacia los pacientes, los profesionales sanitarios y las autoridades, consolidando así la confianza en el sector.

La colaboración activa con las autoridades sanitarias y la adaptación a los cambios normativos y sociales son esenciales para garantizar una conducta ética y ejemplar. Además, la formación continua y la actualización de los procesos internos refuerzan la capacidad de respuesta ante nuevos desafíos.

En conclusión, la autorregulación se presenta como un pilar fundamental para el presente y el futuro de la industria farmacéutica. La reputación del sector, basada en el compromiso, la honestidad, la objetividad y la transparencia, es clave para generar confianza y legitimidad ante la sociedad. El Compliance, más allá de ser una obligación legal, es un valor estratégico que asegura la sostenibilidad y el éxito empresarial.

5. REFERENCIAS

1. Código de Buenas Prácticas de la Industria Farmacéutica, versión junio 2025. <https://www.codigofarmaindustria.org/servlet/sarfi/home.html>

2. Memoria Farmaindustria 2024 <https://www.farmaindustria.es/web/wp-content/uploads/sites/2/2025/04/Farmaindustria-Memoria-2024.pdf>
3. Información contenida en la Web del Sistema de Autorregulación: <https://www.codigofarmaindustria.org/servlet/sarfi/home.html>
4. <https://www.codigofarmaindustria.org/sites/sarfi/transparencia.html>
5. Información contenida en la web de Farmaindustria: <https://www.farmaindustria.es/web/>
6. <https://www.farmaindustria.es/web/wp-content/uploads/sites/2/2025/06/NdP-Transferencias-de-valor-junio-2025.pdf>
7. Código EFPIA. Código Europeo de Buenas Prácticas para la Promoción de los Medicamentos. (The EFPIA Code of Practice)
8. <https://www.efpia.eu/relationships-code/the-efpia-code/>
9. Código IFPMA. Federación Internacional de Asociaciones y Fabricantes de Productos Farmacéuticos. (IFPMA Code of Practice): <https://www.ifpma.org/publications/ifpma-code-of-practice-2019/>

Si desea citar nuestro artículo:

Por qué es importante el sistema de autorregulación de la Industria Farmacéutica en España: una iniciativa innovadora y ejemplar

José Zamarriego Izquierdo

An Real Acad Farm (Internet).

An. Real Acad. Farm. Vol. 91. nº 4 (2025) · pp. 415-422

DOI:<http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2025.91.04.08>



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Descubrimiento y desarrollo de la trabectedina
Discovery and development of trabectedin

José María Fernández-Sousa

Presidente de PharmaMar, S.A.

Académico institucional de la Real Academia Nacional de Farmacia. España

e-mail: jmfernandez@pharmamar.com

Discurso de ingreso como académico institucional de la RANF

Recibido el 2 de diciembre de 2025; aceptado el 12 de diciembre de 2025

Disponible en internet el 30 de enero de 2026

PALABRAS CLAVE

Trabectedina
Agentes antineoplásicos
Fármacos marinos
Descubrimiento de fármacos
Síntesis química
Ensayos clínicos

RESUMEN

Se presenta en este trabajo el descubrimiento y desarrollo de la trabectedina (ET-743). El desarrollo de este antitumoral de origen marino representa uno de los mayores logros en el campo de la oncología moderna y la química de productos naturales. Descubierta originalmente a partir del tunicado marino *Ecteinascidia turbinata*, esta molécula se convirtió en el primer antitumoral marino aprobado para uso clínico y en el primer medicamento desarrollado por una compañía española autorizado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Su desarrollo supuso un reto multidisciplinario que integró la bioprospección marina, la síntesis química compleja y la investigación preclínica y clínica avanzada.

KEYWORDS

Trabectedin
Antineoplastic agents
Marine Drugs
Drug Discovery
Chemical Synthesis
Clinical Trials

ABSTRACT

*This work presents the discovery and development of trabectedin (ET-743). The development of this marine-derived antitumor agent represents one of the greatest achievements in modern oncology and natural products chemistry. Originally discovered in the marine tunicate *Ecteinascidia turbinata*, this molecule became the first marine-derived antitumor drug approved for clinical use and the first medication developed by a Spanish company to be authorized by the European Medicines Agency (EMA). Its development posed a multidisciplinary challenge that integrated marine bioprospecting, complex chemical synthesis, and advanced preclinical and clinical research.*

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

ISSN: 1697-4271 E-ISSN: 1697-428X/Derechos Reservados © 2026 Real Academia Nacional de Farmacia.

Este es un artículo de acceso abierto

1. INTRODUCCION

La trabectedina constituye un hito en la historia del desarrollo de fármacos antitumORAles, al ser el primer agente antitumoral de origen marino aprobado. Su descubrimiento y desarrollo marcaron un punto de inflexión en la oncología moderna, no solo por su singular mecanismo de acción, sino también por su relevancia histórica: fue el primer medicamento desarrollado por una compañía española aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y el primer inhibidor selectivo de la transcripción activa autorizado para cualquier indicación.

Además, la aprobación de la trabectedina representó un avance decisivo en el tratamiento del sarcoma de tejidos blandos, ya que supuso la primera nueva opción terapéutica en más de 25 años para esta enfermedad rara y de difícil manejo. Su impacto clínico se mantiene vigente, puesto que aún hoy conserva aproximadamente un 33% de la cuota de mercado en el tratamiento de sarcomas de tejidos blandos.

El interés científico que sigue despertando la trabectedina se debe tanto a su innovador modo de acción como a su valor como ejemplo de cómo un compuesto natural marino puede convertirse en un fármaco oncológico de referencia.

El descubrimiento y desarrollo de la trabectedina ha sido documentado en diversas revistas científicas de alto impacto, reflejando su relevancia en los campos de la química natural, la biología molecular y la oncología tal y como muestran las portadas de *Journal of Natural Products*, *Chemistry & Biology*, *International Journal of Cancer*, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* y el libro publicado por K. C. Nicolaou y T. Montagnon *Molecules That Changed the World: A Brief History of the Art and Science of Synthesis and Its Impact on Society*. Weinheim: Wiley-VCH; 2008. ISBN 978-3-527-30983-2.

2. DESCUBRIMIENTO Y ACTIVIDAD ANTITUMORAL

La estrategia de descubrimiento de fármacos a partir de productos naturales se fundamenta en la riqueza química y biológica que ofrece la naturaleza. A lo largo de la historia, numerosos compuestos de origen natural han servido como base para el desarrollo de medicamentos eficaces, como antibióticos (penicilina, estreptomicina, tetraciclina, eritromicina), antiinflamatorios (ácido salicílico).

También se han desarrollado compuestos naturales antitumorales de origen terrestre terrestres contra diversos tipos de cáncer. El **paclitaxel**, derivado del árbol *Taxus brevifolia* se utiliza principalmente en el tratamiento de cáncer de mama, ovario y pulmón. Por su parte, el **etopósido**, derivado de la podofilotoxina de *Podophyllum peltatum*, se emplea en leucemias, linfomas y tumores de pulmón y testículo. El **irinotecan**, obtenido de la camptotecina de *Camptotheca acuminata*, uno de los principales tratamientos para el cáncer colorrectal avanzado. Finalmente, la **doxorrubicina**, un antibiótico antitumoral producido por la bacteria *Streptomyces peucetius*, se aplica en leucemias, linfomas, cáncer de mama, ovario y sarcomas y la **vincristina** que es un alcaloide aislado de la planta *Catharanthus roseus* (vinca de Madagascar). Se utiliza ampliamente como quimioterapia, sobre todo en tumores hematológicos, incluyendo leucemia linfoblástica aguda, linfomas de Hodgkin y no Hodgkin (como parte del esquema CHOP) y en algunos casos de mieloma múltiple. También se emplea en varios **tumores sólidos pediátricos**, como tumor de Wilms, neuroblastoma, rhabdiosarcoma y sarcoma de Ewing. Estas moléculas ejemplifican cómo los compuestos naturales terrestres han proporcionado herramientas terapéuticas fundamentales en la lucha contra el cáncer.

Del mismo modo, los ecosistemas marinos representan una fuente prometedora de nuevos agentes antitumorales debido a su extraordinaria diversidad química.



naria biodiversidad y a la química única de sus organismos.

La vida se originó en el mar hace aproximadamente 3.800 millones de años, mientras que la colonización de la tierra ocurrió mucho después, hace unos 700 millones de años. Este largo tiempo de evolución en ambientes marinos ha permitido a los organismos desarrollar una enorme diversidad biológica y química. Además, el mar cubre alrededor de tres cuartos de la superficie del planeta y alberga entre el 75 y 80% de los seres vivos, lo que representa un diverso repertorio de especies y metabolitos únicos. Esta extraordinaria biodiversidad y la evolución de compuestos químicos exclusivos convierten a los ecosistemas marinos en una fuente privilegiada para la búsqueda de nuevos fármacos, incluyendo agentes antitumorales, con estructuras y mecanismos de acción que rara vez se encuentran en organismos terrestres.

El mar ha sido una fuente de medicinas desde tiempos antiguos. Plinio el Viejo, en su *Naturalis Historia* (77 d.C.), documentó diversos usos de organismos marinos: por ejemplo, *Dasyatis pastinaca* se utilizaba para aliviar el dolor de muelas, mientras que *Aplysia depilans* tenía aplicaciones cosméticas. Incluso los historiadores relatan que el emperador Tito pudo haber sido envenenado por su hermano Domiciano mediante *Aplysia depilans*, mostrando que desde la antigüedad los seres vivos han sido reconocidos por sus efectos biológicos y terapéuticos.

Siguiendo esta estrategia de exploración de la biodiversidad marina, en 1986 se fundó PharmaMar como filial del grupo Zeltia con el objetivo de descubrir, desarrollar y comercializar fármacos de origen marino. La compañía se centra en transformar metabolitos únicos de organismos marinos en terapias innovadoras, especialmente en oncología, consolidándose como un referente en la aplicación farmacéutica de la biodiversidad marina.

Para respaldar su programa de descubrimiento de fármacos, PharmaMar ha llevado a cabo expediciones alrededor del mundo, reco-

lectando más de 550.000 muestras marinas de organismos como esponjas, tunicados, moluscos, briozoos, cnidarios, artrópodos y microorganismos. Estas muestras constituyen una biblioteca única de biodiversidad marina, que permite aislar y caracterizar compuestos con potencial terapéutico y evaluar su viabilidad como candidatos a nuevos fármacos.

Gracias a esta estrategia, PharmaMar desarrolló ET-743, también conocido como trabectedina o Yondelis®, que se convirtió en el primer antitumoral marino aprobado en el mercado. Yondelis® ha sido autorizado para el tratamiento de sarcoma de tejidos blandos en 2007 y de cáncer de ovario en 2009, marcando un hito en la utilización clínica de compuestos de origen marino en oncología.

El camino hacia el desarrollo de la trabectedina comenzó en 1969, cuando se observó por primera vez la actividad antitumoral *in vitro* del extracto del tunicado *Ecteinascidia turbinata*. PharmaMar estableció una colaboración con el Prof. K. L. Rinehart, de la Universidad de Illinois, quien fue también miembro del Consejo de Administración de la compañía, para estudiar los compuestos activos de este organismo marino.

En 1990 el Prof. Rinehart publicó la estructura química de la familia de ecteinascidinas, proporcionando la base para su síntesis, estudio farmacológico y eventual desarrollo clínico como fármaco antitumoral (1). Los estudios posteriores demostraron que las ecteinascidinas presentaban actividad antitumoral tanto *in vitro* como *in vivo*, mostrando eficacia en diversas líneas celulares tumorales y en modelos animales de cáncer, lo que confirmó su potencial como agente terapéutico y respaldó su avance hacia la aplicación clínica.

El desarrollo de compuestos antitumorales de origen marino, como la trabectedina (ET-743), presenta desafíos significativos debido a su estructura química extremadamente compleja, que incluye siete centros quirales. Esta complejidad dificulta tanto su aislamiento a gran escala a partir del organismo natural como su síntesis total. Para garantizar un suministro su-

ficiente del fármaco, se implementaron tres estrategias complementarias: en primer lugar, el cultivo marino del tunicado *Ecteinascidia turbinata* para extraer directamente el compuesto (2); en segundo lugar, la síntesis total o semisíntesis de trabectedina (3), que permitió obtener el compuesto a partir de precursores más accesibles; y, finalmente, se exploró un programa de ingeniería genética destinado a producir los compuestos activos mediante microorganismos modificados (4), ofreciendo una alternativa sostenible y escalable para su producción. Estas estrategias conjuntas fueron fundamentales para superar las limitaciones impuestas por la compleja estructura de ET-743 y poder llevarla al desarrollo clínico.

Ecteinascidia turbinata es un tunicado que se encuentra originalmente en los manglares y costas del Caribe, fijada a sustratos leñosos. Se cree que esta especie cruzó el Atlántico fijadas a las carabelas y galeones españoles, lo que permitió su dispersión hacia nuevas regiones. PharmaMar desarrolló cultivos controlados de *E. turbinata* en Formentera (Estany des Peix), Mallorca, Túnez, Puerto Rico, y desarrollo acuicultura en Huelva y Cádiz. Estos dos métodos de obtención de *Ecteinascidia turbinata* permitió recolectar más de 300 toneladas de biomasa al año. Sin embargo, del total de 1 tonelada de biomasa se aislaba menos de 1 gramo de ET-743, reflejando la extrema dificultad de obtener el compuesto a partir del organismo natural. A pesar de estas limitaciones, la cantidad de producto obtenida fue suficiente para realizar todos los ensayos clínicos de fase 1 y 2, sentando las bases para su desarrollo posterior como fármaco antitumoral.

Debido a la limitada disponibilidad de ET-743, se implementaron estrategias para garantizar su suministro a gran escala. En primer lugar, se llevó a cabo la síntesis total del compuesto mediante una colaboración con el Prof. E. J. Corey, Premio Nobel de Química, quien publicó la síntesis completa en 44 etapas, un proceso extremadamente complejo y difícil de industrializar (5). Paralelamente, se desarrolló

un proyecto de semisíntesis, utilizando como producto de partida la Safracina B Ciano, obtenida mediante la fermentación de la bacteria *Pseudomonas fluorescens* (3). Este enfoque, desarrollado por el equipo de I+D de PharmaMar, permitió sintetizar la trabectedina en 18 etapas, proporcionando suficiente cantidad de producto para llevar a cabo las fases 3 de desarrollo clínico y su posterior comercialización en más de 80 países.

3. MECANISMO DE ACCIÓN

En cuanto a su mecanismo de acción la trabectedina ejerce su actividad antitumoral mediante un mecanismo dual que abarca tanto la acción sobre las células tumorales como la modulación del microambiente que las sustenta. En el núcleo de su mecanismo celular, la molécula se une de manera covalente a guaninas específicas del DNA, particularmente en estructuras de doble hebra que contienen stem-loops de G-quadruplex (G4). Estas configuraciones secundarias de DNA, formadas por secuencias ricas en guanina, se encuentran con frecuencia en regiones promotoras de genes implicados en la proliferación tumoral. Según el póster presentado por Laurence H. Hurley en la AACR 2025 (6), la trabectedina se une de forma irreversible a estos stem-loops dentro de los quadruplex, bloqueando la elongación del RNA polimerasa II y actuando como un inhibidor selectivo de la transcripción de genes promotores clave del tumor. Esta acción provoca daño en el DNA, activa vías de reparación acopladas a la transcripción y conduce a apoptosis o senescencia de las células tumorales.

Simultáneamente, la trabectedina modula el microambiente tumoral (TME). Según los estudios de Paola Allavena y colaboradores (7), induce apoptosis selectiva de monocitos y macrófagos asociados al tumor (TAMs), reduce la producción de factores proinflamatorios (IL6, CCL2, CXCL8) y angiogénicos (VEGF), y altera la respuesta estromal hacia un fenotipo menos protumoral. Esta doble acción inhibición se-



lectiva de la transcripción en genes clave mediante unión a G-quadruplex y modulación del microambiente tumoral explica su eficacia frente a tumores sólidos, especialmente aquellos con estroma inflamatorio significativo o infiltrado de macrófagos protumorales.

4. DESARROLLO CLINICO

Respecto al desarrollo clínico se completaron 16 ensayos clínicos de fase 1 en adultos, lo que permitió definir la farmacocinética de la trabectedina en pacientes. La toxicidad principal observada fue hematológica, destacando la neutropenia, junto con elevaciones transitorias de enzimas hepáticas (AST y ALT). Los esquemas de dosis recomendados incluyen: 1.5 mg/m² en infusión continua de 24 h cada 3 semanas; 0.58 mg/m² en infusión de 3 h durante 3 semanas consecutivas cada 4 semanas; y 1.3 mg/m² en infusión de 3 h cada 3 semanas.

En base a los indicios de actividad en fase 1, trabectedina se evaluó en un estudio de fase 2 de sarcomas de tejidos blandos demostrando un beneficio clínico y control tumoral (PR + MR + SD) del 51.5%, consolidándose como una opción terapéutica relevante para esta enfermedad poco frecuente.

Los sarcomas son un grupo heterogéneo de tumores malignos que se originan en tejidos mesenquimales, como músculo, hueso, cartílago, grasa, vasos sanguíneos y tejido conectivo. Representan menos del 1% de los tumores sólidos en adultos, lo que los clasifica como enfermedades raras o “huérfanas” según la EMA y la FDA. Debido a su diversidad histológica y biológica, los sarcomas presentan dificultades terapéuticas significativas y suelen requerir tratamientos específicos. Estos tumores sobre expresan ciertos factores de transcripción, como FUS CHOP en liposarcomas o EWS FLI1 en sarcomas de Ewing, que regulan la proliferación y supervivencia celular. Dado que la trabectedina actúa como inhibidor selectivo de la transcripción, uniéndose a guaninas en regiones promotoras de genes clave

y a G-quadruplex de DNA, su mecanismo de acción la hace particularmente eficaz frente a tumores cuya oncogénesis depende de estos factores de transcripción.

En base a los resultados prometedores observados en los ensayos clínicos de fase 2, se diseñó y lanzó el estudio de fase 3 STS-201, un ensayo de registro que permitió evaluar de manera definitiva la eficacia y seguridad de la trabectedina en pacientes con sarcoma de tejidos blandos. En este estudio, los esquemas de tratamiento empleados fueron: 1.5 mg/m² en infusión intravenosa continua de 24 h cada 3 semanas, o 1.3 mg/m² en infusión de 3 h cada 3 semanas, siguiendo los protocolos establecidos en fases previas para maximizar eficacia y minimizar toxicidad. Los resultados de STS-201 fueron fundamentales para obtener la primera aprobación en 2007 de Yondelis® en Europa, consolidando su uso clínico en esta indicación y marcando un hito en el desarrollo de antitumorales de origen marino (8).

Algunas respuestas clínicas destacadas fueron una paciente soprano de la Ópera de Houston con liposarcoma mixoide en recaída tras tratamiento previo con doxorrubicina e ifosfamida mostró respuesta metabólica aguda tras recibir trabectedina. La paciente volvió a actuar sin secuelas. Datos cortesía de B. Benjamin, MDACC, julio 2007.

Otro caso destacable fue un abogado francés y bronce en triatlón en el Abierto de Praga que recibió 13 ciclos de trabectedina por sarcoma. Logró estar más de 3 años libre de progresión. Datos cortesía del Prof. Axel Le Cesne, con autorización del paciente Thierry.

Un estudio de caso publicado por Paulo Freitas Tavares y colaboradores informa una respuesta de muy largo plazo con trabectedina en un paciente de leiomiosarcoma metastásico de la extremidad inferior, que recibió un total de 94 ciclos del tratamiento (9). Durante el tratamiento, el paciente mantuvo una calidad de vida muy aceptable, sin toxicidades acumulativas y con una tolerabilidad excelente a lo largo de los años. Este caso respalda tanto la eficacia sostenida como el perfil de seguri-

dad manejable de trabectedina en sarcomas de tejidos blandos, incluso en situaciones de tratamiento prolongado.

La trabectedina también fue evaluada como monoterapia en pacientes con cáncer de ovario avanzado y recurrente a través de varios ensayos clínicos de fase 2, utilizando distintos esquemas de administración para optimizar eficacia y tolerabilidad. En el estudio ET-743 INT11, los pacientes recibieron 0.58 mg/m² en infusión de 3 h durante 3 semanas consecutivas cada 4 semanas (10). En el ensayo ET-B-026, se administraron 1.3 mg/m² en infusión de 3 h o 1.5 mg/m² en infusión de 24 h cada 3 semanas (11). Por último, en ET-B-009, se empleó 1.5 mg/m² en infusión de 24 h cada 3 semanas (12).

Estos estudios consolidaron la trabectedina como una opción terapéutica eficaz y bien tolerada para pacientes con cáncer de ovario recurrente. Posteriormente, el estudio de fase 3 OVA-301 (13) evaluó la combinación de trabectedina con doxorrubicina liposomal pegilada frente a doxorrubicina sola, demostrando beneficio clínico significativo en supervivencia libre de progresión y control tumoral, lo que permitió la segunda aprobación de Yondelis® en 2009 para esta indicación (14).

Y más tarde, trabectedina (Yondelis®) recibió la aprobación de la FDA en 2015 para el tratamiento de pacientes adultos con sarcoma de tejidos blandos metastásico o irresecable que hubieran recibido previamente al menos un régimen de quimioterapia que incluyera doxorrubicina o que no fueran candidatos para este tratamiento (15). Esta aprobación se basó en la evidencia clínica de eficacia y seguridad obtenida en ensayos de fase 2 y 3.

5. CONCLUSIÓN

La trabectedina representa un hito en el desarrollo de fármacos antitumorales, al demostrar cómo un compuesto marino puede transformarse en un agente clínico eficaz y seguro. Hoy está comercializada en más de 80 países, consolidando su papel como terapia in-

novadora en sarcomas y cáncer de ovario recurrente y exemplificando el potencial de la biodiversidad marina en oncología.

6. REFERENCIAS

1. Rinehart KL, Holt TG, Fregeau NL, Stroh JG, Keifer PA, Sun F, Li LH, Martin DG. Ecteinascidins 729, 743, 745, 759A, 759B, and 770: potent antitumor agents from the Caribbean tunicate *Ecteinascidia turbinata*. *J. Org. Chem.* 1990, 55(15), 4512-4515. doi:10.1021/jo00302a007.
2. Carballo JL, Naranjo S, Kukurtçü B, de la Calle F, Hernández-Zanuy A. Production of Ecteinascidina turbinata (Asciidae: Perophoridae) for obtaining anticancer compounds. *J. World Aquacult. Soc.*, 2000, 31(4), 481-490. <https://doi.org/10.1111/j.1749-7345.2000.tb00900.x>.
3. Cuevas C, Pérez M, Martín MJ, Chicharro JL, Fernández Rivas C, Flores M, Francesch A, Gallego P, Zarzuelo M, de la Calle F, García J, Polanco C, Rodríguez I, Manzanares I. Synthesis of Ecteinascidin ET 743 and Phthallascidin Pt 650 from Cyanosafracin B. *Org. Lett.* 2000, 2(16), 2545-2548. doi:10.1021/o10062502.
4. Velasco A, Acebo P, Gómez A, Schleissner C, Rodríguez P, Aparicio T, Conde S, Muñoz R, De La Calle F, García JL, Sánchez-Puelles JM. Molecular characterization of the safracin biosynthetic pathway from *Pseudomonas fluorescens* A2-2: designing new cytotoxic compounds. *Mol. Microbiol.* 2005, 56(1), 144-154. doi:10.1111/j.1365-2958.2004.04433.x.
5. Corey EJ, Gin DY, Kania RS. Enantioselective Total Synthesis of Ecteinascidin 743. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118(37), 9202-9203. doi:10.1021/ja962480t.
6. Safarova A, Martínez Diez M, Altares RM, Avilés PM, Lima Ribeiro M, Cuevas C, Hurley LH. Abstract 2972: Trabectedin exerts its potent and selective antitumor effects by irreversibly covalently bonding to duplex stem loops in G-quadruplexes. In: Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2025; Part 1 (Regular Abstracts); 2025 Apr 25-30; Chicago, IL. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res.* 2025,



- 85(8_Suppl_1):Abstract nr 2972. doi: 10.1158/1538-7445.AM2025-2972.
7. Allavena P, Germano G, Belgiovine C, D'Incalci M, Mantovani A. Trabectedin: A drug from the sea that strikes tumor-associated macrophages. *Oncoimmunology* 2013, 2(6), e24614. <https://doi.org/10.4161/onci.24614>.
 8. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMEA/CHMP/316962. London: European Medicines Agency; 2007 July 19.
 9. Cordeiro M, Casanova JM, Rodrigues J, Freitas J, Fonseca R, Caetano de Oliveira R, Tavares PF. Long-Term Response after 94 Cycles of Trabectedin in a Patient with Metastatic Leiomyosarcoma of the Lower Extremity. *Case Rep. Oncol.* 2020, 13(1), 113-119. doi: 10.1159/000505393.
 10. Krasner C N, McMeekin D S, Chan S, Braly P S, Renshaw F G, Kaye S, Provencher D M, Campos S, Gore, ME. A phase II study of trabectedin single agent in patients with recurrent ovarian cancer previously treated with platinum-based regimens. *Brit. J. Cancer* 2007, 97(12), 1618-1624. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604088>.
 11. del Campo J M, Roszak A, Bidzinski M, Ciuleanu T E, Höglberg T, Wojtukiewicz M Z, Poveda A, Boman K, Westermann A M, Lebedinsky C. Phase II randomized study of trabectedin given as two different every-3-weeks dose schedules (1.5 mg/m² 24 h or 1.3 mg/m² 3 h) in patients with relapsed, platinum-sensitive, advanced ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2009, 20(11), 1794-1802. doi: 10.1093/annonc/mdp198.
 12. Sessa C, De Braud F, Perotti A, Bauer J, Curiel G, Noberasco C, Zanaboni F, Gianni L, Marsoni S, Jimeno J, D'Incalci M, Dall'O E, Colombo N. Trabectedin for women with ovarian carcinoma after treatment with platinum and taxanes fails. *J Clin Oncol.* 2005, 23 (9) : 1867 - 1874 . doi: 10.1200/JCO.2005.09.032.
 13. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, Krasner CN, Vermorken JB, Muggia FM, Pujade Lauraine E, Park YC, Parekh TV, Poveda AM. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010, 28(19), 3107 - 3114. doi: 10.1200/JCO.2009.25.4037.
 14. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMEA/CHMP/608550. London: European Medicines Agency; 2009 September 24.
 15. U.S. Food and Drug Administration. Drug Trials Snapshots: YONDELIS (trabectedin). Approval date: October 23, 2015. FDA.

Si desea citar nuestro artículo:

Descubrimiento y desarrollo de la trabectedina

José María Fernández-Sousa

An Real Acad Farm (Internet).

An. Real Acad. Farm. Vol. 91. nº 4 (2025) · pp. 423-429

DOI:<http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2025.91.04.09>



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Descripción y valoración de la integración clínica de la innovación farmacoterapéutica en la Unión Europea y Estados Unidos durante 2025. Datos, claves y perspectivas**Description and assessment of the clinical integration of pharmacotherapeutic innovation in the European Union and the United States during 2025. Data, key points and perspectives**

Santiago Cuéllar Rodríguez

Académico correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia

ORCID: 0000-0002-8099-9226

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

Recibido el 2 de enero de 2026; aceptado el 7 de enero de 2026

Disponible en Internet el 30 de enero de 2026

PALABRAS CLAVE

Farmacología
Innovación
Evaluación y autorización de medicamentos
Reposición terapéutico
Investigación clínica
Unión Europea (UE)
Estados Unidos de América (EEUU)

RESUMEN

Durante 2025 se han autorizado 95 medicamentos que incluyen nuevos fármacos, 63 en la UE (de los que 15 no están aún autorizados en EEUU), 50 en EEUU (28 no están aún autorizados en la UE) y 18 fueron autorizados al mismo tiempo durante 2025 en la UE y EEUU; de los 95 nuevos fármacos, un 34 % son biotecnológicos y un 8 % son terapias avanzadas (génica, celular somática o ingeniería tisular); la mitad (49 %) fueron calificados como huérfanos. Destacan numéricamente los agentes antineoplásicos e inmunomoduladores (42 %) y los antiinfecciosos para uso sistémico (12 %). El 76 % de los nuevos fármacos autorizados en 2025 incorporan algún grado de innovación. En la Unión Europea se autorizaron en 2025 o estaban en curso un total de 1.716 ensayos clínicos (777, un 45 % del total localizados en España); 1.318 (518 en España; 39 %) estaban ya en curso (con reclutamiento activo o ya finalizado de participantes). En Estados Unidos, el número de ensayos clínicos autorizados o en curso durante 2025 era de 3.350. Adicionalmente, en la UE el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA recomendó un total de 89 extensiones de indicaciones terapéuticas, para un total de 77 medicamentos, de los que un 52 % correspondieron a medicamentos antineoplásicos e inmunomoduladores y un 22 % a antiinfecciosos para uso sistémico.

ABSTRACT

During 2025, 95 medicines, including new drugs, were authorized: 63 in the EU (15 of which are not yet authorized in the US), 50 in the US (28 of which are not yet authorized in the EU), and 18 were authorized

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

ISSN: 1697-4271 E-ISSN: 1697-428X/Derechos Reservados © 2026 Real Academia Nacional de Farmacia.

Este es un artículo de acceso abierto

PALABRAS CLAVE

Pharmacology
Innovation
Evaluation and authorization of medicines
Therapeutic repositioning
Clinical research
European Union (EU)
United States of America (USA)

simultaneously during 2025. Of the 95 new drugs, 34% are biotechnological and 8% are advanced therapies (gene, somatic cell, or tissue engineering); half (49%) were classified as orphan drugs. Antineoplastic and immunomodulatory agents (42%) and anti-infectives for systemic use (12%) stand out numerically. 76% of the new drugs authorized in 2025 incorporate some degree of innovation. In the European Union, a total of 1,716 clinical trials were authorized or underway (ongoing) in 2025 (777, 45% of the total, located in Spain). 1,318 (518 in Spain; 39%) were already on going (with active or completed participant recruitment). In the United States, the number of clinical trials authorized or ongoing in 2025 was 3,350. Additionally, in the UE the EMA's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) recommended a total of 89 extensions of therapeutic indications, for a total of 77 medicines, of which 52% were antineoplastic and immunomodulatory medicines and 22% were anti-infectives for systemic use.

1. INTRODUCCIÓN

Llamamos *innovación* en el ámbito farmacoterapéutico a cualquier mejora contrastada científicamente y en un grado significativo, de uno o varios aspectos o parámetros de interés de los nuevos medicamentos disponibles para su uso generalizado en las condiciones legalmente autorizadas. Entre ellos, cabe destacar la efectividad y la seguridad clínicas comparadas, la disponibilidad o la facilidad de uso de nuevos medicamentos o procedimientos terapéuticos curativos, paliativos, preventivos o diagnósticos (1). Además, esto se puede aplicar también a medicamentos previamente autorizados, bien sea por ser objeto de una nueva indicación terapéutica o presentar un mecanismo farmacológico alternativo a los actualmente empleados, una nueva vía de administración, una formulación o una posología más estable, manejable, adherente, efectiva o segura; también cuando es objeto de un nuevo procedimiento que suponga una optimización de las condiciones de uso que implique menos contraindicaciones, precauciones o interacciones, y en general una mejora relevante en la gestión del riesgo.

De acuerdo con lo anterior, *evaluar un medicamento* significa analizar sistemáticamente todos sus aspectos relevantes, especialmente en lo relativo a calidad (procedimiento de pro-

ducción, pureza, estabilidad, etc.), efectividad comparada mediante ensayos clínicos aprobados y controlados, seguridad (incluyendo la farmacovigilancia y los planes de riesgos), información aneja (rigor científico y amplitud), disponibilidad y asequibilidad para el destinatario final: el paciente. Y para ello es imprescindible *medir* -comparar homogéneamente con la mejor referencia estándar- el impacto de tales aspectos dentro del contexto actual científico, clínico, social, regulatorio y económico; porque solo una medición metodológicamente rigurosa permite:

- documentar y divulgar verazmente la amplitud y el grado de la innovación en el ámbito farmacoterapéutico;
- determinar y valorar los factores que condicionan y limitan la incorporación de medicamentos innovadores o de nuevas indicaciones terapéuticas;
- establecer la repercusión sobre el avance del conocimiento científico de los mecanismos farmacológicos;
- acreditar el impacto real sobre seres los humanos, los animales y el entorno natural; acotando los beneficios reales y potenciales para los pacientes individuales, así como para la sociedad y el ecosistema, sobre los efectos previsibles sobre el sistema público de salud y otras prestaciones sociales.



2. MEDICAMENTOS NOVEDOSOS AUTORIZADOS EN LA UE Y EEUU DURANTE 2025

A partir de los registros oficiales de las agencias regulatorias responsables de la autorización de medicamentos de la Unión Europea, la *European Medicines Agency (EMA)* (2), y de Estados Unidos, la *Food & Drug Administration (FDA)* (3), hemos procedido a recopilar y revisar las nuevas autorizaciones realizadas a lo largo del año 2025. Sin embargo, ambos procesos no son completamente iguales, más allá de que los dos requieren la presentación de una solicitud debidamente documentada que soporte la validez científica, técnica y jurídica del medicamento en cuestión. Así, mientras que la autorización por la FDA de EEUU tiene un carácter ejecutivo, en la Unión Europea la autorización definitiva no corresponde a la EMA, sino a la Comisión Europea (CE). Lo que hace la EMA, en su caso, es transmitir a la CE un dictamen científico y clínico favorable que es adoptado por el CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) de la propia EMA, como una *recomendación* para la concesión de una autorización de comercialización. La CE es, por tanto, la autoridad responsable de la autorización para el conjunto de los Estados miembros de la Unión Europea, un proceso administrativo que, salvo condiciones excepcionales o de emergencia, dura 60 días (o más, en algunos casos); dicha autorización queda oficialmente reflejada en el *Union Register of medicinal products* de la CE (4). 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, todo lo cual condiciona la disponibilidad real del medicamento en cada Estado. Sobre estas premisas y a partir de la información científica y administrativa oficial que acompaña a cada nuevo medicamento autorizado, hemos elaborado este informe.

Durante 2025 se han autorizado 95 medicamentos que incluyen nuevos fármacos, 63 en la UE (de los que 15 no están aún autorizados en EEUU), 50 en EEUU (de los que 28 no están aún autorizados en la UE) y 18 fueron autorizados en la UE y EEUU al mismo tiempo durante 2025; de los 95 nuevos fármacos, 55 son sintéticos estándar (58 %), 32 son biotecnológicos (34 %) y 8 son terapias avanzadas (génica, celular somática o ingeniería tisular) (8 %). Asimismo, 47 son medicamentos calificados como huérfanos (49 %), 16 recibieron la autorización tras un proceso acelerado de evaluación (17 %) y 43 fueron objeto de una revisión prioritaria (45 %). Los nuevos medicamentos autorizados se distribuyen en los siguientes grupos terapéuticos:

- A. Tracto alimentario y metabolismo: 6 (6 % del total)
- B. Sangre y órganos hemoformadores: 7 (7 %)
- C. Sistema cardiovascular: 7 (7 %)
- D. Dermatológicos: 5 (5 %)
- G. Sistema genitourinario y hormonas sexuales: 1 (1 %)
- H. Preparados hormonales sistémicos (excluyendo hormonas sexuales e insulinas): 2 (2 %)
- J. Antiinfecciosos para uso sistémico: 11 (12 %)
- L. Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores: 39 (41 %)
- M. Sistema músculoesquelético: 1 (1 %)
- N. Sistema nervioso: 7 (7 %)
- P. Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes: 0 (0 %)
- R. Sistema respiratorio: 4 (4 %)
- S. Órganos sensoriales: 3 (3 %)
- V. Varios: 2 (2 %)

A. Tracto Digestivo y Metabolismo

A05. Terapia Biliar

Resmetirom (Rezdiffra®). Autorizado condicionalmente en la Unión Europea, y en Estados Unidos para el tratamiento de adultos con esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica no cirrótica con fibrosis hepática de moderada a avanzada (estadios de fibrosis F2 a F3) (12). Es un agonista parcial del receptor beta de la hormona tiroidea (THR-β), la forma principal de THR en el hígado. Su estimulación en el hígado reduce los triglicéridos intrahepáticos, mientras que las acciones de la hormona tiroidea fuera del hígado, incluyendo corazón y hueso, están mediados en gran medida a través de THR-α. Carece de antecedentes farmacológicos; es el primer fármaco aprobado específicamente para el tratamiento del hígado graso con fibrosis.

Seladelpar (Livdelzi®). Autorizado condicionalmente y con revisión prioritaria en la Unión Europea para el tratamiento de la colangitis biliar primaria (CBP) en combinación con ácido ursodesoxicólico (AUDC) en adultos que han tenido una respuesta inadecuada al AUDC, o como monoterapia en pacientes que no pueden tolerar el AUDC (17); autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano, también de forma acelerada y mediante revisión prioritaria. Es un agonista del receptor activado por el proliferador de peroxisomas delta (PPARδ). La actividad farmacológica que es potencialmente relevante para los efectos terapéuticos incluye la inhibición de la síntesis de ácidos biliares a través de la activación de PPARδ, que es un receptor nuclear expresado en la mayoría de los tejidos, incluido el hígado. La activación de PPARδ por seladelpar reduce la síntesis de ácidos biliares a través de la regulación negativa dependiente del factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21) de CYP7A1, la enzima clave para la síntesis de ácidos biliares a partir del colesterol. Seladelpar es el segundo medicamento autorizado, tras elafibranor, para el tratamiento de la CBP

en pacientes con respuesta inadecuada al AUDC o que no lo toleran; sin embargo, solo seladelpar ha mostrado una reducción del prurito estadísticamente significativa.

A10. Fármacos para la diabetes

Teplizumab (Teizeild®). Autorización recomendada por la EMA en la Unión Europea, con revisión prioritaria, para retrasar la aparición de la diabetes tipo 1 (DT1) en estadio 3 en pacientes adultos y pediátricos de 8 años de edad o mayores con DT1 en estadio 2 (24); comercializado en Estados Unidos. Teplizumab está constituido por un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a CD3 (antígeno de superficie presente en los linfocitos T) y retrasa la aparición de la diabetes tipo 1 en estadio 3, posiblemente implicando la señalización agonista parcial y la desactivación de los linfocitos T autorreactivos de las células beta pancreáticas, provocando un aumento de la proporción de linfocitos T reguladores y de linfocitos T CD8+ agotados en sangre periférica. Tanto los linfocitos T-CD4 como los T-CD8 juegan un papel esencial en el desarrollo de la enfermedad, siendo responsables de la destrucción de las células β productoras de insulina a través de mecanismos efectores por parte de las células Th1 o mediante destrucción directa, en el caso de los linfocitos T citotóxicos. Actualmente no existen tratamientos autorizados para retrasar o curar la diabetes tipo 1, por lo que teplizumab es el primer anticuerpo monoclonal anti-CD3 aprobado en la UE y EEUU para el uso en DT1, aunque previamente existía un anticuerpo monoclonal de origen murino anti-CD3 (muromonab), que se utilizaba -actualmente en desuso- en la prevención de la enfermedad de injerto contra huésped en el trasplante de órganos.

A16. Otros productos para el metabolismo

Doxecitina + Doxribtimina (Kygevvi®). Autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano, de forma acelerada,



mediante revisión prioritaria y designado como terapia innovadora para el tratamiento de la deficiencia de timidina cinasa 2 (TK2d) en adultos y pacientes pediátricos con una edad de inicio de los síntomas igual o anterior a los 12 años (25); no disponible aún en la Unión Europea. La deficiencia de timidina cinasa 2 (TK2d), también conocida *Defecto de Mantenimiento del ADN Mitocondrial Relacionado con TK2 o Síndrome de Agotamiento del ADN Mitocondrial 2 (MTDPS2)*, es una rara enfermedad mitocondrial genética hereditaria que afecta la capacidad orgánica para producir y reparar el ADN mitocondrial (ADNm) y que afecta principalmente a los músculos. La administración del medicamento permite incorporar nucleósidos pirimidínicos (desoxicitidina y desoxitimidina), al ADN mitocondrial del músculo esquelético con el fin de restaurar su número de copias. No existen antecedentes farmacológicos del medicamento y hasta ahora la enfermedad carecía de tratamiento etiológico.

Elamipretida (Forzinity®). Autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano, de forma acelerada, mediante revisión prioritaria y con bono para la revisión prioritaria de enfermedades pediátricas raras, para mejorar la fuerza muscular en pacientes adultos y pediátricos con síndrome de Barth que pesen al menos 30 kg (11); no disponible aún en la Unión Europea. El síndrome de Barth es una forma extremadamente rara de enfermedad mitocondrial debida a un error congénito del metabolismo de los fosfolípidos como consecuencia de mutaciones en el gen TAZ presente en el cromosoma X, que afecta principalmente a varones (debido a que solo tienen una copia X, frente a las dos de las mujeres), que provoca miocardiopatía dilatada, miopatía esquelética, neutropenia, retraso en el crecimiento y aciduria orgánica. El gen TAZ codifica para la proteína tafazzina, una enzima (aciltransferasa) que cataliza la remodelación del fosfolípido cardiolipina situado en la membrana interna de la mitocondria; la elamipretida es un aglutinante selectivo de la cardiolipina

anómala localizada en la membrana mitocondrial interna, mejorando la morfología y la función mitocondrial. Se trata de la primera terapia aprobada para una enfermedad mitocondrial.

Sepiapterina (Sephience®). Autorizado en la Unión Europea como medicamento huérfano para el tratamiento de la hiperfenilalaninemia en pacientes adultos y pediátricos con fenilcetonuria (13); no autorizado aún en EEUU. Se trata de un precursor natural del cofactor enzimático BH4 (tetrahidrobioptérida), un cofactor crítico de la fenilalanina hidroxilasa (PAH). Actúa como una doble chaperona farmacológica (sepiapterina y BH4, 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 BH4, para mejorar la actividad de la enzima PAH defectuosa, logrando una alta concentración intracelular de BH4. Al mejorar la estabilidad conformatacional de la enzima PAH mal plegada y aumentar las concentraciones intracelulares de BH4, la sepiapterina es capaz de reducir eficazmente los niveles de fenilalanina en sangre. Su antecedente inmediato es la sapropterina, una versión sintética de la 6R-BH4 natural, cofactor de las hidroxilasas de fenilalanina, tiroxina y triptófano.

B. Sangre y Órganos Hematopoyéticos

B02. Antihemorrágicos

Concizumab (Alhemo®). Autorizado en la Unión Europea y en Estados Unidos para la profilaxis rutinaria de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII, FVIII) con inhibidores del FVIII y de 12 años de edad o mayores; o con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX) con inhibidores del factor IX (FIX) y de 12 años de edad o mayores (16). Se trata de un anticuerpo monoclonal dirigido contra el inhibidor de la vía del factor tisular (anti-TFPI). El TFPI es un inhibidor del factor Xa (FXa). La unión de conci-

zumab al TFPI evita la inhibición del FXa por parte del TFPI. El aumento de la actividad del FXa prolonga la fase de inicio de la coagulación y permite que se genere suficiente trombina para una hemostasia eficaz. Concizumab actúa independientemente del FVIII y el FIX y es, actualmente, la única opción profiláctica autorizada para su administración por vía subcutánea en pacientes con hemofilia B con inhibidores.

Fitusiran (Qfitlia®). Autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano y por vía rápida para la profilaxis de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado en pacientes adultos y pediátricos de 12 años o más con hemofilia A o B, con o sin inhibidores del factor VIII o IX (15); no disponible en la Unión Europea. Es un un ácido ribonucleico de interferencia pequeño (siRNA) bicaníentario, en el que la cadena sentido está conjugada con un complejo de N-acetilgalactosamina triantenaria (GalNAc; una estrategia química utilizada para promover la captación del fármaco por el hígado); provoca la degradación del ARN mensajero (ARNm) de la proteína antitrombina (SERPINC1) mediante la interferencia con el ARNm, lo que reduce los niveles plasmáticos de antitrombina, como mecanismo para promover la síntesis de trombina y reequilibrar la hemostasia (y prevenir hemorragias) en pacientes con hemofilia A o B. Se puede administrar con menos frecuencia que otras opciones existentes para la misma indicación.

B05. Sustitutos sanguíneos y soluciones para perfusión

Dorocubicel + células CD34- de cordón umbilical (Zemcelpro®). Medicamento de terapia avanzada (celular somática), constituido por células madre (pluripotenciales) de la sangre del cordón umbilical de un donante, algunas de las cuales han sido cultivadas y multiplicadas (dorocubicel). Autorizado en la Unión Europea condicionalmente, como medicamento huérfano y con revisión prioritaria

para el tratamiento de adultos con neoplasias hematológicas, pudiendo 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 (13); no disponible actualmente en Estados Unidos. Al aumentar el número de células, *Zemcelpro®* aumenta la eficacia de las células madre de una pequeña unidad de sangre del cordón umbilical. 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.

Aminoácidos de cadena no ramificada (Maapliv®). Autorizado en condiciones excepcionales en la Unión Europea, como medicamento huérfano, para la el tratamiento de la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (EOOJA) que se presenta en forma de episodios agudos de descompensación en pacientes desde su nacimiento que no son aptos para formulaciones orales o enterales libres de aminoácidos de cadena ramificada (12); no autorizado previamente en Estados Unidos. El medicamento consiste en una solución para uso parenteral constituido por una combinación de aminoácidos exenta de aminoácidos de cadena ramificada (AACR), formada por 7 aminoácidos esenciales y 9 no esenciales como sustratos fisiológicos para la síntesis de proteínas. En combinación con suplementos de carbohidratos y lípidos, previene o revierte el catabolismo proteico y promueve el anabolismo en pacientes con descompensación de la EOOJA (*maple syrup urine disease, MSUD*), reduciendo así los niveles de alfa-cetoácidos. Se desconoce el impacto del tratamiento con *Maapliv®* en la mejora de los síntomas o en otros aspectos del estado clínico.



B06AC. Medicamentos empleados en el tratamiento del angioedema hereditario

Donidalorsen (Dawnzera®). Autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano para prevenir ataques de angioedema hereditario (AEH) en pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad o mayores (12); previamente disponible en la Unión Europea. Es un oligonucleótido antisentido (ASO) dirigido a precalicreína unido covalentemente a un ligando que contiene tres residuos de N-acetil galactosamina (GalNAc) para facilitar la penetración del ASO en los hepatocitos. El donidalorsen provoca la degradación del ARNm de PKK mediada por la ribonucleasa H1 (RNasa H1) mediante su unión a dicho ARNm, lo que resulta en una reducción de la producción de la proteína PKK (precalicreína), una proenzima de la calicreína plasmática, lo que produce la liberación de bradicinina, un potente vasodilatador que causa inflamación y dolor en el AEH. En pacientes con AEH, la deficiencia o disfunción del inhibidor de C1 (C1-INH) provoca una actividad plasmática excesiva de la calicreína, la generación de bradicinina y episodios de angioedema. Podría ofrecer algunas ventajas sobre los fármacos actualmente disponibles, tales como una dosificación menos frecuente y un nuevo mecanismo de acción.

Sebetralstat (Ekterly®). Autorizado en la Unión Europea y Estados Unidos como medicamento huérfano para el tratamiento de los ataques agudos de angioedema hereditario (AEH) en pacientes adultos y pediátricos de 12 años o más (12). Es un inhibidor competitivo y reversible de la calicreína plasmática, una serina proteasa que escinde el cininógeno (HK) de alto peso molecular, liberando bradicinina, la cual aumenta la permeabilidad vascular mediante la activación de los receptores de bradicinina, lo que causa edema. Sebetralstat inhibe la escisión del HK y reduce la producción de bradicinina, tratando así los síntomas clínicos de un ataque agudo episódico de AEH. Sebetralstat también inhibe el mecanismo de retroalimentación positiva del sistema calicreína-cinina por la calicreína plasmática, reduciendo así el factor XIIa (la calicreína se produce a partir de la procalicreína plasmática o factor Fletcher, por acción del factor XIIa) y la generación adicional de calicreína plasmática. Antecedentes farmacológicos: berotralstat (Orladeyo®).

Garadacimab (Andembry®). Autorizado en la Unión Europea y Estados Unidos para la prevención rutinaria de las crisis recurrentes de angioedema hereditario (AEH) en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad (15). Es un anticuerpo monoclonal que se une al dominio catalítico del factor XII activado (FXIIa y BFXIIa) e inhibe su actividad catalítica. La inhibición del FXIIa, el primer factor activado en el sistema de contacto, previene los ataques de angioedema hereditario (AEH) al bloquear la activación de precalicreína a calicreína y la generación de bradicinina, que se asocia con la inflamación y la hinchazón en los ataques de AEH. Garadacimab se considera una opción terapéutica al mismo nivel que otras actualmente disponibles (lanadelumab, los inhibidores de la C1 esterasa y berotralstat) para la profilaxis a largo plazo del angioedema hereditario.

C. Sistema Cardiovascular

C01. Terapia Cardiaca

Acoramidis (Attruby® en EEUU; Beyontra® en UE). Autorizado como medicamento huérfano en la Unión Europea y Estados Unidos para el tratamiento de adultos con miocardiopatía debida a amiloidosis mediada por transtiretina (ATTR-CM) de tipo salvaje (wATTR-CM) o hereditaria (hATTR-CM) para reducir la muerte y la hospitalización relacionadas con problemas cardíacos (16). Es un estabilizador selectivo de la transtiretina (TTR), una proteína plasmática, tetramérica, cuya función es la de transportar tiroxina y proteína ligada al retinol. Acoramidis se une a la TTR en los sitios de unión de la tiroxina y retarda la disociación del tetramero de TTR en sus monómeros cons-

tituyentes, el paso limitante de la velocidad en la amiloidogénesis. Aunque hay otros estabilizadores de la TTR, como el tafimidis, no han sido autorizados para esta indicación específica, por lo que acoramidis se considera una nueva opción terapéutica para estos pacientes.

Aficamten (*Myqorzo®*). Autorización recomendada por la EMA en la Unión Europea para el tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva sintomática en pacientes adultos (33); no comercializado en Estados Unidos. Es un inhibidor reversible de la miosina cardíaca; se une directamente al dominio motor de la miosina cardíaca e impide que ésta entre en el estado generador de fuerza, lo que disminuye la contractilidad cardíaca reduciendo la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo en pacientes con miocardiopatía hipertrófica. Mavacamten (*Camzanos®*), previamente autorizado, tiene el mismo mecanismo de acción e indicación terapéutica que el aficamten, pero este último tiene una semivida de eliminación más corta, lo que permite una dosificación más sencilla y segura, y da lugar a menos interacciones con las enzimas CYP; sin embargo, algunos análisis indirectos sugieren cierta superioridad del mavacamten en la reducción del gradiente y la mejora de la clase funcional, aunque ambos fármacos reducen eficazmente la obstrucción y mejoran los síntomas.

C08. Bloqueadores de canales de calcio

Etripamilo (*Cardamyst®*). Autorizado en Estados Unidos para la conversión de episodios sintomáticos agudos de taquicardia supraventricular paroxística (TSVP) a ritmo sinusal en adultos (40); no disponible aún en la Unión Europea. Es un inhibidor de la entrada de calcio de tipo L (bloqueador de canales lentos o antagonista de iones de calcio) a través de la membrana celular de las células del nódulo auriculoventricular (AV), así como del músculo liso arterial y de las células contráctiles del miocardio; al interrumpir la reentrada en el

nódulo auriculoventricular (AV), el etripamilo puede restaurar el ritmo sinusal en pacientes con taquicardia supraventricular paroxística (TSVP). Su precedente farmacológico es el verapamilo (*Manidon®*), aunque presenta la ventaja de permitir una cómoda autoadministración en aerosol nasal al inicio de los síntomas sin supervisión médica, restaurando rápidamente el ritmo cardíaco normal, lo que es crucial en una emergencia y permite ahorrar recursos asistenciales, ofreciendo una opción no invasiva frente a los medicamentos intravenosos; todo ello con un perfil de seguridad benigno, sin que se haya asociado con un aumento significativo de bradiarritmias graves u otros problemas cardíacos sistémicos relevantes.

C09. Agentes activos sobre el sistema renina-angiotensina

Atrasentan (*Vanrafia®*). Autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano, de forma acelerada y mediante revisión prioritaria 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 (14); no disponible en la Unión Europea. Es un antagonista del receptor de endotelina tipo A (ET_A) con una selectividad >1800 veces mayor que para el receptor de tipo B. Se cree que la endotelina (ET)-1 contribuye a la patogénesis de la NlgA a través del receptor ET_A . Antecedentes farmacológicos: sparsentan (*Filspari®*).

C10. Agentes modificadores de lípidos

Plozasiran (*Redemplo®*). Autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano, por vía rápida y designado terapia innovadora, como complemento de la dieta para reducir los triglicéridos en adultos con síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) (26); no disponible aún en la Unión Europea. El plozasiran



es un ARN interferente pequeño (ARNip) que degrada el ARNm de la apolipoproteína C-III (apoC-III) mediante interferencia de ARN. Contiene un ligando unido covalentemente con tres residuos de N-acetilgalactosamina (GalNAc) para facilitar su captación por los hepatocitos. La apolipoproteína C-III (apoC-III), sintetizada en el hígado, eleva los niveles de triglicéridos al ralentizar su descomposición y eliminación. Al actuar sobre la apoC-III mediante un silenciamiento sostenido, Plozasiran logra reducciones significativas en los niveles de triglicéridos en pacientes con SQF, una enfermedad grave y poco frecuente que provoca niveles extremadamente altos de triglicéridos. Plozasiran es el primer ARNip autorizado en esta indicación.

Olezarsen (*Tryngolza®*). Autorizado como medicamento huérfano en la Unión Europea, como complemento a la dieta en pacientes adultos para el tratamiento del síndrome de quilomicronemia familiar (FCS) confirmado genéticamente (12); autorizado previamente en Estados Unidos. Se trata de un oligonucleótido antisentido dirigido al ARNm de la apolipoproteína C-III (apoC-III), conjugado con un ligando que contiene tres residuos de N-acetilgalactosamina (GalNAc3) para facilitar la incorporación a los hepatocitos. El olezarsen se une al ARNm de apoC-III, lo que conduce a la degradación del ARNm y a una reducción de la proteína apoC-III sérica, lo que se traduce en un aumento de la depuración de triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en el plasma. Antecedentes farmacológicos: mipomersen (*Kynamro®*) y volanesorsen (*Waylivra®*).

Lerodalcibep (*Lerochol®*). Autorizado en Estados Unidos como complemento a la dieta y el ejercicio para reducir el LDL-C en adultos con hipercolesterolemia, incluida la hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HeFH) (41); no disponible aún en la Unión Europea. Es una proteína recombinante de fusión que combina albúmina humana con un dominio de unión a PCSK9 (*Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9*), denominada *adnectina*

que se une a la PCSK9 circulante, impidiendo que interactúe con los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la superficie de las células hepáticas. Sus precedentes farmacológicos son alirocumab (*Praluent®*) y evolocumab (*Repatha®*), aunque la estructura de proteína de fusión de pequeño tamaño del lerodalcibep, en comparación con la de los anticuerpos monoclonales citados, permite una cómoda administración subcutánea y menor frecuencia (una vez al mes), así como una mayor estabilidad a temperatura ambiente (hasta 3 meses), lo que elimina la necesidad de refrigeración.

D. Dermatológicos

D03. Preparaciones para el tratamiento de heridas y úlceras

Beremagen geperpavec (*Vyjuvek®*). Medicamento biológico de terapia avanzada (genética), constituido por un vector vivo basado en virus del Herpes simplex tipo 1 (HSV-1), que ha sido modificado genéticamente para expresar la proteína de colágeno humano tipo VII (COL7). Autorizado en EEUU como medicamento huérfano, por vía rápida, mediante revisión prioritaria y también autorizado en la Unión Europea para el tratamiento de heridas en pacientes de 6 meses de edad y mayores con epidermólisis ampollosa distrófica (EAD) con mutaciones en el gen de la cadena alfa 1 del colágeno tipo VII (*COL7A1*) (22). La EAD es un trastorno genético que afecta el tejido conectivo en la piel y las uñas y es el resultado de mutaciones en el gen *COL7A1*. Este gen codifica el colágeno tipo VII (COL7), una proteína esencial que se organiza en haces largos y delgados que forman fibrillas de anclaje que mantienen unidas la epidermis (piel) y la dermis, lo cual es esencial para mantener la integridad de la piel. Cuando *COL7A1* es deficiente, las capas de la piel pueden separarse, causando la formación de ampollas y de heridas dolorosas y debilitantes. Beremagen geperpavec permite administrar copias norma-

les del gen *COL7A1* en las heridas; es la primera terapia génica aprobada para esta enfermedad.

Prademagen zamikeracel (Zebeskyn®). 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 como medicamento huérfano, por vía rápida y mediante revisión prioritaria para el tratamiento de heridas en pacientes adultos y pediátricos con epidermólisis ampollosa distrófica recesiva (14); no disponible en la Unión Europea. Zevaskyn® 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. Beremagen geperpavec y prademagen zamikeracel representan las primeras terapias génicas para la epidermólisis ampollosa distrófica, como alternativa a los tratamientos sintomáticos, el trasplante de médula ósea y las terapias de reemplazo de proteínas.

D10: Preparaciones antiacné

Clascoterona (Winlevi®). Autorizado en la Unión Europea -tras un procedimiento de reevaluación por la EMA- para el acné vulgar facial (11); comercializado previamente en Estados Unidos. Es un inhibidor del receptor de andrógenos, antagonizando los efectos de estos en los sebocitos humanos primarios, lo que reduce la producción de sebo y la acumulación de mediadores inflamatorios, conocidos impulsores de la patogénesis del acné. Existen numerosos antecedentes farmacológicos (fármacos antiandrogénicos) en esta indicación.

D11AH: Agentes para la dermatitis (excluidos los corticosteroides)

Nemolizumab (Nemluvio®). Autorizado en Estados Unidos mediante revisión prioritaria y designado terapia innovadora para el tratamiento de adultos con prurigo nodular (17); autorizado en 2025 en la Unión Europea. Es un anticuerpo que inhibe la señalización de IL-31 al unirse selectivamente al receptor de IL-31, una citocina natural que está involucrada en el prurito, la inflamación, la desregulación epidérmica y la fibrosis. Nemolizumab ofrece una respuesta rápida al prurito, ideal para casos refractarios con un perfil de seguridad favorable; algunos estudios recientes muestran mejoras sostenidas en la piel y el picor durante períodos de hasta dos años.

Delgocitinib (Anzupgo®). Autorizado en la Unión Europea y Estados Unidos para el tratamiento del eccema crónico de manos de moderado a grave en adultos para los que los corticoesteroides tópicos son inadecuados o inapropiados (17). Es un inhibidor de las cinasas Janus (JAK) que se dirige a la actividad de los cuatro miembros de la familia JAK de enzimas (JAK1, JAK2, JAK3 y tirosinacina 2 o TYK2). En células humanas, la inhibición de la vía JAK-STAT por delgocitinib atenúa la señalización de varias citocinas proinflamatorias, como las interleucinas IL-2, IL-4, IL-6, IL-13, IL-21, IL-23, el factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos (FEC-GM) y el interferón (IFN)- α , lo que disminuye la respuesta inmunitaria e inflamatoria en células relevantes para la patología del eccema crónico de manos. Es un tratamiento con un perfil de seguridad más favorable que otras opciones actuales, como la alitretinoína.

G. Sistema genitourinario y hormonas sexuales

Elinzanetant (Lynkuet®). Autorizado en la UE y EEUU para el tratamiento de síntomas vasomotores (sofocos) de moderados a graves



asociados con la menopausia o con la terapia endocrina adyuvante relacionada con el cáncer de mama (11). Es un antagonista selectivo de los receptores de neuropeptido Y 1 y 3 (NPY1R/NPY3R). Al bloquear la señalización de estos receptores, elinzanetant normaliza la actividad neuronal implicada en la termorregulación y la regulación del sueño en el hipotálamo; la secreción de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) está modulada por neuronas hipotalámicas que expresan kisspeptina, neuropeptido Y B (NPYB) y dinorfina. La NPYB, codificada por el gen *TAC3* en humanos, estimula la secreción neuronal de gonadorelina (GnRH) activando el receptor de neuropeptido Y 3 (NPY3R), de ahí que los antagonistas de NPY3R, como el elinzanetant, pueden reducir la pulsosidad de GnRH y los niveles de gonadotropinas y estradiol en mujeres; además, la sustancia P (codificada por el gen *TAC1*) que actúa en el receptor de NPY1 (NPY1R) estimula la actividad neuronal de la GnRH y la liberación de la hormona luteinizante (LH) en humanos, por lo que el antagonismo del NPY1R también puede conducir a una disminución de los niveles de gonadotropinas y estradiol. Existen numerosos antecedentes farmacológicos parcialmente relacionados con el elinzanetant, como aprepitant (*Emend®*), rolapitant (*Varuby®*) y netupitant (*Akinzeo®*), todos ellos antagonistas del NPY1R indicados en la prevención de la náusea y vómito inducida por quimioterapia, pero no para el tratamiento de los síntomas vasomotores de origen hormonal.

H. Preparados hormonales sistémicos (excluyendo hormonas sexuales e insulinas)

H01: Hormonas y análogos del lóbulo anterior de la hipófisis

Paltusotina (Palsonify®). Autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano y mediante revisión prioritaria para el tratamiento de adultos con acromegalia que tuvie-

ron una respuesta inadecuada a la cirugía y/o para quienes la cirugía no es una opción (11); no disponible en la Unión Europea. La paltusotina tiene una actividad agonista selectiva sobre el receptor 2 de somatostatina (SSTR2) y presenta poca o nula afinidad hacia otros subtipos de SSTR; debido a ello, suprime la secreción de la hormona del crecimiento (GH) y del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1); este último es el principal responsable de las alteraciones características de la acromegalia en tejidos como los huesos y los órganos. Antecedente farmacológico: pegvisomant (*Somavert®*).

H03: Terapia tiroidea

Tiratricol (Emcitate®). Autorizado como medicamento huérfano en la Unión Europea para el tratamiento de la tirotoxicosis periférica en pacientes con deficiencia del transportador 8 de monocarboxilato (MCT8) (síndrome de Allan-Herndon-Dudley, SAHD) desde el nacimiento (15); no disponible en Estados Unidos. Es un metabolito circulante natural de la hormona tiroidea activa (T3), que sigue la misma vía de degradación posterior (desiodación y conjugación) y eliminación a través de la bilis y la orina. El tiratricol se une con gran afinidad a los receptores de hormona tiroidea TR α y TR β y ejerce efectos biológicos similares a los de la T3, aunque con una especificidad tisular diferente. El tiratricol puede entrar en células dependientes de MCT8 sin un transportador de MCT8 funcional, a diferencia de la T3 y la T4; por lo tanto, el tiratricol puede sustituir a la T3 en los tejidos dependientes de MCT8 y restablecer la actividad normal de las hormonas tiroideas en todos los tejidos. Hasta ahora, el manejo del SAHD consistía principalmente en medidas de soporte; el tiratricol puede mejorar diversas características (como peso corporal bajo o la taquicardia) en pacientes varones pediátricos y adultos.

J. Antiinfecciosos para uso sistémico

J01: Antibacterianos de uso sistémico

Aztreonam + Avibactam (Emblaveo®). Combinación de un antibiótico monobactámico (aztreonam) y un inhibidor de betalactamasas (avibactam) autorizada en la Unión Europea y Estados Unidos para el tratamiento en pacientes adultos de infección intraabdominal complicada (IIAc), neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) e infección del tracto urinario complicada (ITUc), incluyendo pielonefritis (18). Tanto aztreonam como avibactam ya estaban previamente autorizados, pero no formando esta combinación, que puede tener utilidad frente a enterobacterias multirresistentes, incluyendo algunas productoras de metalobetalactamasas.

Gepotidacina (Blujepa®). Autorizado en Estados Unidos mediante revisión prioritaria para el tratamiento de pacientes mujeres adultas y pediátricas de 12 años de edad y mayores que pesen al menos 40 kilogramos (kg) con infecciones del tracto urinario no complicadas causadas por los siguientes microorganismos susceptibles: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, complejo *Citrobacter freundii*, *Staphylococcus saprophyticus* y *Enterococcus faecalis* (15); no disponible en la Unión Europea. Es un inhibidor de las topoisomerasas de tipo II, incluidas la topoisomerasa bacteriana II (ADN girasa) y la topoisomerasa IV, impidiendo así la replicación del ADN bacteriano. Es el primer antibacteriano con este mecanismo de acción (cabeza de serie).

Zoliflodacina (Nuzolvence®). Autorizado en Estados Unidos por vía rápida, mediante revisión prioritaria y designado como producto calificado para enfermedades infecciosas, para el tratamiento de la gonorrea urogenital sin complicaciones en adultos y niños mayores de 12 años que pesen al menos 34 kg (39); no disponible en la Unión Europea. Inhibidor de las topoisomerasas de tipo II, incluidas la topo-

somerasa bacteriana II (ADN girasa) y la topoisomerasa IV, impidiendo así la replicación del ADN bacteriano. Autorizada muy poco después de su precedente farmacológico -la gepotidacina (Bujepa®)- la zoliflodacina parece ser activa frente a cepas de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes tanto a ceftriaxona como a azitromicina.

J05: Antivirales de uso sistémicos

Lenacapavir (Yeytuo®). Autorizado en la Unión Europea mediante evaluación acelerada para la profilaxis preexposición (PrEP) en combinación con prácticas sexuales seguras, con el fin de reducir el riesgo de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) de transmisión sexual en adultos y adolescentes con alto riesgo de infección, considerando que facilitará la adopción y el cumplimiento del tratamiento de la PrEP, ya que solo debe administrarse dos veces al año mediante inyección subcutánea; no autorizado previamente en Estados Unidos para esta indicación. Es un inhibidor selectivo multifase de la función de la cápside del VIH-1 que se une directamente a la interfaz entre las subunidades proteicas de la cápside (CA), inhibiendo la replicación del VIH-1 al interferir en múltiples pasos fundamentales del ciclo de vida vírico. El lenacapavir fue autorizado previamente (2022) como Sunlenca®, tanto en la Unión Europea como en Estados Unidos, pero solo para el tratamiento de la infección por el VIH-1 multirresistente, no para la profilaxis preexposición (12).

J06: Inmunoglobulinas

Clesrovimab (Enflonsia®). Autorizado en Estados Unidos y Unión Europea para la 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 (13). Es un anticuerpo monoclonal de tipo neutralizante con una



triple sustitución de aminoácidos (M252Y/S254T/T256E) en la región Fc, lo que aumenta la unión al receptor Fc neonatal y 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 epítopo conservado en el sitio antígenico IV de la proteína F y se une a la glucoproteína F prefusión y pos-fusión del VRS A. Su antecedente farmacológico es el nirsevimab (*Beyfortus®*).

Sipavibart (*Kavigale®*). Autorizado en la Unión Europea mediante evaluación acelerada para la profilaxis previa a la exposición de COVID-19 en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad que pesen al menos 40 kg y que estén inmunodeprimidos debido a una enfermedad o que reciban tratamientos inmuno-supresores (15); no disponible en Estados Unidos. Se trata de un anticuerpo monoclonal humano recombinante que proporciona inmunización pasiva al unirse al dominio de unión al receptor de la proteína de la espícula (*spike protein receptor binding domain*, RBD) de SARS-CoV-2. Sipavibart posee acción prolongada, con sustituciones de aminoácidos para aumentar la semivida del anticuerpo y para reducir la función efectora del anticuerpo y el posible riesgo de enfermedad incrementada dependiente de anticuerpos. Sipavibart se une al RBD de la proteína de la espícula RBD de SARS-CoV-2 (BA.2) bloqueando su unión al receptor ACE2 humano y, en consecuencia, la entrada del virus en la célula. En el momento de la aprobación, existía una necesidad insatisfecha de medicamentos para prevenir la COVID-19 en personas inmunodeprimidas, que podrían tener una menor respuesta a la vacunación. En estas personas, sipavibart demostró ser eficaz para prevenir la COVID-19 sintomática causada por las variantes del SARS-CoV-2 que circulaban en el momento del estudio.

Vacuna Tos ferina (recombinante, acelular, adsorbida) (*VacPertagen®*). Autorizado en la Unión Europea para la inmunización de

refuerzo contra la tos ferina para personas de 12 años de edad o mayores, y como protección pasiva contra la tos ferina en la primera infancia tras la inmunización materna durante el embarazo (27); no comercializado en Estados Unidos. El medicamento está constituido por dos antígenos purificados de la tos ferina: la toxina pertúsica recombinante (PT) y la hemaglutinina filamentosa (FHA), que inducen tras una única dosis un aumento en la respuesta de anticuerpos específicos contra la PT y la FHA; los anticuerpos maternos se transfieren a los lactantes nacidos de mujeres vacunadas durante el segundo o tercer trimestre del embarazo. Presenta ventajas como su capacidad para ser utilizada como dosis de refuerzo en adolescentes, adultos, neonatos y embarazadas; aunque existen otras vacunas acelulares frente a tos ferina, están en combinación con otros antígenos bacterianos (difteria y tétranos) y, además, la combinación de dos antígenos frente a la bacteria ofrece una protección actualizada y supone avance en la prevención de esta enfermedad.

Vacuna neumococo polisacárida conjugada 22-valente (*Capvaxive®*). Constituida por polisacáridos capsulares purificados de *Streptococcus pneumoniae* serotipos 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15B (des-O-acetilado antes de la conjugación), 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F y 35B conjugados individualmente con la proteína transportadora CRM197. Autorizada en Estados Unidos de forma acelerada, así como en la Unión Europea, para la inmunización activa para la prevención de enfermedades invasivas causadas por los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* antes indicados (18). La protección contra la enfermedad neumocócica invasiva se confiere principalmente mediante la destrucción opsonofagocítica frente a 22 serotipos de *S. pneumoniae* induciendo una amplia protección contra múltiples serotipos, algunos de los cuales no están cubiertos por otras vacunas neumocócicas, y la generación de una respuesta inmunitaria robusta en adultos a riesgo.

Zapomeran (Kostaive®). Autorizado en la Unión Europea para la inmunización activa destinada a prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2 en personas de 18 años o más (15); no disponible en Estados Unidos. Es un ARNm autoamplificado que codifica la proteína espicular del SARSCoV-2, que está diseñado para producir copias adicionales de ARNm dentro de las células huésped después de la inyección intramuscular, para lograr una expresión mejorada del antígeno de la proteína espicular. Esto da lugar a anticuerpos neutralizantes y respuestas inmunitarias celulares al antígeno espicular, lo que contribuye a la protección contra la COVID-19. Las vacunas con ARN autoamplificable codifican una *replicasa* específica que fabrica múltiples copias del ARNm inoculado en la misma célula. Aunque se cuestionó inicialmente este mecanismo desde el punto de vista de la seguridad, se ha constatado que el proceso de autoamplificación del ARNm es transitorio y no genera partículas infecciosas.

Vacuna COVID-19 mARN (mNexpike®). Autorización recomendada por la EMA en la Unión Europea para la inmunización activa para prevenir la COVID-19 causada por SARS-CoV-2 en personas de 12 años de edad y mayores (34); no comercializado previamente en Estados Unidos. Es una vacuna contra la COVID-19 que contiene un ARNm que codifica solo algunas partes de la proteína de la espícula del SARS-CoV-2, concretamente el dominio N-terminal unido a la membrana y el dominio de unión al receptor, que son capaces de inducir la producción de anticuerpos neutralizantes dirigidos contra la proteína de la espícula. *Mnexpike®* es una nueva versión de *Spikevax®* que ofrece una protección comparable o incluso ligeramente mejor pero con menos cantidad de ARNm, lo que puede resultar en una mejor tolerabilidad y una logística de almacenamiento más sencilla.

Vacuna Chikungunya recombinante (Vim-kunya®). Autorizada en la Unión Europea mediante evaluación acelerada para la prevención de la enfermedad causada por el

virus Chikungunya (CHIKV) en personas de 12 años de edad y mayores (15); disponible también en Estados Unidos. Está constituida por partículas similares a virus purificadas (VLP) que consisten en proteína de la cápside (C) de CHIKV y proteínas de envoltura E1 y E2, derivadas de la cepa CHIKV Senegal 37997. Implica un riesgo menor que las vacunas vivas atenuadas y requiere solo una única administración, lo que simplifica el esquema de vacunación; asimismo, está indicada para adolescentes a partir de 12 años y adultos, cubriendo un amplio rango de población en riesgo.

L. Agentes Antineoplásicos e Inmunomoduladores

L01EB: Antineoplásicos inhibidores de la tirosina cinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)

Sunvozertinib (Zegfrovy®). Autorizado en Estados Unidos de forma acelerada y designado terapia innovadora para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción en el exón 20 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (12); no disponible en la Unión Europea. Es un inhibidor de la cinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que se une a las mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR y las inhibe en concentraciones similares a las del EGFR de tipo salvaje. Su antecedente farmacológico es el mobocertinib (*Exkivity®*).

Lazertinib (Lazcluze®). Autorizado en Estados Unidos mediante revisión prioritaria para para el tratamiento de primera línea, en combinación con amivantamab, de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado o metastásico con delecciones del exón 19 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o mutaciones de sustitución del exón 21 *L858R* (17); también autorizado en la Unión



Europea. Es otro inhibidor de la cinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que inhibe en este caso las delecciones del exón 19 del EGFR y las mutaciones de sustitución *L858R* del exón 21 en concentraciones más bajas que el EGFR de tipo salvaje. Reduce el riesgo de progresión del cáncer de pulmón de células no microcíticas (CPCNM) con mutación EGFR en los exones 19 y 21, especialmente al superar la resistencia adquirida a otros tratamientos como el osimertinib y muestra una alta penetración en el cerebro, lo que puede ser beneficioso para tratar metástasis cerebrales.

Aumolertinib (*Aumseqa*®). Autorización recomendada por la EMA en la Unión Europea, en monoterapia para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado cuyos tumores tienen delecciones en el exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 (*L858R*); así como para el tratamiento de pacientes adultos con CPCNP avanzado con mutación EGFR *T790M* positiva (35); no comercializado en Estados Unidos. Es un inhibidor de la tirosina cinasa del EGFR con las mutaciones sensibilizantes: delección del exón 19 del EGFR (*Ex19Del*) y *L858R*, y mutación de resistencia al EGFR (EGFR *T790M*). Inhibe la señalización a través de la vía EGFR/PI3K/AKT, lo que resulta en una reducción de la proliferación y la inducción de autofagia y apoptosis. Aumolertinib es un inhibidor de tirosina cinasas (ITK) de tercera generación, con una alta eficacia en mutaciones activadoras del EGFR y a la mutación de resistencia *T790M*, superando la resistencia a ITK de primera y segunda generación, lo que es crucial para tratar metástasis cerebrales, un problema común en CPCNP. Está estrechamente relacionado farmacológicamente y clínicamente con el lazertinib.

L01EE: Antineoplásicos inhibidores de la cinasa activada por mitógeno (MEK)

Avutometinib + Defactinib (*Avmapki fakzynja co-pack*®). Autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano, de forma acelerada, mediante revisión prioritaria y designado terapia innovadora para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de ovario seroso de bajo grado recurrente (LGSOC) con mutación *KRAS* que hayan recibido terapia sistémica previa (14); no disponible en la Unión Europea. Es una combinación de avumetinib, un inhibidor de la proteína cinasa activada por mitógenos (MEK), que inhibe la proliferación de líneas celulares mutantes *BRAFV600E* y *KRAS*; por su parte, defactinib es un inhibidor de la cinasa de adhesión focal (FAK), con actividades antiangiogénicas y antineoplásicas. Avutometinib y defactinib tienen una acción sinérgica, ya que bloquean dos vías de señalización diferentes que permiten el crecimiento tumoral; avutometinib inhibe una vía principal, mientras que defactinib bloquea una vía de respaldo que las células cancerosas intentan activar para sobrevivir. Esta estrategia es particularmente útil en cáncer de ovario seroso de bajo grado recurrente, donde ha demostrado una alta tasa de respuesta tumoral, superior a la de tratamientos previos.

Mirdametinib (*Ezmekly*®). Autorizado en la Unión Europea como medicamento huérfano para el tratamiento en monoterapia de neurofibromas plexiformes sintomáticos e inoperables en pacientes pediátricos a partir de los 2 años de edad y adultos con neurofibromatosis tipo 1 (NF1) (12); autorizado previamente en Estados Unidos. Es un inhibidor de las cinasas 1 y 2 de la proteína cinasa activada por mitógeno (MEK1/2). Las proteínas MEK1/2 son reguladores ascendentes de la vía de la cinasa relacionada con la señal extracelular (ERK). Su antecedente farmacológico es el solumetinib (*Koselugo*®).

L01EH: Antineoplásicos inhibidores de la tirosina cinasa del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2)

Sevabertinib (*Hyrnuo*®). Autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano, mediante revisión prioritaria y designado terapia innovadora para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) no escamoso localmente avanzado o metastásico cuyos tumores tienen mutaciones activadoras del dominio de tirosina quinasa HER2 (28); no disponible en la Unión Europea. Sevabertinib es un inhibidor reversible de la cinasa del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). También presenta actividad contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Inhibe la fosforilación de HER2 y la señalización descendente en células cancerosas con alteraciones de HER2, así como la proliferación de células cancerosas que sobreexpresan HER2 de tipo silvestre o presentan mutaciones de HER2. Zongertinib (*Hernexeos*®) es su precursor farmacológico en la misma indicación, aunque sevabertinib actúa como un inhibidor dual de HER2 y EGFR, lo cual es relevante para su efectividad, especialmente en células cancerosas que dependen de ambas vías de señalización para crecer, como es el caso de HER2 y el EGFR con mutaciones activadoras, incluyendo inserciones en el exón 20, que a menudo son difíciles de tratar con otros inhibidores de tirosina cinasa disponibles.

Zongertinib (*Hernexeos*®). Autorizado en Estados Unidos de forma acelerada, por vía rápida y mediante revisión prioritaria para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) no escamoso no resecable o metastásico, cuyos tumores tienen mutaciones activadoras del dominio de tirosina cinasa HER2 (*ERBB2*) que han recibido terapia sistémica previa (12); no disponible aún en la Unión Europea. Entre sus

antecedentes farmacológicos cabe citar a tucatinib (*Tukysa*®), lapatinib (*Tyverb*®) y neratinib (*Nerlynx*®), aunque ninguno de ellos está indicado en CPCNP.

L01EL: Antineoplásicos inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton (BTK)

Rilzabrutinib (*Wayrilz*®). Autorizado en la Unión Europea y Estados Unidos para el tratamiento de pacientes adultos con trombopenia inmunitaria persistente o crónica (PTI) que han tenido una respuesta insuficiente a un tratamiento previo (11). Es un inhibidor covalente reversible de la tirosina cinasa de Bruton (BTK). Rilzabrutinib media su efecto terapéutico en la PTI mediante inmunomodulación, inhibiendo la activación de los linfocitos B e interrumpiendo la fagocitosis de células recubiertas de anticuerpos por el receptor Fcγ (FcγR) en el bazo y el hígado. Su precedente farmacológico en esta misma indicación es el fostamatinib (*Tavlese*®).

L01EM: Antineoplásicos inhibidores de la fosfatidilinositol-3-cinasa (Pi3K)

Inavolisib (*Itovebi*®). Autorizado en la Unión Europea para el tratamiento en combinación con palbociclib y fulvestrant de pacientes adultas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con mutación de PIK3CA, receptor de estrógeno positivo (RE+) y HER2 negativo (Her2-), tras una recurrencia durante o en los 12 meses posteriores a la finalización del tratamiento endocrino adyuvante (12); autorizado previamente en Estados Unidos. Es un inhibidor de la fosfatidilinositol 3-cinasa (Pi3K) con actividad inhibidora selectiva contra PI3Kα. Induce la degradación de la subunidad alfa catalítica de PI3K mutada p110α (codificada por el gen *PIK3CA*), inhibiendo la fosforilación del objetivo descendente AKT, reduciendo la proliferación celular e induciendo la apoptosis en líneas celulares de cáncer de mama con mutación de *PIK3CA*. La combinación de inavolisib con palbociclib y



fulvestrant aumenta la inhibición del crecimiento tumoral en comparación con cada tratamiento solo o con las combinaciones dobles. Su antecedente farmacológico es el alpelisib (*Piqray®*).

L01EX: Antineoplásicos inhibidores de otras proteína cinasas

Taletrectinib (Ibtrozi®). Autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano, por vía rápida y mediante revisión prioritaria para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado o metastásico con ROS1 positivo (13); no autorizado en la UE. Es un inhibidor de la tirosina cinasa ROS1, incluyendo mutaciones de resistencia a ROS1. 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. Taletrectinib tiene como antecedente farmacológico inmediato al repotrectinib, pero representa un avance superando potencialmente a los tratamientos existentes en términos de eficacia y capacidad para tratar metástasis cerebrales.

Repotrectinib (Augtyro®). Autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano y mediante revisión prioritaria para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico positivo para ROS1; recientemente ha sido autorizado en la Unión Europea (20).

Vimseltinib (Romvimza®). Autorizado en la Unión Europea como medicamento huérfano para el tratamiento de pacientes adultos con tumor de células gigantes tenosinovial (TGCT) sintomático asociado con un deterioro de la función física clínicamente relevante y en quienes se han agotado las opciones quirúrgicas o inducirían una morbilidad o discapacidad

inaceptable (12); también autorizado en Estados Unidos. Es un inhibidor selectivo de la cinasa que inhibe el receptor del factor estimulante de colonias 1 (CSF1R), impidiendo la autofosforilación de CSF1R, la señalización inducida por la unión del ligando CSF1 y la proliferación de células que expresan CSF1R. Aunque hay otros inhibidores de cinasas indicados en TGCT, vimseltinib es el primero con este mecanismo de acción, por lo que constituye una nueva opción alternativa.

L01FD: Antineoplásicos. Anticuerpos monoclonales y conjugados de anticuerpos inhibidores de HER2

Zanidatamab (Zihera®). Autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano, de forma acelerada, por vía rápida, mediante revisión prioritaria y designado terapia innovadora para el tratamiento de adultos con cáncer de vías biliares previamente tratado, irresecable o metastásico HER2 positivo (IHC 3+) (16); autorizado recientemente en la Unión Europea. Se trata de un anticuerpo humanizado biespecífico dirigido a HER2, que se une a dos sitios extracelulares de HER2, dando como resultado la internalización que conduce a una reducción del receptor en la superficie de la célula tumoral. Induce citotoxicidad dependiente del complemento, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y fagocitosis celular dependiente de anticuerpos, dando como resultado la inhibición del crecimiento tumoral y la muerte celular. Zanidatamab ha demostrado una tasa de respuesta significativamente superior a la quimioterapia sola en el cáncer de las vías biliares avanzado, generando respuestas duraderas.

L01FF: Antineoplásicos. Anticuerpos monoclonales y conjugados de anticuerpos inhibidores de PD-1/PD-L1

Serplulimab (Hetronifly®). Autorizado en la Unión Europea como medicamento huérfano para el tratamiento de primera línea, en com-

binación con carboplatino y etopósido, de pacientes adultos con cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido (CPM-EE) (15); no disponible en Estados Unidos. Es un anticuerpo monoclonal humano que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T e implicado en el control de la respuesta inmunitaria de estos. El acoplamiento de PD-1 con los ligandos PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de抗ígenos y podría ser expresado por tumores u otras células en el microambiente tumoral, produce la inhibición de la proliferación de los linfocitos T y la secreción de citocinas. Serplulimab potencia las respuestas de los linfocitos T, incluyendo sus respuestas antitumorales, por medio del bloqueo de PD-1, evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2. Su principal beneficio se observa en pacientes con enfermedad avanzada o diseminada, donde las opciones de tratamiento son limitadas.

Penpulimab (Penpulimab Akeso®). Autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano, por vía rápida y designado terapia innovadora para el tratamiento de primera línea, en combinación con cisplatino o carboplatino y gemcitabina, de adultos con carcinoma nasofaríngeo no queratinizante recurrente o metastásico (14); no disponible en la Unión Europea. Penpulimab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a un epítopo 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. Su estructura Fc modificada permite que no interactúe con los receptores Fcγ y, por lo tanto, no induce funciones efectoras de las células inmunitarias (macrófagos) (citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, fagocitosis celular dependiente de anticuerpos, liberación de citocinas dependiente de

anticuerpos), todo lo cual puede contribuir a una menor incidencia de eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario; además, los beneficios del tratamiento se observaron consistentemente en varios subgrupos de pacientes, incluyendo aquellos con diferentes niveles de expresión de PD-L1, por lo que proporciona una nueva alternativa terapéutica para pacientes con opciones limitadas.

L01FX: Antineoplásicos. Otros anticuerpos monoclonales y conjugados de anticuerpos y fármacos

Catumaxomab (Korjunny®). Autorizado en la Unión Europea como medicamento huérfano para el tratamiento intraperitoneal de la ascitis maligna en adultos con carcinomas positivos para la molécula de adhesión de células epiteliales (EpCAM), que no son candidatos a terapia sistémica contra el cáncer (15); no disponible en Estados Unidos. Anticuerpo monoclonal trifuncional dirigido específicamente contra la EpCAM y el antígeno CD3. El antígeno EpCAM se expresa en la mayoría de los cánceres, especialmente en los carcinomas. El CD3 se expresa en los linfocitos T maduros como componente del receptor de los linfocitos T. El tercer lugar de unión funcional en la región Fc del catumaxomab permite su interacción con las células inmunitarias accesoriales a través de los receptores Fc-gamma. Debido a las propiedades de unión de catumaxomab, las células tumorales, las células T y las células inmunitarias accesoriales se encuentran muy próximas; en consecuencia, se induce una inmunorreacción concertada frente a las células tumorales que incluye diferentes mecanismos como la activación de los linfocitos T, la destrucción mediada por los linfocitos T a través del sistema perforina/granzima, la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, la citotoxicidad dependiente del complemento y la fagocitosis. Esto provoca la destrucción de las células tumorales de la cavidad peritoneal, eliminando así una de las principales causas de la ascitis maligna. Ha demostrado clínicamente



mente que prolonga significativamente el tiempo hasta la próxima paracentesis, tiene un efecto localizado con toxicidad sistémica minimizada debido a su administración por vía intraperitoneal y, al activar las células inmunes, puede inducir potencialmente un efecto de memoria immunológica (efecto vacuna), combatiendo las células cancerosas a largo plazo; dado que el EpCAM se expresa en una gran variedad de carcinomas epiteliales (ovario, estómago, colon, páncreas), presenta un amplio potencial para otras indicaciones. En la Unión Europea fue el primer anticuerpo trifuncional autorizado y el único fármaco aprobado específicamente para el tratamiento de la ascitis maligna.

Tisotumab vedotina (*Tivdak®*). Autorizado en Estados Unidos de forma acelerada para el tratamiento del cáncer de cuello uterino recurrente o metastásico con progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia (15); autorizado también en la Unión Europea. Es un conjugado de fármaco-anticuerpo dirigido al factor tisular (TF) compuesto por un anticuerpo humano anti-TF conjugado con el agente disruptor de microtúbulos monometil auristatina E (MMAE) a través de un enlazador vc (valina-citrulina) escindible por proteasa. El factor tisular (TF) presente en la superficie celular actúa como iniciador primario de la cascada de coagulación sanguínea extrínseca. La actividad anticancerígena de tisotumab vedotina se debe a la unión del conjugado (ADC) a las células cancerosas que expresan TF, seguida de la internalización del complejo ADC-TF y la liberación de MMAE a través de la escisión proteolítica. MMAE interrumpe la red de microtúbulos de células en división activa, lo que conduce a la detención del ciclo celular y la muerte celular apoptótica. Su mecanismo es innovador y permite una actividad antitumoral muy selectiva en la indicación autorizada.

Datopotamab deruxtecan (*Datroway®*). Autorizado en Estados Unidos y Unión Europea para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama irresecable o metastásico, positivo para el receptor hormonal (HR), ne-

gativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) (IHC 0, IHC 1+ o IHC 2+/ISH-), que hayan recibido terapia endocrina previa y quimioterapia para la enfermedad irresecable o metastásica (15). Conjugado anticuerpo-fármaco (ADC) compuesto por un anticuerpo monoclonal humanizado anti-Trop2 IgG1, unido covalentemente a deruxtecan (Dxd), un inhibidor de la topoisomerasa I derivado del exatecan, mediante un enlazador tetrapeptídico maleimida escindible por proteasas. Después de unirse a Trop2 (Transductor de señal de calcio asociado a tumores-2) en las células, incluidas las células tumorales, datopotamab deruxtecan experimenta internalización y escisión intracelular del enlazador por enzimas lisosomales. Tras su liberación, el inhibidor de la topoisomerasa I (Dxd) permeable a la membrana nuclear provoca daño del ADN y muerte celular apoptótica. La topoisomerasa I está implicada en el desenrollamiento de las hebras de ADN, proceso previo a la replicación y transcripción del ADN. La enzima actúa uniéndose a regiones específicas de la cadena de ADN, rompiendo una de las hebras del ADN; por decirlo de otro modo, la topoisomerasa I libera la energía torsional en la hélice de ADN durante la replicación y transcripción induciendo rupturas de cadena única. Posteriormente, la enzima vuelve a soldar la cadena tras haberla desenrollado. Determinados fármacos antineoplásicos, como el deruxtecan, se unen al complejo ADN-topoisomerasa I y lo estabilizan; aunque este fenómeno permite el primer paso de la acción enzimática, sin embargo impide el segundo, la reconstrucción de la hebra de ADN y, con ello, queda paralizada la síntesis de nuevas moléculas de ADN. Las células neoplásicas parecen presentar elevados niveles de actividad topoisomerasa I, superiores a los de las células normales. Datopotamab deruxtecan representa un cierto avance terapéutico que mejora la eficacia y la calidad de vida de las pacientes al ofrecer una alternativa superior

a la quimioterapia en ciertos contextos de cáncer de mama avanzado o metastásico.

Telisotuzumab vedotina (Emrelis®). Autorizado en Estados Unidos mediante revisión prioritaria y designado terapia innovadora para el tratamiento de adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) no esquemático, localmente avanzado o metastásico, con alta sobreexpresión de la proteína c-Met [$\geq 50\%$ de células tumorales con tinción fuerte (3+)] que hayan recibido una terapia sistémica previa (14); no disponible en la Unión Europea. Está constituido por un anticuerpo humano conjugado con vedotina; el telisotuzumab es un anticuerpo bivalente dirigido 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; por su parte, la vedotina ejerce una acción tóxica en el interior de las células sobre las que se fija selectivamente el telisotuzumab. Es el primer y único tratamiento aprobado para esta población específica, que a menudo tiene un pronóstico desfavorable y pocas opciones terapéuticas.

Belantamab mafodotina (Blenrep®). Autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano, de forma acelerada, mediante revisión prioritaria y designado terapia innovadora para mieloma múltiple en recaída o refractario, en combinación con bortezomib y dexametasona, en pacientes adultos que han recibido al menos un tratamiento previo, y en combinación con pomalidomida y dexametasona en pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo incluyendo lenalidomida (10); autorizado también en la Unión Europea en 2025 para esta indicación terapéutica, que es diferente a la previa autorización de comercialización condicional concedida en 2020 pero no renovada en 2024. Es un conjugado de anticuerpo con toxina; el belantamab es un anticuerpo monoclonal humanizado afucosilado IgG1k específico para el

antígeno de maduración de células B (BCMA) que está conjugado con mafodotina, un derivado de la auristatina E (maleimidocaproil monometil auristatina F, cys-mcMMAF), un agente disruptor de microtúbulos que ejerce una acción tóxica en el interior de las células sobre las que se fija selectivamente el belantamab; una vez en el interior de la célula tumoral, la mafodotina se libera alterando la red de microtúbulos, lo que conlleva a una parada del ciclo celular y a la apoptosis. El anticuerpo también potencia el reclutamiento y la activación de células inmunes efectoras, destruyendo las células tumorales por citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y fagocitosis. La mafodotina está estrechamente relacionada química y toxicológicamente con la vedotina (monometil Auristatina E), presente en varios conjugados de anticuerpo-toxina ya comercializados (telisotumab vedotina, tisotumab vedotina, enfortumab vedotina, polatuzumab vedotina, etc.). La aportación del belantamab mafodotina en el tratamiento del mieloma múltiple incluyen una reducción significativa del riesgo de progresión o muerte en comparación con otros tratamientos, así como una mejora en la tasa de respuesta completa y en la profundidad de la respuesta del paciente; también ha demostrado una mayor tasa de respuesta en enfermedad mínima residual negativa y una mayor duración de la respuesta, y en algunos casos se utiliza como alternativa a otros tratamientos como el bortezomib.

Linvoseltamab (Lynzyfic®). Autorizado en la Unión Europea condicionalmente para el 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 (14); también está disponible en Estados Unidos. Anticuerpo humano biespecífico que se une al 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. Actúa como un puente, uniendo simultáneamente los linfocitos T a las células del mieloma múltiple al dirigirse a los antígenos CD3 y BCMA, respectivamente, lo que permite que el sistema inmunitario reconozca y destruya las células cancerosas de manera más efectiva; ha mostrado una alta tasa de respuesta objetiva en ensayos clínicos y supone una opción valiosa para pacientes en los que han fracasado múltiples opciones de tratamiento.

L01XM: Antineoplásicos inhibidores de la isocitrato deshidrogenasa (IDH)

Vorasidenib (Voranigo®). Autorizado en la Unión Europea como medicamento huérfano para el tratamiento en monoterapia de astrocitomas u oligodendrogliomas de Grado 2 predominantemente no realizados con una mutación *IDH1 R132* o *IDH2 R172* en pacientes adultos y adolescentes mayores de 12 años y con un peso de al menos 40 kg que solo se sometieron a una intervención quirúrgica y no necesitan de inmediato radioterapia o quimioterapia (12); autorizado previamente en Estados Unidos. Es un inhibidor de la enzima isocitrato deshidrogenasa-1 y 2 (IDH1 e IDH2), tanto a las variantes de tipo salvaje y mutante de IDH1, incluidas R132H, como las variantes de tipo salvaje y mutante de IDH2. Reduce hasta en un 95 % las concentraciones tumorales de 2-hidroxiglutarato (2-HG) en pacientes

con gliomas con mutación IDH1 o IDH2. Los tumores con alteraciones de IDH1 e IDH2 ocurren en la población pediátrica como los gliomas de grado bajo (grado 2 de la OMS), los gliomas de grado alto (3 y 4), y los oligodendrogliomas con codelección de 1p y 19q. El beneficio más destacado es un retraso significativo en el crecimiento del tumor, con datos clínicos que muestran un retraso sustancial de la progresión del glioma; es el primer tratamiento dirigido específicamente a la causa genética de estos tumores, que son las mutaciones IDH y se administra por vía oral; a diferencia de muchos otros medicamentos oncológicos, el vorasidenib penetra eficazmente la barrera hematoencefálica y llega al cerebro en cantidades terapéuticas.

L01XL: Terapia celular y genética antineoplásica

Etuvetidigen autotemcel (Waskyra®). Autorizada en la Unión Europea como medicamento huérfano para el tratamiento de pacientes de 6 meses de edad o mayores con síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) que tienen una mutación en el gen WAS para quienes el trasplante de células madre hematopoyéticas (CMH) es apropiado y no hay disponible un donante de células madre hematopoyéticas emparentado compatible con el antígeno leucocitario humano (HLA) (29); no comercializado en Estados Unidos. Medicamento de terapia avanzada (celular somática) constituido por una población enriquecida de células madre hematopoyéticas CD34+ autólogas modificadas genéticamente para expresar la proteína WAS funcional y transducidas ex vivo con un vector lentiviral. Estas células se implantan y repueblan el compartimento hematopoyético, diferenciándose y produciendo progenitores linfoides y mieloides biológicamente activos, cuya progenie expresa la proteína WAS. Se trata de la primera terapia avanzada para el síndrome de Wiskott-Aldrich, una inmunodeficiencia primaria con patrón de transmisión hereditaria ligada al cromosoma X,

causada por mutaciones en el gen que codifica la WASP (*Wiskott-Aldrich syndrome protein*), un regulador clave de la señalización y la reorganización del citoesqueleto en las células hematopoyéticas; afecta a 1-10/1.000.000 de recién nacidos.

Obecabtagen autoleucel (*Aucatzyl®*). Autorizado en la Unión Europea para el tratamiento de pacientes adultos de 26 años de edad o más con leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B (LLA B) recidivante o refractaria (r/r) (12); autorizado previamente en Estados Unidos. Medicamento de terapia avanzada (génica) a base de células T autólogas modificadas genéticamente para ser dirigidas a CD19 que comprende las células T del propio paciente que se transducen con un vector lentiviral para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR) anti-CD19, compuesto por un fragmento variable de cadena única (scFv) anti-CD19 murino unido a los dominios coestimuladores 4-1BB y CD3-zeta. Se pueden considerar sus antecedentes farmacológicos al lisobactagen miraleucel (*Breyanzi®*) y al brexucabtagen autoleucel (*Tecartus®*).

L01XX: Otros agentes antineoplásicos

Nogapendekina alfa inbakicept (*Anktiva®*). Autorización recomendada condicionalmente por la EMA en la Unión Europea para el tratamiento, en combinación con *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), de pacientes adultos con cáncer de vejiga no músculo invasivo que no responde al BCG y que presenta carcinoma *in situ* (CIS), con o sin tumores papilares (36); comercializado previamente en Estados Unidos. Medicamento constituido por un complejo soluble de nogapendekina alfa (una variante humana de IL-15N72D) unida a inbakicept (un dominio *sushi* dimérico de IL-15Ra humano/proteína de fusión IgG1 Fc humana). Nogapendekin alfa inbakicept es un agonista del receptor de IL-15 en la superficie de las células T CD4+ y CD8+ y de las células NK. La unión de nogapendekina alfa inbakicept a su receptor da como resultado la proliferación y

activación de células NK, CD8+ y T de memoria sin proliferación de linfocitos T_{reg} inmunosupresores. *Anktiva®* representa un avance significativo en la inmunoterapia del cáncer de vejiga resistente a BCG, con un mecanismo de acción novedoso mediante la activación de las células T asesinas, que da lugar a respuestas duraderas.

Belzutifan (*Welireg®*). Autorizado condicionalmente en la Unión Europea para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con carcinoma renal de células claras avanzado, que ha progresado después de recibir dos o más líneas de tratamiento que incluyeron un inhibidor de PD-(L)1 y al menos dos tratamientos dirigidos al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF); y tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con enfermedad de Von Hippel-Lindau, que requieren tratamiento para un carcinoma de células renales localizado, hemangioblastomas del sistema nervioso central o tumores neuroendocrinos pancreáticos asociados a la enfermedad, y para quienes los procedimientos localizados no son adecuados (15); disponible en Estados Unidos. La proteína VHL (*Von Hippel-Lindau*) es codificada por el gen del mismo nombre, un gen supresor tumoral que ayuda a controlar la división y la multiplicación de las células, así como otras funciones celulares importantes. Se ha encontrado este gen mutado en casi todos los pacientes con la enfermedad de Von Hippel-Lindau, de carácter hereditario que a veces causa cáncer de riñón y tumores en el encéfalo, la médula espinal, el ojo, el oído, la glándula suprarrenal, el páncreas u otras partes del cuerpo. El belzutifan es un inhibidor del factor de transcripción inducible por hipoxia 2 alfa (HIF-2α). Con niveles normales de oxígeno, la proteína VHL determina la degradación de HIF-2α. La alteración de la función de la proteína VHL provoca la acumulación de HIF-2α. En consecuencia, el HIF-2α se transloca al núcleo y regula la expresión de genes asociados a la



proliferación celular, la angiogénesis y el crecimiento tumoral. Belzutifán se une al HIF-2α y, en condiciones de hipoxia o alteración de la función de la proteína VHL, bloquea la interacción HIF-2α-HIF-1B, lo que reduce la transcripción y la expresión de los genes diana del HIF-2α. Es la cabeza de serie de este tipo de medicamentos y ha demostrado ser eficaz en tumores asociados a la enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL).

Dordaviprona (Modeyso®). Autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano, de forma acelerada, por vía rápida, mediante revisión prioritaria y con bono para la revisión prioritaria de enfermedades pediátricas raras, para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 1 año de edad o mayores con glioma difuso de la línea media que alberga una mutación *H3 K27M* con enfermedad progresiva después de una terapia previa (12); no disponible en la Unión Europea. La dordaviprona es un activador de la proteasa caseinolítica mitocondrial P (ClpP); también inhibe el receptor de dopamina D2. Los gliomas difusos de la línea media con mutación *H3 K27M* se asocian con la pérdida de la trimetilación de *H3 K27*. La dordaviprona activa la respuesta integrada al estrés, induce apoptosis y altera el metabolismo mitocondrial, lo que conduce a la restauración de la trimetilación de la histona *H3 K27*. Carece de antecedentes farmacológicos y representa la primera aprobación de una terapia sistémica para esta indicación.

Ziftomenib (Komzifti®). Autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano, mediante revisión prioritaria y designado terapia innovadora para pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) recidivante o refractaria con una mutación *NPM1* susceptible que no cuentan con otras opciones de tratamiento satisfactorias; no disponible en la Unión Europea. Ziftomenib interrumpe la interacción proteína-proteína entre el supresor tumoral menina (MEN1) y las oncoproteínas MLL (metiltransferasas específicas de lisina re-

ordenadas). La interacción menina-MLL es un regulador positivo esencial de la expresión de genes como *HOXA9* y *MEIS1*, que participan en el desarrollo de la LMA. El bloqueo de la interacción menina-MLL induce la diferenciación terminal de los blastos de LMA al reducir la transcripción de los promotores de la LMA *HOXA9* y *MEIS1*. La proteína de leucemia de linaje mixto (MLL) es una histona metiltransferasa crítica para la regulación epigenética de la transcripción génica. Muchas leucemias agudas, incluyendo la mieloblástica, la linfoblástica y la de linaje mixto, se caracterizan por la presencia de proteínas de fusión MLL químericas que resultan de translocaciones cromosómicas del gen *MLL* ubicado en el cromosoma 11. Las proteínas de fusión MLL adquieren la capacidad de regular la transcripción de numerosos oncogenes, incluyendo *HOX* y *MEIS1*, lo que resulta en una mayor proliferación celular y una menor diferenciación celular, lo que finalmente conduce a la leucemogénesis. Aunque tiene como antecedente farmacológico más inmediato al revumenib (Rebuforj®), otro bloqueador de la menina, éste ha sido autorizado para la leucemia mieloide aguda con mutación *KMT2A*, mientras que el ziftomenib es el primer y único tratamiento autorizado que ha sido diseñado específicamente para la LMA con mutación del gen *NPM1* en recaída o refractaria, con bajo riesgo de mielosupresión, que se administra por vía oral y que ofrece una opción de tratamiento viable para pacientes cuya enfermedad ha recaído o no responde a terapias previas, quienes a menudo tienen opciones de tratamiento muy limitadas y un pronóstico incierto.

Nirogacestat (Ogsiveo®). Autorizado en la Unión Europea como medicamento huérfano para el tratamiento de pacientes adultos con tumores desmoides progresivos que precisan tratamiento sistémico (12); autorizado previamente en Estados Unidos. Se trata de un inhibidor reversible no competitivo de la gamma

secretasa que bloquea la activación proteolítica del receptor *Notch*. Cuando este receptor *Notch* se encuentra desregulado, puede activar vías que contribuyen al crecimiento de tumores desmoides. Este tipo de tumores, que suelen ser benignos, están constituidos por tejidos blandos que se forman en el tejido fibroso (conjuntivo), localizándose más habitualmente en brazos, piernas o abdomen, aunque también pueden presentarse en la cabeza y el cuello. La vía de señalización *Notch* desempeña un papel clave para regular el destino celular, crecimiento, proliferación y la muerte celular programada durante el desarrollo y especialmente en procesos proliferativos de la neurogénesis y mantenimiento de nichos de células pluripotenciales. Carece de antecedentes farmacológicos y, de hecho, es el primer y único tratamiento oral autorizado para esta indicación.

Imetelstat (Rytelo®). Autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano para el tratamiento de pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo a intermedio con anemia dependiente de transfusiones que requieren 4 o más unidades de glóbulos rojos durante 8 semanas y que no han respondido o han perdido la respuesta o no son elegibles para recibir agentes estimulantes de la eritropoyesis (18); autorizado actualmente en la Unión Europea. Se trata de un oligonucleótido inhibidor de la telomerasa humana que se une a la región del componente de ARN de la telomerasa humana, inhibiendo la actividad enzimática de la telomerasa y lo que previene la unión de los telómeros. El imetelstat reduce la longitud de los telómeros, así como la proliferación de células madre y progenitoras malignas, e induce su muerte celular apoptótica. Es el primer inhibidor de la telomerasa aprobado y, dado su mecanismo, abre nuevas vías para el tratamiento de otros tipos de cáncer ya que, según se ha constatado, hay un aumento de la actividad de la telomerasa y de la expresión del ARN de la transcriptasa in-

versa de la telomerasa humana en los síndromes mielodisplásicos y en cuadros con células pluripotentes y progenitoras malignas.

L02BA Antineoplásicos Antiestrógenos

Imlunestrant (Inluriyo®). Autorizado en Estados Unidos por vía rápida para el tratamiento de adultos con cáncer de mama avanzado o metastásico con receptor de estrógeno positivo (RE+), receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER2-) y mutación en *ESR1*, cuya enfermedad progresó después de al menos una línea de terapia endocrina (11); disponible en la Unión Europea. Es un antagonista del receptor de estrógeno que se une al REα, induciendo la degradación de éste con la subsiguiente inhibición de la transcripción génica dependiente del RE y la proliferación celular en células de cáncer de mama RE+. Entre sus antecedentes farmacológicos se pueden citar a fulvestrant (Faslodex®) y elacestrant (Orserdu®).

L03: Inmunoestimulantes

Sargramostim (Imreplys®). Autorizado en la Unión Europea en condiciones excepcionales para el tratamiento de personas con síndrome hematopoyético de radiación aguda (SRA-H) tras la exposición aguda a dosis mielosupresoras de radiación (13); en Estados Unidos el sargramostim está comercializado como *Leukine®*, aunque no para la misma indicación que la autorizada ahora en la Unión Europea. Se trata de una forma recombinante del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) humano, que 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. También es capaz de activar granulocitos y macrófagos maduros. Es un factor multilinaje y, además



de sus efectos dosis-dependientes sobre el linaje mielomonocítico, puede promover la proliferación de progenitores megacariocíticos y eritroides. En el momento de la autorización, no existían tratamientos autorizados para el subsíndrome hematopoyético de radiación aguda, una enfermedad potencialmente mortal.

Zopapogen imadenovec (*Papzimeos*®). Autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano, mediante revisión prioritaria y designado terapia innovadora para el tratamiento de adultos con papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) (11); no disponible en la Unión Europea. Zopapogen imadenovec es medicamento de terapia avanzada (génica) basado en un vector adenoviral no replicante diseñada para expresar un antígeno de fusión que comprende regiones seleccionadas de proteínas de los tipos 6 y 11 del virus del papiloma humano (VPH). No tiene antecedentes farmacológicos; es el primer tratamiento autorizado para la PRR, una enfermedad rara causada por la infección persistente de los tipos 6 y 11 del VPH, que provoca el crecimiento de tumores benignos en las vías respiratorias, más comúnmente en la laringe.

L04: Inmunosupresores

Remibrutinib (*Rhapsido*®). Autorizado en Estados Unidos de forma acelerada, mediante revisión prioritaria y con bono para la revisión prioritaria de enfermedades pediátricas raras, como tratamiento de la urticaria crónica espontánea en pacientes adultos que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento con antihistamínicos H₁ (10); no disponible en la Unión Europea. Es un inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton (BTK), que es expresada en mastocitos, basófilos, linfocitos B, macrófagos y trombocitos, participando en la señalización intracelular a través del receptor Fc epsilon-1 (FcεR1), los receptores Fc gamma (FcγR) y el receptor de antígeno de linfocitos B (BCR). Re-

mibrutinib también inhibe las cinasas relacionadas con BTK, la proteína tirosina cinasa tec (TEC) y la tirosina cinasa no receptora BMX (BMX). Remibrutinib inhibe la desgranulación de mastocitos y de basófilos, impidiendo la liberación de histamina y de otros mediadores proinflamatorios mediada por IgE o IgG patógenas dirigidas contra FcεR1 o IgE. Aunque hay otros inhibidores de la BTK autorizados en la UE y EEUU, el remibrutinib es el primero de este grupo que ha sido autorizado para la urticaria crónica espontánea.

Sibemprelimab (*Voyxact*®). Autorizado en Estados Unidos de forma acelerada, mediante revisión prioritaria y designado terapia innovadora para reducir la proteinuria en adultos con nefropatía por inmunoglobulina A primaria (IgAN) con riesgo de progresión de la enfermedad (31); no disponible en la Unión Europea. Es un anticuerpo monoclonal humanizado de inmunoglobulina G2 (IgG2) que bloquea el ligando inductor de proliferación A (*A Proliferation Inducing Ligand*, APRIL). La nefropatía por inmunoglobulina A (IgAN) es una enfermedad renal grave producida por el depósito en los riñones de una forma anormal del anticuerpo inmunoglobulina A (IgA), causando inflamación que puede provocar proteinuria y un deterioro progresivo de la función renal. La IgAN carece hasta ahora de tratamiento específico; sibemprelimab recibió la aprobación acelerada debido a la reducción de la proteinuria, aunque todavía no se ha establecido si ralentiza realmente el deterioro de la función renal a largo plazo.

Vilobelimab (*Gohibic*®). Autorizado en la Unión Europea en condiciones excepcionales para el tratamiento de pacientes adultos con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) inducido por el SARS-CoV2 que reciben corticosteroides sistémicos como parte del tratamiento estándar de elección y que reciben ventilación mecánica invasiva, con o sin oxigenación por membrana extracorpórea (15); disponible en Estados Unidos. Es un anti-

cuerpo monoclonal quimérico humano/ratón, inhibidor específico del componente C5a del complemento humano soluble. El complemento puede ser activado directamente por el SARS-CoV-2, y los niveles elevados de C5a están asociados con la gravedad de la enfermedad y la mortalidad.

Teprotumumab (*Tepezza*®). Autorizado en la Unión Europea para el tratamiento de adultos con enfermedad ocular tiroidea de moderada a grave (13); previamente autorizado en Estados Unidos. Es un anticuerpo monoclonal humano que actúa como inhibidor del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1R), bloqueando su activación y señalización; 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). Es el primer y único tratamiento aprobado que aborda la causa subyacente de la enfermedad.

Nipocalimab (*Imaavy*®). Autorizado en la Unión Europea como complemento a la terapia estándar para el tratamiento de la miastenia grave generalizada (gMG) en pacientes adultos y adolescentes mayores de 12 años que son positivos para el anticuerpo anti-receptor de acetilcolina (AChR) o anti-tirosina quinasa muscular específica (MuSK) (11); comercializado previamente en Estados Unidos. Anticuerpo monoclonal que inhibe selectivamente el receptor Fc neonatal (FcRn), al que se une con alta afinidad para bloquear su función. El FcRn prolonga la semivida de la inmunoglobulina G (IgG) al unirse a esta y a la albúmina, reciclando las y evitando su degradación lisosomal intracelular; la inhibición de la interacción FcRn-IgG acelera el catabolismo de la IgG, reduciendo sus concentraciones circulantes, incluidos los autoanticuerpos patogénicos, y atenuando las respuestas celulares inflamatorias mediadas por estos. Aunque se han empleado otros anticuerpos monoclonales en esta indicación, como rituximab (un anti-CD20) y eculizumab (anti-c5 del sistema del

complemento), el nipocalimab presenta un mecanismo diferente y, con ello, amplía el número de opciones terapéuticas disponibles.

Fumarato de tegomilo (*Riulvy*®). Autorizado en la Unión Europea para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 13 años y mayores con esclerosis múltiple remitente-recurrente (12); no disponible en Estados Unidos. El fumarato de tegomilo actúa a través del principal metabolito activo, el fumarato de monometilo, activando la vía de transcripción del factor nuclear 2 (derivado de eritroide 2) (Nrf2), regulando al alza los genes antioxidantes dependientes de Nrf2 en los pacientes, como la NAD(P)H deshidrogenasa quinona 1 (NQO1). Ello reduce significativamente la actividad de las células inmunitarias y la posterior liberación de citocinas proinflamatorias en respuesta a los estímulos inflamatorios (TH1, TH17) y fomenta la actividad antiinflamatoria (TH2). Su evidente precursor farmacológico es el fumarato de dimetilo (*Tecfidera*®).

M. Sistema músculoesquelético

Givinostat (*Duvyzat*®). Autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano, por vía rápida, mediante revisión prioritaria y con bono para la revisión prioritaria de enfermedades pediátricas raras, para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) en pacientes de 6 años de edad y mayores (19); autorizado en la Unión Europea (EMA) de forma condicional. Inhibidor de la histona desacetilasa de clases I y II (HDAC) y varias citocinas proinflamatorias, lo cual reduce la expresión del factor de necrosis tumoral (TNF), de la interleucina 1 α y 8 y de la interleucina 6. Es el primer tratamiento no esteroideo aprobado para todos los pacientes con DMD, con independencia de la mutación genética subyacente.



N. Sistema Nervioso

N02: Analgésicos

Suzetrigina (Journavx®). Autorizado en Estados Unidos por vía rápida, mediante revisión prioritaria y designado terapia innovadora para el tratamiento del dolor agudo moderado a severo en adultos (15); no disponible aún en la Unión Europea. Es un bloqueador selectivo del canal de sodio dependiente de voltaje NaV1.8, pero no de otros canales de la serie NaV1. El canal NaV1.8 se expresa en neuronas sensoriales periféricas, incluidas las neuronas ganglionares de la raíz dorsal. Al inhibir selectivamente los canales NaV1.8, la suzetrigina inhibe la transmisión de señales de dolor a la médula espinal y al cerebro. Es la cabeza de serie de un nuevo tipo de analgésicos que, a diferencia de los opioides, no actúan sobre los receptores cerebrales relacionados con la adicción -lo que representa un avance crucial en el manejo del dolor- y modulan la señal de dolor en el sitio donde se emite (acción periférica), lo que reduce los efectos secundarios a nivel del sistema nervioso central.

Diflunisal (Attrogy®). Autorizado en la Unión Europea como medicamento huérfano para el tratamiento de la amiloidosis hereditaria mediada por transtiretina (amiloidosis hATTR) en pacientes adultos con polineuropatía en estadio 1 o estadio 2 (12); inicialmente comercializado como analgésico 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 pero no con la indicación ahora autorizada en la UE. El diflunisal estabiliza el tetrámero de transtiretina (TTR), impidiendo su disociación en monómeros de TTR, responsables de la amiloidosis por TTR.

N06A: Antidepresivos

Zuranolona (Zurzuvae®). Autorizado en la Unión Europea para el tratamiento de la depresión en mujeres adultas después del parto (12); autorizado previamente en Estados Unidos. Es un modulador alostérico de los receptores GABA (A) y su antecedente farmacológico más inmediato es la brexanolona (Zulresso®).

N06C: Fármacos antidemencia

Donanemab (Kisunla®). Autorizado en Estados Unidos por vía rápida, mediante revisión prioritaria y designado terapia innovadora para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico clínico de deterioro cognitivo leve y demencia leve debido a la enfermedad de Alzheimer (enfermedad de Alzheimer sintomática temprana) que son heterocigotos para la apolipoproteína E ε4 (ApoE ε4) o no portadores con patología amiloide confirmada (12); su solicitud de autorización en la Unión Europea fue rechazada inicialmente por el CHMP (EMA), pero tras un procedimiento de reevaluación emitió un dictamen positivo recomendando la autorización de comercialización. Es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el beta-amiloide con piroglutamato N-terminal. Las especies de beta-amiloide (Aβ) modificadas con piroglutamato (pE) truncadas en el extremo N (Aβ pE3) tienen un mayor potencial de agregación y una elevada propensión a formar oligómeros tóxicos, aparentemente relacionados con la aparición de la enfermedad de Alzheimer. Ralentiza la progresión del deterioro cognitivo en las primeras etapas del Alzheimer al eliminar las placas de proteína beta-amiloide en el cerebro; sin embargo, presenta limitaciones importantes tales como el riesgo de anomalías en las imágenes relacionadas con amiloide (ARIA), que pueden manifestar inflamación o sangrado en el cerebro y que ocasionalmente puede ser grave o incluso mortal. Entre sus antecedentes farma-

cológicos cabe citar a lecanemab (*Leqembi®*) y aducanemab (*Adulhelin®*).

N07XX: Otros medicamentos para el sistema nervioso

Eplontersen (*Wainua®*). Autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano y mediante revisión prioritaria para el tratamiento de la polineuropatía de la amiloidosis hereditaria mediada por transtiretina (TTR) en adultos (20); autorizado en la Unión Europea. Es un oligonucleótido antisentido (ASO) unido covalentemente a un ligando que contiene tres residuos de N-acetil galactosamina (GalNAc) para permitir la entrega del ASO a los hepatocitos. Provoca la degradación del ARNm de TTR mutante y de tipo salvaje mediante la unión al ARNm de TTR, lo que da como resultado una reducción de la proteína TTR sérica y los depósitos de proteína TTR en los tejidos. Es un medicamento diseñado específicamente para abordar la causa subyacente de la amiloidosis al reducir la producción de la proteína TTR, lo que puede ralentizar o detener la progresión de la enfermedad; representa una nueva opción de tratamiento para una enfermedad progresiva y grave, para la cual las opciones pueden ser limitadas, aunque su uso autorizado se centra en pacientes con polineuropatía en los primeros estadios.

Deutetetrabenazina (*Austedo XR®*). Autorizado la Unión Europea y Estados Unidos como medicamento huérfano para el tratamiento en adultos de la corea asociada con la enfermedad de Huntington y de la discinesia tardía (23). Es un análogo deuterado de la tetrabenazina en la que se han sustituido seis átomos de hidrógeno (H) por otros tantos de deuterio (D). Produce la eliminación reversible de monoaminas (dopamina, serotonina, norepinefrina e histamina) de las terminales nerviosas. Los principales metabolitos circulantes de la deutetetrabenazina son inhibidores reversibles del transportador de la monoamina vesicular de tipo 2 (VMAT2), lo que provoca una disminución de la captación de monoaminas en las

vesículas sinápticas y el agotamiento de las reservas de monoamina. Tienen un perfil de seguridad más favorable y un régimen de dosificación más sencillo que la tetrabenazina.

Levacetilleucina (N-acetil-L-leucina) (*Aqneursa®*). Autorizado en la Unión Europea como medicamento huérfano para el tratamiento de las manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC), en combinación con miglustat o como monoterapia en pacientes que no toleran miglustat, en adultos y niños de 6 años o más y con un peso de al menos 20 kg (12); autorizado previamente en Estados Unidos. La levacetilleucina es una forma modificada del aminoácido leucina, que desempeña un papel vital en la síntesis de proteínas, el crecimiento muscular y la regeneración tisular. Actúa sobre los procesos subyacentes de la disfunción neurológica, corrigiendo el metabolismo energético y mejora la producción de ATP, la principal fuente de energía para los tejidos y células cerebelosos. No existen tratamientos curativos para la NPC; solo miglustat es el único medicamento autorizado para tratar la NPC y se ha demostrado que ralentiza la progresión general de los síntomas neurológicos en los pacientes, aunque no se ha estudiado suficientemente su uso en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

R. Sistema Respiratorio

Depemokimab (*Exdensur®*). Autorización recomendada por la EMA en la Unión Europea y autorizado en Estados Unidos como tratamiento de mantenimiento complementario para el asma grave con inflamación tipo 2 caracterizada por recuento de eosinófilos en sangre en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores que no están controlados adecuadamente a pesar del tratamiento con corticosteroides inhalados en dosis altas más otro controlador del asma; asimismo, está indicada en la rinosinusitis crónica con pólipos nasales como terapia complementaria con corticosteroides intranasales para el tratamiento



de pacientes adultos para quienes la terapia con corticosteroides sistémicos y/o cirugía no proporcionan un control adecuado de la enfermedad (37). Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la interleucina 5 (IL-5), una citocina clave en la inflamación de origen eosinofílico, lo que permite reducir exacerbaciones y mejorar la función pulmonar en enfermedades como el asma grave y la rinosinusitis con pólipos nasales. Aunque existen precedentes farmacológicos como mepolizumab (*Nucala®*), reslizumab (*Cinqaero®*) y benralizumab (*Fasenra®*), depemokimab tiene la ventaja de su administración semestral (en lugar de cada 4/8 semanas con sus precedentes) y de su excelente tolerabilidad, equiparable a la del placebo.

Nerandomilast (*Jascayd®*). Autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano y mediante revisión prioritaria para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) en pacientes adultos (10); no disponible en la Unión Europea. Es un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) que hidroliza e inactiva el AMPc con selectividad por la isoenzima PDE4B frente a PDE4A, PDE4C y PDE4D. El nerandomilast ejerce una inhibición antifibrótica e inmunomoduladora de la PDE4B, eleva los niveles intracelulares de AMP y reduce la expresión de factores de crecimiento profibróticos y citocinas inflamatorias, sobreexpresados en la FPI. Aunque hay antecedentes farmacológicos -otros inhibidores de las PDE4- comercializados (apremilast, roflumilast), ninguno de ellos está indicado en fibrosis pulmonar idiopática; de hecho, es el primer medicamento autorizado para esta indicación desde hace más de diez años, tras pirfenodina (*Esbriet®*, 2011) y nintedanib (*Ofev®*, 2014).

Brensocatib (*Brinsupri®*). Autorizado en Estados Unidos de forma acelerada para el tratamiento de la bronquiectasia no asociada a fibrosis quística (BNFQ) en pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad y mayores (12); disponible en la Unión Europea. Es un inhibidor competitivo y reversible de la dipeptidil peptidasa 1 (DPP1). La DPP1 activa las

serina proteasas proinflamatorias de los neutrófilos (NSP) durante la maduración de los estíos en la médula ósea, las cuales participan en la patogénesis de la inflamación de la BNFQ mediada por neutrófilos. La inhibición de la DPP1 por brensocatib reduce la actividad de las NSP, entre ellas la elastasa, la catepsina G y la proteinasa 3. No tiene antecedentes farmacológicos próximos y su principal ventaja consiste en la posibilidad de ser una terapia específica para la bronquiectasia al abordar la inflamación de los neutrófilos y reducir la obstrucción mucosa.

Venzacaftor + Tezacaftor + Deutivacaftor (*Alyftrek®*). Autorizado en la Unión Europea y Estados Unidos para el tratamiento de la fibrosis quística (mucoviscidosis) en pacientes de 6 años de edad y mayores que tienen al menos una mutación *F508del* u otra mutación sensible en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) (16). El vanzacaftor y el tezacaftor se unen a diferentes sitios de la proteína CFTR y tienen un efecto aditivo para facilitar el procesamiento celular y el tráfico de formas mutantes seleccionadas de CFTR (incluido *F508del-CFTR*) para aumentar la cantidad de proteína CFTR entregada a la superficie celular en comparación con cada molécula sola. El deutivacaftor potencia la probabilidad de apertura del canal (o activación) de la proteína CFTR en la superficie celular. El efecto combinado de vanzacaftor, tezacaftor y deutivacaftor es un aumento de la cantidad y la función de CFTR en la superficie celular, lo que resulta en un aumento de su actividad.

S. Órganos Sensoriales

Revakinagen taroretcel (*Encelto®*). Autorizado en Estados Unidos como medicamento huérfano, de forma acelerada y mediante revisión prioritaria para el tratamiento de adultos con telangiectasia macular idiopática tipo 2 (MacTel) (14); no disponible en la Unión Europea. Medicamento de terapia avanzada (génica) constituido por células encapsuladas

alogénicas que contiene células epiteliales pigmentarias de la retina alogénicas que expresan el factor neurotrópico ciliar humano recombinante (rhCNTF) (línea celular NTC-201-6A), para su colocación intravítreo quirúrgica. *Encelto®* secreta factor neurotrófico ciliar humano recombinante (rhCNTF), uno de varios factores neurotróficos producidos endógenamente por neuronas y células gliales de soporte. El CNTF exógeno parece actuar 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 y con el tiempo, puede producirse cicatrización sobre la mácula, lo que afecta gravemente la visión. *Encelto®* es la primera terapia aprobada para la telangiectasia macular tipo 2, que consigue frenar la pérdida de visión.

Aceclidina (Vizz®). Autorizado en Estados Unidos para el tratamiento de la presbicia (presbiopía) en adultos (12); no disponible aún en la Unión Europea. Es un agonista muscarínico colinérgico que estimula los receptores muscarínicos ubicados en el músculo liso. Es un miótico predominantemente selectivo de la pupila que interactúa con el iris con mínima estimulación del músculo ciliar; provoca la contracción del músculo esfínter del iris, lo que produce un efecto estenopeico que amplía la profundidad de foco para mejorar la visión. Se trata de un antiguo medicamento ampliamente utilizado en oftalmología para tratar la hipertensión ocular y el glaucoma, especialmente el glaucoma de ángulo cerrado; su antecedente farmacológico es la pilocarpina.

Acoltremon (Tryptyr®). Autorizado en Estados Unidos para el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad del ojo seco (14); no disponible en la Unión Europea. Se trata de

un 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. Presenta un mecanismo de acción novedoso mediante el que ayuda al ojo a producir lágrimas de forma natural.

V. Varios

Aloinjerto acelular de nervio (Avance®). Autorizado en Estados Unidos de forma acelerada para discontinuidades o rupturas de los nervios sensoriales (≤ 25 mm); asimismo, esta autorizado para discontinuidad nerviosa sensorial periférica >25 mm y discontinuidad nerviosa mixta y motora, aunque la aprobación definitiva para estas dos últimas indicaciones está condicionada a la verificación y descripción del beneficio clínico en ensayos clínicos confirmatorios (32). Medicamento de terapia avanzada (ingeniería tisular) constituido por un andamiaje nervioso acelular estéril derivado de tejido nervioso periférico de cadáver humano para implantación quirúrgica, aunque conservando el andamiaje tridimensional del nervio periférico nativo, incluyendo los tubos endoneurales, el perineuro, el epineuro y la microvasculatura de la matriz extracelular. El procesamiento elimina componentes celulares y no celulares, incluyendo células, grasa, sangre, restos axónicos y glicosaminoglicanos. Avance® proporciona señales estructurales y bioquímicas para la regeneración axonal, donde la señal estructural la proporcionan los tubos endoneurales intactos y la señal bioquímica es proporcionada por las proteínas de la membrana basal de los tubos endoneurales (formados por colágeno, laminina, fibronectina y proteoglicanos). La laminina que recubre los tubos endoneurales de Avance® es



bioactiva, favoreciendo la migración de las células de Schwann, las interacciones con los conos de crecimiento axónico y la extensión de las neuritas. *Avance®* puede reparar las deficiencias en los nervios dañados y contribuir a la restauración de la función nerviosa, cubriendo una importante necesidad médica, dado que las opciones de tratamiento actuales - como los autoinjertos - presentan limitaciones, ya que requieren la extracción de tejido nervioso sano de otra parte del cuerpo del paciente. Sin embargo, según la Organización Nacional de Trasplantes (38), en comparación con los conductos nerviosos, *Avance®* tiene la desventaja de necesitar mantener el aloinjerto acelular congelado hasta su implantación y la necesidad de sutura de extremo a extremo (al igual que ocurre con el autoinjerto); la regeneración de los nervios periféricos después de la lesión depende de múltiples parámetros, como el diámetro del nervio y la anchura del espacio nervioso, la duración del tiempo transcurrido entre la lesión y el tratamiento, la edad del paciente, y las comorbilidades que afectan los sistemas nervioso y circulatorio, concluyendo que el uso de *Avance®* para la reparación de nervio periférico es un tratamiento no inferior a otros tratamientos utilizados.

Antígenos derivados de *Mycobacterium tuberculosis* (rdESAT-6/rCFP-10) (Siiltibcy®). Autorizado en la Unión Europea como ayuda diagnóstica para la detección de la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, incluida la enfermedad, en adultos y niños de 28 días o más (15); no disponible en Estados Unidos. Medicamento biológico constituido por un antígeno quimérico formado por las proteínas CFP10 y ESAT6; CFP10 es codificada por el gen *esxB* y juega un papel en la virulencia de la bacteria, con la peculiaridad de no estar presente en muchas de las micobacterias no tuberculosas. Por su parte, ESAT6 es un antígeno temprano codificado por el gen *esat-6*; esta proteína también juega un papel en la virulen-

cia de la bacteria formando un complejo de secreción 1:1 con la proteína CFP10. La presentación intradérmica de los antígenos al sistema inmunitario induce una reacción de hipersensibilidad de tipo retardado en las personas portadoras de la bacteria, que se manifiesta como una induración en el lugar de la inyección. Los antígenos *rdESAT-6* y *rCFP-10* son altamente específicos para *Mycobacterium tuberculosis*, por lo que no reacciona de forma cruzada con la vacuna BCG u otras micobacterias no virulentas, reduciendo los resultados falsos positivos. Representa una alternativa a otras pruebas ampliamente utilizadas, pero *Siiltibcy®* es más fácil de usar que la QFT (*QuantiFERON-TB Gold in-Tube®*) y aunque es menos sensible que el derivado purificado de la tuberculina (PPD), presenta una mayor especificidad en personas previamente vacunadas con la vacuna contra el bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Por ello, resulta especialmente útil en poblaciones donde se aplica la vacuna BCG, ya que su resultado no se ve afectado por el estado de vacunación previa del individuo, a diferencia de la prueba cutánea de tuberculina tradicional (PPD o *Mantoux*). Es seguro y adecuado para su uso en niños a partir de las 4 semanas de edad; es una prueba cutánea simple cuyos resultados se visualizan fácilmente, lo que permite un diagnóstico relativamente sencillo y rápido.

3. ENSAYOS CLÍNICOS CON MEDICAMENTOS DURANTE 2025

Para comprender el auténtico valor de la innovación farmacoterapéutica es fundamental considerar no solo los aspectos mecanísticos farmacológicos, sino también la medición de los efectos reales de los medicamentos sobre la salud de los pacientes; es decir, los resultados clínicos. Como en cualquier ámbito de la ciencia, la parte experimental de la farmacología en los seres humanos es imprescindible,

como ocurre con las especies animales implicadas en la farmacoterapia veterinaria. Por ello, resulta interesante no solo enumerar y valorar los nuevos medicamentos autorizados en la Unión Europea y Estados Unidos, sino también analizar el volumen de investigación centrada en los ensayos clínicos realizada durante 2025.

Actualmente, la información relativa a los ensayos clínicos autorizados o en curso en cualquier país de la UE deben trasladarse por imperativo legal, desde el 31 de enero de 2023, al sistema de información de ensayos clínicos *CTIS* (*Clinical Trials Information System*) gestionado por la EMA (6). Según datos procedentes de CTIS, a lo largo del año 2025 se autorizaron o estaban en curso un total de 1.716 ensayos clínicos, de los que 777 (45 %) están localizados en España (muchos de los cuales también lo están en otros países); en concreto, 398 (259 en España; 65 %) fueron autorizados pero no se iniciaron aún, mientras que 1.318 (518 en España; 39 %) estaban en curso (con reclutamiento activo o ya finalizado de participantes).

Según el tipo o fase del estudio, los ensayos clínicos que **estaban en curso** (*on going*) en la Unión Europea durante 2025 eran:

- **Fase 1. Farmacología humana:** Estudian los efectos tras la primera administración, la bioequivalencia u otras cuestiones básicas; suelen incluir pocos participantes (algunas decenas), que pueden ser voluntarios sanos: 359 (128 en España; 36 % de la UE). Algunos ensayos integran al mismo tiempo las fases 1 y 2.
- **Fase 2. Exploración terapéutica.** Primeros análisis de la eficacia y la seguridad con las dosis exploradas; suelen incluir unos pocos centenares (100-300) de participantes: 551 (220 en España, 40 %). Algunos incluyen fases 1-2 o 2-3 integradas.
- **Fase 3. Confirmación terapéutica.** Confirman la efectividad (eficacia comparada) y la seguridad del medicamento en varios cientos o incluso miles de participantes, con el objetivo de obtener datos clínicos

solventes que permiten hacer una solicitud de autorización de comercialización ante las agencias reguladoras de medicamentos (EMA, AEMPS, FDA, etc.): 416 (205 en España; 49 %). Algunos incluyen fases 2-3 o 3-4 integradas.

- **Fase 4. Uso terapéutico.** Estudios a largo plazo con medicamentos ya autorizados para estudiar posibles reacciones adversas poco frecuentes o conocer posibles beneficios adicionales: 169 (35 en España; 21 %). Algunos implican fases 3-4 integradas.

Los ensayos clínicos en curso relativos a **medicamentos huérfanos** en la Unión Europea durante 2025 eran 246 (119 en España; 48 %), lo que supone el 19 % del total de los ensayos clínicos en curso en la UE durante 2025 (y el 23 % de los realizados en España). Por su parte, los ensayos clínicos de **bajo nivel de intervención** (aquellos que investigan el uso de medicamentos ya autorizados conforme a los términos de su autorización) eran 144 (30 en España; 21 %), lo que supone un 11 % del total de la UE durante 2025 (y el 5,8 % de los realizados en España).

España ocupa un lugar sobresaliente en la investigación clínica en la Unión Europea; de hecho, es el país de la UE en el que estaban en curso un mayor número de ensayos clínicos en 2025, con 518 (39 %) del total de 1.318 de la Unión Europea, por delante de Francia (487; 37 %), Alemania (449; 34 %) e Italia (366; 28 %).

Existe una cierta preocupación en la Unión Europea sobre lo que se percibe en algunos sectores como una actividad investigadora clínica mejorable en términos comparativos con otras zonas, principalmente Estados Unidos y China. Por ello, la Comisión Europea, junto con los Directores de las Agencias Nacionales de Medicamentos de los países de la UE (HMA, *Heads of Medicines Agencies*) y la EMA establecieron conjuntamente dos nuevos objetivos para los ensayos clínicos, con el fin de convertir a la Unión Europea en un destino más atractivo para la investigación clínica y mejorar la oportunidad de los pacientes de acceder a me-



dicamentos innovadores. Por ello, en los próximos cinco años las autoridades esperan incorporar 500 ensayos clínicos multinacionales adicionales a las cifras actuales y lograr que al menos dos tercios (67%) de los ensayos clínicos comiencen a reclutar pacientes en un plazo no mayor de 200 días naturales a partir de la fecha de presentación de la solicitud, en comparación con solo el 50% de los ensayos clínicos que actualmente cumplen ese plazo. Para ello, han aprobado la iniciativa Aceleración de Ensayos Clínicos en la UE (*Accelerating Clinical Trials in the EU, ACT EU*), que se centra en varias áreas clave: un mapa de ensayos clínicos para ayudar a los pacientes a encontrar ensayos clínicos que estén reclutando participantes en su zona, programas piloto de asesoramiento a patrocinadores de ensayos clínicos para ayudarles a diseñar ensayos de impacto y a presentar solicitudes de autorización exitosas, apoyo a la implementación de la guía revisada de Buenas Prácticas Clínicas (*ICH E6 R3*), y ayuda y asesoramiento a patrocinadores no comerciales para que realicen más ensayos multinacionales (42).

En Estados Unidos, el número de ensayos clínicos en curso durante 2025 era de 3.350, según *ClinicalTrials.gov*, un sitio web y una base de datos en línea incluido en la *National Library of Medicine*, aunque a diferencia de CTIS de la Unión Europea, en Estados Unidos la agencia reguladora oficial de medicamentos FDA no revisa ni aprueba la seguridad y los métodos de todos los estudios incluidos en *ClinicalTrials.gov*, sino que los *National Institutes of Health (NIH)* y otras agencias oficiales implicadas solo aprueban aquellos estudios en los que ellas mismas participan o financian (7). Además, *ClinicalTrials.gov* no incorpora necesariamente a todos los estudios de investigación clínica realizados en Estados Unidos, ya que son los patrocinadores e investigadores los responsables de incluir, de forma voluntaria, los registros y la información.

4. NUEVAS INDICACIONES AUTORIZADAS PARA MEDICAMENTOS PREVIAMENTE AUTORIZADOS

En el ámbito de la sanidad y, en particular en la biomedicina, la reevaluación continua ha permitido ver con actitud diferente lo que aparentemente se sabía. La búsqueda e investigación de nuevas aplicaciones para fármacos ya aprobados y en uso clínico -e incluso para compuestos que no llegaron en su momento a las fases de investigación clínicas- es denominado como “reposiciónamiento”, que permite disponer de fármacos con un perfil de seguridad ya conocido, lo que supone un importe ahorro de tiempo, de costes y, en ocasiones, es la única vía para el desarrollo de terapias para enfermedades raras, bajo la forma de indicaciones *huérfanas*. De hecho, se estima que una parte sustancial de los fármacos conocidos pueden tener nuevos usos terapéuticos y que los medicamentos actualmente en uso clínico podrían utilizarse hasta numerosas aplicaciones diferentes de aquellas para las que fueron aprobados originalmente (8).

Con el fin de examinar cuál es la actividad innovadora actual también en el ámbito de las nuevas indicaciones para medicamentos previamente autorizadas en la Unión Europea, hemos procedido a recopilar sistemáticamente y estudiar los contenidos de todos los resúmenes de las reuniones plenarias del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA (9) realizadas entre enero y diciembre de 2025, en las que se hicieron un total de 89 recomendaciones positivas de extensión de indicaciones terapéuticas, para un total de 77 medicamentos procedentes de 42 laboratorios.

Por grupos terapéuticos, los correspondientes al de *Agentes Antineoplásicos e Inmuno-moduladores (L)* cubren el 52 % (46) de las nuevas indicaciones autorizadas, seguido de los *Antiinfecciosos para uso sistémico (J)*, con el 22 % (20). Durante 2025 se han autorizado tres extensiones de indicación terapéutica para un mismo medicamento en el caso de Acalabrutinib (*Calquence®*), Durvalumab (*Im-*

finzi®), Tislelizumab (*Tevimbra®*) y Guselkumab (*Tremfya®*); asimismo, se autorizaron dos nuevas indicaciones para Selumentinib (*Koselugo®*), Nivolumab (*Opdivo®*), Lisocabtagen Maraleucel (*Breyanzi®*) e Inebilizumab (*Uplizna®*). Globalmente, para el conjunto de medicamentos que recibieron la aprobación de nuevas indicaciones terapéuticas en 2025, transcurrió un promedio de 6,3 años desde su autorización inicial en la UE.

5. CONCLUSIONES

Durante 2025 se han autorizado 95 medicamentos que incluyen nuevos fármacos, 63 en la UE (de los que 15 no están aún autorizados en EEUU), 50 en EEUU (de los que 28 no están aún autorizados en la UE) y 18 fueron autorizados al mismo tiempo durante 2025; de los 95 nuevos fármacos, 55 son sintéticos estándar (58 %), 32 son biotecnológicos (34 %) y 8 son terapias avanzadas (génica, celular somática o ingeniería tisular) (8 %). Asimismo, 47 son medicamentos calificados como huérfanos (49 %), 16 recibieron la autorización tras un proceso acelerado de evaluación (AA) (17 %) y 43 fueron objeto de una revisión prioritaria (PR) (45 %). Destacan numéricamente los agentes antineoplásicos e inmunomoduladores (39; 42 %) y los antiinfecciosos para uso sistémico (11; 12 %).

Sin embargo, no todos los nuevos fármacos incorporan avances terapéuticos significativos. A los efectos de esta revisión, consideramos como una **innovación relevante** la de aquellos nuevos medicamentos que, habiendo demostrado favorablemente su efectividad y su seguridad clínicas, carecen de antecedentes farmacológicos o terapéuticos efectivos en las indicaciones autorizadas, o bien suponen una mejora sustancial en los resultados clínicos (efectividad o seguridad relativas con un estándar); de acuerdo con nuestro análisis, 26 de los 95 nuevos medicamentos (27 %) encajan en esta categoría. Asimismo, algunos otros medicamentos **aportan mejoras modestas pero significativas**, relativas a mecanismos

farmacológicos alternativos, a la aparición, duración o persistencia de los efectos terapéuticos, a la forma y vía de administración, a la logística (estabilidad y conservación) o a mejoras para facilitar el seguimiento y el control terapéutico; así, 46 nuevos medicamentos (48 %) aportan alguna mejora. En definitiva, 72 de los 95 nuevos fármacos autorizados en 2025 (76 %) han incorporado algún grado de innovación:

A. Tracto Alimentario y Metabolismo:

INNOVACIÓN RELEVANTE: Doxecetina + doxributimina (*Kygevvi®*). Elamipretida (*Forzinity®*). Resmetirom (*Rezdiffrá®*). Teplizumab (*Teizield®*).

APORTA ALGUNAS MEJORAS: Seladelpar (*Livedzi®*).

B. Sangre y Órganos Hematopoyéticos:

APORTAN ALGUNAS MEJORAS: Concizumab (*Alhemo®*). Donidalorsen (*Dawnzera®*). Dorocubibel + células CD34- de cordón umbilical (*Zemcelpro®*). Fitusiran (*Qfitlia®*).

C. Sistema Cardiovascular:

APORTAN ALGUNAS MEJORAS: Acoramidis (*Attruby®*). Aficamten (*Myqorzo®*). Etripamilo (*Cardamyst®*). Plozasiran (*Redemplo®*). Lerodalcibep (*Lerochool®*).

D. Dermatológicos:

INNOVACIÓN RELEVANTE: Beremagene Geperpavec (*Vyjuvek®*). Prademagene zamikeracel (*Zebaskyn®*).

APORTAN ALGUNAS MEJORAS: Delgocitinib (*Anzupgo®*). Nemolizumab (*Nemluvio®*).

G. Sistema Genitourinario:

APORTA ALGUNAS MEJORAS: Elinzanetant (*Lynkuet®*).

H. Preparados hormonales sistémicos:

APORTA ALGUNAS MEJORAS: Tiratricol (*Emcitate®*)

J. Antiinfecciosos para uso sistémico:

APORTAN ALGUNAS MEJORAS: Aztreonam + Avibactam (*Emblaveo®*). Gepotidacina (*Blujepa®*). Lenacapavir (*Yeytuo®*). Sipavibart (*Kavigale®*). Vacuna Chikungunya recombinante (*Vimkunya®*). Vacuna Neumococo polisacárida conjugada 22-valente (*Capvaxine®*). Vacuna Tos ferina (recombinante, acelular, adsorbida) (*VacPertagen®*). Zapomeran (*Kostaive®*). Zoliflodacina (*Nuzolvence®*).



L. Agentes Antineoplásicos e Inmunomoduladores:

INNOVACIÓN RELEVANTE: Avutometinib + Defactinib (*Avmapki fakzynja co-pack®*). Belzutifan (*Welioreg®*). Catumaxomab (*Korjuni®*). Dordaviprona (*Modeyso®*). Etuvetidigen Autotemcel (*Waskyra®*). Linvoseltamab (*Lynozyfic®*). Mafodotina (*Blenrep®*). Nirogacestat (*Ogsiveo®*). Nogapendekina alfa inbakcept (*Anktiva®*). Sargramostim (*Imreplies®*). Sibreprenlimab (*Voyxact®*). Telisotuzumab vedotina (*Emrelis®*). Teprotumumab (*Tepezza®*). Vorasidenib (*Voranigo®*). Ziftomenib (*Komzifti®*). Zopapogen imadenovec (*Papzimeos®*).

APORTAN ALGUNAS MEJORAS: Aumolertinib (*Aum-seqa®*). Belantamab mafodotina (*Blenrep®*). Datopotamab deruxtecan (*Datroway®*). Imetelstat (*Rytelo®*). Lazertinib (*Lazcluze®*). Nipocalimab (*Imaavy®*). Penpulimab (*Penpulimab Akeso®*). Remibrutinib (*Rhapsido®*). Repotrectinib (*Augtyro®*). Serplulimab (*Hetronifly®*). Sevabertinib (*Hyrnuo®*). Taltrectinib (*Ibtrozi®*). Tisotumab vedotina (*Tiv-dak®*). Vimseltinib (*Romvimza®*). Zanidatamab (*Zihera®*). Zongertinib (*Herne-xeos®*).

M. Sistema músculoesquelético:

INNOVACIÓN RELEVANTE: Givinostat (*Duvyzat®*)

N. Sistema Nervioso:

INNOVACIÓN RELEVANTE: Suzetrigina (*Journavx®*).

APORTAN ALGUNAS MEJORAS: Deutetrabenazina (*Austedo XR®*). Eplontersen (*Wainua®*). Levacetteleucina (N-acetil-L-leucina) (*Aqneursa®*).

R. Sistema Respiratorio:

INNOVACIÓN RELEVANTE: Brensocatib (*Brinsupri®*).

APORTAN ALGUNAS MEJORAS: Depemokinab (*Ex-densur®*). Nerandomilast (*Jascayd®*). Venza-caftor + Tezacaftor + Deutivacaftor (*Alyftrek®*).

S. Órganos Sensoriales:

INNOVACIÓN RELEVANTE: Revakinagen taroretcel (*Encelto®*).

APORTA ALGUNAS MEJORAS: Acoltremon (*Tryptyr®*).

V. Varios:

APORTAN ALGUNAS MEJORAS: Aloinjerto acelular de nervio (*Avance®*). Antígenos derivados de *Mycobacterium tuberculosis* (*rdESAT-6/rCFP-10*) (*Siiltibcy®*).

Para comprender el valor de la innovación farmacoterapéutica es fundamental considerar no solo los aspectos mecanísticos farmacológicos, sino también la medición de los efectos reales de los medicamentos sobre la salud de los pacientes; es decir, los resultados clínicos. Por ello, resulta interesante analizar también el volumen de investigación centrada en los ensayos clínicos realizada lo largo de 2025. En este sentido, según datos procedentes de CTIS (*Clinical Trials Information System*), en la Unión Europea se autorizaron en 2025 o estaban en curso un total de 1.716 ensayos clínicos, de los que 777 (45 %) están localizados en España (muchos de los cuales también lo están en otros países, por tratarse en estudios multinacionales); en concreto, 398 (259 en España; 65 %) fueron autorizados pero aún no se iniciaron, mientras que 1.318 (518 en España; 39 %) estaban ya en curso (con reclutamiento activo o ya finalizado de participantes). Los ensayos clínicos en curso relativos a medicamentos huérfanos fueron 246 (119 en España; 48 %), lo que supone el 19 % del total de los ensayos clínicos en curso en la UE durante 2025 (y el 23 % de los realizados en España). Por su parte, los ensayos clínicos de bajo nivel de intervención (aquellos que investigan el uso de medicamentos ya autorizados conforme a los términos de su autorización) eran 144 (30 en España; 21 %), lo que supone un 11 % del total de la UE durante 2025 (y el 5,8 % de los realizados en España). Cabe mencionar que España ocupa un lugar sobresaliente en la investigación clínica en la Unión Europea; de hecho, es el país de la UE en el que mayor número de ensayos clínicos estaban en curso en 2025, con 518 (39 %) del total de 1.318 de la Unión Europea, por delante de Francia (487; 37 %), Alemania (449; 34 %) e Ita-

lia (366; 28 %). En Estados Unidos, el número de ensayos clínicos en curso durante 2025 era de 3.350, según *ClinicalTrials.gov*.

Adicionalmente, la búsqueda e investigación de nuevas aplicaciones terapéuticas -reposición- para medicamentos ya autorizados y en uso clínico permite disponer de fármacos con un perfil de seguridad ya conocido, lo que supone un importe ahorro de tiempo de costes de desarrollo y, en ocasiones, es la única vía para el desarrollo de terapias para enfermedades raras, bajo la forma de indicaciones *huérfanas*. En este sentido, a lo largo de 2025, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA recomendó un total de 89 extensiones de indicaciones terapéuticas, para un total de 77 medicamentos, de los que un 52 % correspondieron a medicamentos antineoplásicos e inmunomoduladores y un 22 % a antiinfecciosos para uso sistémico.

6. REFERENCIAS

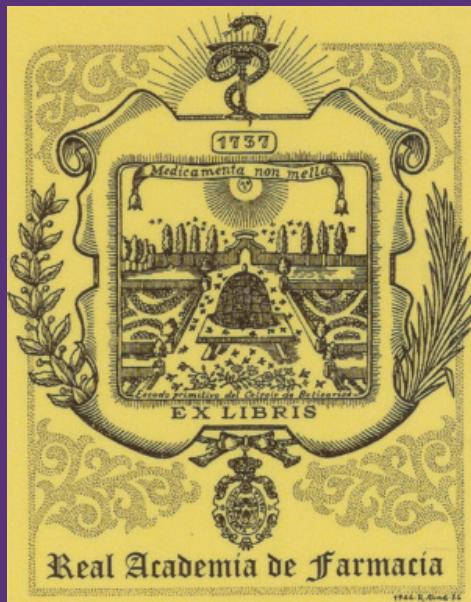
1. Zaragozá García F, Cuéllar Rodríguez S. Valoración de la innovación terapéutica: importancia y medida. En: "Innovación y Regulación en Biomedicina: obligados a entenderse"; Del Llano Señarís JE, ed. Fundación Gaspar Casal; Madrid (España). ISBN: 978-84-697-2531; pp. 237-272 (2017).
2. European Medicines Agency (EMA). <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
3. US Food & Drug Administration. <https://www.fda.gov/drugs>
4. European Commission (EC). Public Health - Union Register of medicinal products. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_index_inn.htm
5. Cuéllar Rodríguez S. La investigación clínica en España (2020-2024): tendencias y perspectivas. Panorama Actual Med. 2024; 48(479): 1338-1350. <https://www.farmaceuticos.com/pam/revision/la-investigacion-clinica-en-espana-2020-2024-tendencias-y-perspectivas/>
6. European Medicines Agency (EMA). Clinical Trials Information System (CTIS). <https://euclinicaltrials.eu/?lang=en>
7. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/>
8. Cuéllar Rodríguez S. Reposicionamiento terapéutico: importancia de las nuevas indicaciones terapéuticas autorizadas para antiguos medicamentos. An Real Acad Farm. 2024; 90(2): 239-256. <https://doi.org/10.53519/analesranf.2024.90.02.06>
9. European Medicines Agency (EMA). Extensions of marketing authorisations: questions and answers. (2025). <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation-variations-including-extensions-marketing-authorisations/extensions-marketing-authorisations-questions-answers>.
10. Cuéllar Rodríguez S. Medicamentos novedosos autorizados en octubre de 2025 en la UE y EE. UU. Panorama Actual Med. 2025; 49(488): 1267-1270. DOI:10.63105/49.488.8
11. Cuéllar Rodríguez S. Medicamentos novedosos autorizados en septiembre de 2025 en la UE y EE. UU. Panorama Actual Med. 2025; 49(487): 1126-1131. DOI:10.63105/49.487.7
12. Cuéllar Rodríguez S. Medicamentos novedosos autorizados en julio y agosto de 2025 en la UE y EE.UU. Panorama Actual Med. 2025; 49(486): 986-999. DOI:10.63105/49.486.8
13. Cuéllar Rodríguez S. Medicamentos novedosos autorizados en junio de 2025 en la UE y EE.UU. Panorama Actual Med. 2025; 49(485): 832-836. <https://www.farmaceuticos.com/pam/nuevos-medicamentos/medicamentos-en-la-union-europea-y-estados-unidos/medicamentos-novedosos-autorizados-en-junio-de-2025-en-la-ue-y-ee-uu/>
14. Cuéllar Rodríguez S. Fármacos novedosos autorizados recientemente por EMA y FDA (2º trimestre de 2025). An Real Acad Farm. 91(2): 227-242. <https://doi.org/10.53519/analesranf.2025.91.02.07>



15. Cuéllar Rodríguez S. Fármacos novedosos autorizados recientemente por EMA y FDA (1º trimestre de 2025). *An Real Acad Farm.* 2025; 91(1): 151-166.
<https://doi.org/10.53519/analesranf.2025.91.01.07>
16. Cuéllar Rodríguez S. Medicamentos novedosos autorizados recientemente por EMA y FDA (4º trimestre de 2024). *An Real Acad Farm.* 2024; 90 (4): 527-544.
<https://doi.org/10.53519/analesranf.2024.90.04.07>
17. Cuéllar Rodríguez S. Medicamentos novedosos autorizados recientemente por EMA y FDA (3º trimestre de 2024). *An R Acad Farm.* 2024; 90(3): 369-384.
[DOI:10.53519/analesranf.2024.90.03.06](#)
18. Cuéllar Rodríguez S. Medicamentos novedosos autorizados recientemente por ema y fda (2º trimestre de 2024). *An Real Acad Farm Año.* 2024; 90(2): 279-292.
<https://doi.org/10.53519/analesranf.2024.02.08>
19. Cuéllar Rodríguez S. Medicamentos novedosos autorizados recientemente por EMA y FDA (1º trimestre de 2024). *An Real Acad. Farm.* 2024; 90(1): 149-155.
<https://doi.org/10.53519/analesranf.2023.90.01.09>
20. Cuéllar Rodríguez S. Fármacos novedosos autorizados recientemente por la EMA y la FDA (4º trimestre de 2023). *An Real Acad Farm.* 2023; 89(4): 491-505.
[Doi:10.53519/analesranf.2023.89.04.09](#)
21. Cuéllar Rodríguez S. Fármacos novedosos autorizados recientemente por EMA y FDA (3º trimestre de 2023). *An Real Acad Farm.* 2023; 89(3): 395-406.
<https://doi.org/10.53519/analesranf.2023.89.03.11>
22. Cuéllar Rodríguez S. Fármacos novedosos autorizados recientemente por EMA y FDA (2º trimestre de 2023). *An Real Acad Farm.* 2023; 89(2): 225-237.
<https://doi.org/10.53519/analesranf.2023.89.21.10>
23. Cuéllar Rodríguez S. Fármacos novedosos autorizados recientemente por EMA y FDA (1º trimestre de 2023). *An Real Acad Farm.* 2023; 89(1):127-134.
<https://doi.org/10.53519/analesranf.2023.89.01.07>
24. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency (EMA). Teizeild. CHMP Opinion.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/teizeild>
25. Food & Drug Administration (FDA). Kygevvi. Highlights of prescribing information. (2025)
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfa_docs/label/2025/219792s000lbl.pdf
26. Food & Drug Administration (FDA). Redemph. Highlights of prescribing information. (2025)
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfa_docs/label/2025/219947s000lbl.pdf
27. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency (EMA). VacPertagen. CHMP Opinion. (2025).
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vacpertagen>
28. Food & Drug Administration (FDA). Hyrnuo. Highlights of prescribing information.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfa_docs/label/2025/219972s000lblCorrected.pdf
29. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency (EMA). Waskyra. CHMP opinion. (2025).
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/waskyra>
30. Food & Drug Administration (FDA). Komzifti. Highlights of prescribing information. (2015)
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfa_docs/label/2015/208019lbl.pdf
31. Food & Drug Administration (FDA). Voyxact. Highlights of prescribing information. (2025)
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfa_docs/label/2025/761434s000lbl.pdf
32. Food & Drug Administration (FDA). Avance. Highlights of prescribing information. (2025) <https://www.fda.gov/media/18997>
33. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Myqorzo. CHMP Opinion. (2025)
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/myqorzo>

34. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). mNexpike. CHMP Opinion. (2025) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mnexpike>
35. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Aumseqa. CHMP Opinion. (2025). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aumseqa>
36. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Anktiva. CHMP Opinion. (2025). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/anktiva>
37. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Exdensur. CHMP Opinion. (2025). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/exdensur>
38. Organización Nacional de Trasplantes. informe de Avance® Nervegraft para reparación de nervio periférico. Ministerio de Sanidad (España). (2023). https://www.ont.es/wp-content/uploads/2023/12/Informe-Axogen_Reparacion-Nervio-Periferico.pdf
39. Food & Drug Administration (FDA). FDA Approves Two Oral Therapies to Treat Gonorrhea. (2025) <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-two-oral-therapies-treat-gonorrhea>
40. Food & Drug Administration (FDA). FDA approves drug for type of abnormally fast heart rhythm. (2025) <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-drug-type-abnormally-fast-heart-rhythm>
41. Food & Drug Adminstration (FDA). Novel Drug Approvals for 2025. (2025) <https://www.fda.gov/drugs/novel-drug-approvals-fda/novel-drug-approvals-2025>
42. European Medicines Agency (EMA). New targets for clinical trials in Europe. (2025). <https://www.ema.europa.eu/en/news/news-targets-clinical-trials-europe>

Si desea citar nuestro artículo:
Descripción y valoración de la integración clínica de la innovación farmacoterapéutica en la Unión Europea y Estados Unidos durante 2025. Datos, claves y perspectivas
Santiago Cuéllar Rodríguez
An Real Acad. Farm (Internet).
An. Real Acad. Farm. Vol. 91. nº 4 (2025) · pp.431-468
DOI:<http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2025.91.04.10>



Real Academia de Farmacia

