

ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA DE ESPAÑA

VOLUMEN 92. NUMERO 1 (2026)
ENERO - MARZO
ACCESO ABIERTO



ANALES RANFE

REAL ACADEMIA
NACIONAL DE
FARMACIA DE ESPAÑA

REVISTA CIENTÍFICA

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



VOLUMEN 92. NÚMERO 1 (2026) · ENERO - MARZO



SUMARIO

FIGURAS DE LA CIENCIA

**FARMACÉUTICOS NATURALISTAS
EN EL MUSEO NACIONAL DE CIENCIAS NATURALES**
SORAYA PEÑA DE CAMUS SÁEZ

ARTÍCULOS

**IMPLEMENTACIÓN CLÍNICA DE BIOMARCADORES
FARMACOGENÓMICOS: EVIDENCIA
Y CONSIDERACIONES**
FRANCISCA MARÍA SANTANDREU JAUME

**PRODUCCIÓN INDUSTRIAL EN CONTINUO
DE COMPRIMIDOS MEDIANTE GRANULACIÓN
CON TORNILLOS CO-ROTATORIOS**
MANUEL CÓRDOBA DÍAZ Y DAMIÁN CÓRDOBA DÍAZ

**PUNTOS DE ATENCIÓN INTERNET DE LAS COSAS.
SALUD MÓVIL: PERSPECTIVAS FARMACÉUTICAS**
AGUSTÍN GARCÍA ASUERO

**DISEÑO DE ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR PURINÉRGICO
P2X7 Y SU VERSATILIDAD TERAPÉUTICA:
UNA VISIÓN DESDE LA UNIVERSIDAD**
CRISTÓBAL DE LOS RÍOS

**MOFS Y EL NOBEL DE QUÍMICA 2025:
ESTRUCTURA Y APLICACIONES FARMACÉUTICAS**
CELIA CASTILLO-BLAS Y FELIPE GÁNDARA



Revista editada por:

REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA ESPAÑA
 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

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

Consejo Asesor

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

ÍNDICE

| | |
|--|---|
| Implementación clínica de biomarcadores farmacogenómicos: evidencia y consideraciones7 | Francisca María Santandreu Jaume |
| Farmacéuticos naturalistas en el Museo Nacional de Ciencias Naturales33 | Soraya Peña De Camus Sáez |
| Producción industrial en continuo de comprimidos mediante granulación con tornillos co-rotatorios45 | Manuel Córdoba Díaz y Damián Córdoba Díaz |
| Puntos de atención Internet de las cosas. Salud móvil: perspectivas farmacéuticas65 | Agustín García Asuero |
| Diseño de antagonistas del receptor purinérgico P2x7 y su versatilidad terapéutica: una visión desde la Universidad81 | Cristóbal de los Ríos |
| MOFs y el Nobel de Química 2025: estructura y aplicaciones farmacéuticas95 | Celia Castillo-Blas y Felipe Gándara |



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Implementación clínica de biomarcadores farmacogenómicos: evidencia y consideraciones**Clinical implementation of pharmacogenomic biomarkers: Evidence and considerations**

Francisca María Santandreu Jaume

Investigadora independiente. Colegio Oficial de Farmacéuticos de las Islas Baleares.

e-mail: f.m.santandreu@gmail.com

Trabajo ganador del premio RANF en el Concurso Científico 2025

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

Disponible en internet el 31 de marzo de 2026

PALABRAS CLAVEMedicina de precisión
Farmacogenómica
Terapéutica
Reacciones adversas**RESUMEN**

La farmacogenómica forma parte de la llamada medicina de precisión. La integración de la farmacogenómica en la práctica clínica ofrece la posibilidad de seleccionar el tipo y la dosis del medicamento en función de la predisposición genética de cada persona con el fin de mejorar la efectividad y la seguridad del tratamiento. Actualmente, se pueden realizar análisis farmacogenéticos de ciertos biomarcadores que están respaldados por una evidencia clínica sólida. En hospitales se han establecido unidades multidisciplinares de farmacogenética que orientan a los facultativos sobre el uso más adecuado de determinados fármacos. Los informes farmacogenéticos, complementados con la monitorización terapéutica, permiten predecir mejor la respuesta farmacológica y optimizar el uso de ciertos medicamentos. Cabe señalar que toda prueba genética con fines diagnósticos o terapéuticos requiere de la interpretación de los resultados por parte de un profesional sanitario cualificado, por lo que la adquisición y la realización de estos análisis fuera de entornos clínicos y unidades especializadas podrían suponer un riesgo para el usuario.

KEYWORDSPrecision medicine
Pharmacogenomics
Therapeutics
Drug-related side effects and adverse reactions**ABSTRACT**

Pharmacogenomics is part of what is known as precision medicine. Incorporating pharmacogenomics into clinical practice offers the potential to tailor medication (in terms of type and dosage) according to the individual's genetic profile, thereby enhancing treatment effectiveness and safety. Currently, pharmacogenetic analyses of certain biomarkers are supported by robust clinical evidence. Multidisciplinary pharmacogenetic units have been established in hospitals to assist physicians in selecting

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



the most appropriate drug therapies. When combined with therapeutic monitoring, pharmacogenetic results enable clinicians to better predict a patient's response to medications and optimize their use accordingly. It is important to emphasize that any genetic analysis intended for diagnostic or therapeutic purposes must be interpreted by a qualified healthcare provider. Therefore, conducting such analyses outside of clinical settings or specialized units may pose risks to users.

1. INTRODUCCIÓN

Los genes, junto con los mecanismos que regulan su expresión y las posibles alteraciones que pueden sufrir, desempeñan un papel fundamental en la aparición y evolución de numerosas enfermedades. Estas alteraciones pueden manifestarse como trastornos monogénicos o mendelianos, desequilibrios cromosómicos, modificaciones epigenéticas u otros tipos de alteraciones complejas que afectan la expresión génica. El análisis genético, por su parte, tiene amplias aplicaciones en la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico de enfermedades, así como en el seguimiento de los pacientes y en la investigación científica y clínica (1).

Existen varios tipos de pruebas genéticas (PG), cada uno con una finalidad distinta (p. ej., cribado neonatal, pruebas de portadores, pruebas de diagnóstico prenatal, pruebas genéticas, pruebas genéticas predictivas y pruebas forenses) (2); entre ellas, la PG diagnóstica se utiliza para confirmar la enfermedad en un individuo sintomático; por otro lado, la PG predictiva identifica variaciones genéticas que aumentan el riesgo de una persona de desarrollar una enfermedad o afección clínica específica. La utilidad clínica de la PG depende de la evidencia obtenida sobre la contribución de la variante genética al diagnóstico, pronóstico o tratamiento de la enfermedad.

Cuando los rasgos y enfermedades son altamente heredables (es decir, rasgos y trastornos monogénicos determinados por una o pocas variantes), las pruebas genéticas serán precisas y muy predictivas. Por el contrario, cuando los rasgos y enfermedades solo están

parcialmente influenciados por factores genéticos y la heredabilidad es baja, la capacidad predictiva de las pruebas que consideran solo una variante genética nunca será muy precisa. Es decir, en el caso de rasgos y enfermedades complejas, tener una variante genética no implica desarrollar un fenotipo determinado (3).

El avance tanto de la genética clínica como del desarrollo tecnológico han permitido aplicar las técnicas genéticas en terapéutica, incluyendo la realización de estudios farmacogenéticos (identificación de la variabilidad de causa genética en la respuesta a fármacos); estudios de valor pronóstico de respuesta a terapias (como los perfiles genómicos o transcriptómicos o el análisis de la carga mutacional tumoral); las terapias enfocadas a diana molecular (fármacos dirigidos a alteraciones moleculares, también denominadas procesables o accionables) y, más recientemente, la terapia génica en humanos (basada en la edición génica) para tratar ciertas patologías.

Así, la información proporcionada por los estudios del genoma puede servir para predecir con mayor exactitud qué estrategias de prevención y tratamiento serán de mayor utilidad en grupos de personas específicos, lo que es un punto destacado en la medicina de precisión (4).

Las variaciones genéticas influyen en cómo los fármacos son procesados por el organismo y su análisis puede contribuir a incrementar la seguridad y la eficacia de los tratamientos. La variación génica entre individuos de una misma especie consiste en las pequeñas diferencias existentes en el ácido desoxirribonucleico (ADN) y contribuye a la evolución



biológica y a la adaptación al medio, pero también a diferentes patologías. Esta variación génica puede repercutir en el fenotipo. Los polimorfismos de nucleótido único (SNP), también llamados polimorfismos de un solo nucleótido o polimorfismos de nucleótido simple son el tipo de variación genética más común entre las personas. En promedio, ocurren una vez por cada 1000 nucleótidos, lo que significa que hay alrededor de 4 a 5 millones de SNP en el genoma de una persona. Para que una variante pueda ser clasificada como un SNP, se tiene que encontrar en al menos un 1% de la población. En este sentido, se han encontrado más de 600 millones de SNP en poblaciones alrededor del mundo.

Los genes que codifican transportadores o enzimas relacionadas con los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos pueden presentar variantes que pueden clasificarse en germinales (resultado de mutaciones que se transmiten a la descendencia) o somáticas (cuando se producen en células implicadas en el crecimiento de tejidos y órganos, y que no se transmiten a la descendencia). En términos generales, las variantes germinales ayudan a predecir la eficacia y la toxicidad de un fármaco mientras que las variantes somáticas se utilizan para optimizar la elección del tratamiento y mejorar la efectividad.

Idealmente, el análisis de biomarcadores farmacogenómicos debería realizarse de forma previa a iniciar el tratamiento, aunque a veces se ha utilizado a posteriori para poder ajustar la farmacoterapia en casos refractarios o en los que se han producido reacciones adversas graves no esperables inicialmente. Además del análisis e informe farmacogenético (para los fármacos en los que exista evidencia de una interacción fármaco-gen relevante), es necesario emitir un informe farmacoterapéutico considerando el resto de medicación que pueda ser necesaria para el tratamiento del paciente. En ese sentido, es importante tener en cuenta que el resultado clínico de un fármaco puede cambiar respecto a lo que es esperable en relación con el estudio del

genotipo debido a la interacción con otro fármaco. Por ello, hay que tener en cuenta también las interacciones farmacológicas, y prestar especial atención a aquellos fármacos que actúan como inductores o inhibidores de las enzimas que participan en los procesos de detoxificación hepática. En relación con esto se define como fenotipo al resultado de una interacción en la cual el fenotipo de un individuo cambia temporalmente respecto al esperado desde el genotipo debido a factores extrínsecos como otros fármacos, alimentos, factores ambientales, tabaquismo, etc.

A medida que avanza el campo de la genómica, las pruebas genéticas y genómicas son cada vez más comunes dentro y fuera del ámbito clínico. Las pruebas genéticas directas al consumidor (DTC) pueden definirse como cualquier prueba de ADN para un rasgo médico o no médico que se anuncia y vende directamente al público a través de Internet; la mayoría de estas pruebas genéticas no están reguladas, lo que significa que salen al mercado sin ningún análisis independiente para verificar las afirmaciones del vendedor. La insuficiencia de una reglamentación adecuada en el ámbito de las DTC, a nivel global, plantea desafíos adicionales y podría suponer una falta de protección para el usuario cuando estas pruebas se adquieren de forma directa sin la supervisión de un profesional sanitario que disponga de formación específica en genética clínica.

En ciertos casos es difícil distinguir una prueba de salud de una prueba de estilo de vida, lo que puede tener implicaciones importantes desde el punto de vista legal. Las pruebas genéticas y genómicas, al igual que otros tipos de pruebas diagnósticas, pueden evaluarse y regularse según los siguientes tres criterios (5):

- Validez analítica: Se refiere a la capacidad de la prueba para predecir la presencia o ausencia de un gen o cambio genético en particular; es decir, si la prueba puede detectar de manera consistente y precisa si una variante genética específica está pre-



sente o ausente.

- **Validez clínica:** Se refiere a la asociación de las variantes genéticas que se están analizando con la presencia, ausencia o riesgo de una enfermedad específica; es decir, si se ha demostrado de manera concluyente que tener una variante genética específica aumenta el riesgo o la probabilidad de tener una enfermedad o de desarrollar una enfermedad.
- **Utilidad clínica:** Se refiere a si la prueba puede proporcionar información sobre el diagnóstico, el tratamiento, el manejo o la prevención de una enfermedad que será útil para los pacientes y los profesionales; es decir, si el uso de la prueba mejorará los resultados en salud.

El conocimiento genómico y sus técnicas de estudio han transformado profundamente la medicina del siglo XXI, orientándola no solo al tratamiento de las enfermedades, sino a su prevención, diagnóstico precoz y su tratamiento. En cuanto al enfoque terapéutico, la personalización de la medicina engloba tanto estrategias farmacogenéticas como el uso de otras terapias novedosas que incluyen, por ejemplo, las terapias avanzadas (terapia génica, terapia celular, ingeniería de tejidos y medicamentos combinados de terapia avanzada), cuyo uso está revolucionando la forma de abordar el tratamiento de enfermedades. Estas innovaciones plantean desafíos para el sistema sanitario en términos de acceso, regulación y sostenibilidad (6). Hasta la fecha, la aplicación de las pruebas genéticas con fines diagnósticos, predictivos y terapéuticos en la asistencia sanitaria ha ido en aumento.

2. FARMACOGENÓMICA: CONCEPTO Y GENERALIDADES

A priori, puede ser difícil predecir quién se beneficiará de un medicamento, quién no responderá y quién experimentará reacciones adversas. Las variantes en los genes que afectan la respuesta del organismo a los medicamentos pueden explicar, al menos en parte,

las diferencias de respuesta al tratamiento y pueden ser utilizadas para predecir si un medicamento será efectivo para una persona en particular y qué dosis ayudará a prevenir reacciones adversas a medicamentos (RAMs).

La farmacogenética estudia el impacto de las variantes genéticas en la respuesta a los fármacos, mientras que la farmacogenómica amplía su alcance al estudiar las bases moleculares y genéticas de las personas, considerando tanto el ADN como el ácido ribonucleico (ARN), así como los productos de su expresión. Si bien es común que estos términos se empleen de forma indistinta, son conceptos diferentes. Así, la farmacogenética ofrece una herramienta de estratificación de la población, que permite elaborar estrategias preventivas y adaptar las estrategias terapéuticas en función de las características individuales de cada paciente (7).

Toda la información acerca de las variantes estudiadas se almacena en bases de datos de forma que puede consultarse la evidencia disponible sobre la funcionalidad de cada una de ellas. ClinPGx es una base de datos de acceso libre que recoge y anota toda la información en farmacogenética, como son publicaciones científicas, referencias a ensayos clínicos, información de las agencias reguladoras del medicamento, alelos, variantes, etc. (8).

Las agencias reguladoras recogen aquellos biomarcadores que se consideran suficientemente validados e incorporan su determinación, ya sea como recomendación u obligación en ficha técnica, para el uso en clínica de algunos medicamentos, contribuyendo a mejorar su seguridad y efectividad. Por ejemplo, en el caso de los antineoplásicos, desde 2020 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda el genotipado del gen *DPYD* (dihidropirimidina deshidrogenasa), previo a la prescripción de fluoropirimidinas, para identificar en el paciente la presencia de variantes de actividad reducida o nula, evitando así casos de toxicidad grave. Por otra parte, la identificación de



variantes del gen *TPMT* (tiopurina metiltransferasa) y *NUDT15* (hidrolasa Nudix tipo 15) que codifican para enzimas responsables del metabolismo de mercaptopurina o tioguanina, permite adaptar la dosis para reducir el riesgo de mielosupresión.

La evidencia que apoya la utilidad clínica de las pruebas farmacogenéticas se está acumulando. Por ejemplo, el gran ensayo multicéntrico europeo *PREemptive Pharmacogenomic testing for treating Adverse drug REactions* (PREPARE) demostró una reducción del 30% en las reacciones adversas con pruebas farmacogenéticas. Swen *et al.* (9) realizaron este estudio de implementación cruzado, aleatorizado por grupos, controlado, multicéntrico, abierto, de un panel farmacogenético de 12 genes en 18 hospitales, nueve centros de salud comunitarios y 28 farmacias comunitarias en siete países europeos (Austria, Grecia, Italia, Países Bajos, Eslovenia, España y Reino Unido). Los participantes fueron genotipados para 50 variantes de línea germinal en 12 genes; aquellos participantes con una variante accionable, es decir, un resultado de prueba de interacción fármaco-gen para el cual el *Dutch Pharmacogenetics Working Group* (DPWG) recomendó un cambio de tratamiento farmacológico fueron tratados de acuerdo con las recomendaciones del DPWG. Los pacientes del grupo control recibieron el tratamiento estándar. Se inscribió a 6944 pacientes y se les asignó para recibir tratamiento farmacológico guiado por genotipo o atención estándar. En los pacientes con un resultado de prueba de interacción fármaco-gen ($n = 1558$), se produjo una reacción adversa al medicamento clínicamente relevante en 152 (21,0%) de los 725 pacientes del grupo de estudio y en 231 (27,7%) de los 833 pacientes del grupo control, mientras que, para todos los pacientes, la incidencia fue de 628 (21,5%) de 2923 pacientes en el grupo de estudio y de 934 (28,6%) de 3270 pacientes en el grupo control. Por tanto, el tratamiento guiado por el genotipo mediante un panel farmacogenético de 12 genes

redujo significativamente la incidencia de reacciones adversas a medicamentos clínicamente relevantes y fue factible en diversas organizaciones y entornos del sistema sanitario europeo.

En relación con la implantación de las pruebas farmacogenéticas, los principales desafíos se encuentran en la adecuada formación de los profesionales sanitarios y la puesta en marcha de equipos multidisciplinares que garanticen una comunicación fluida entre los distintos especialistas, la interpretación adecuada del informe con resultados genéticos y la financiación de las pruebas genéticas. La incorporación de nuevas pruebas de laboratorio debe ir acompañada de una adecuada validez analítica, validez clínica, utilidad clínica y valoración de los aspectos éticos, legales y sociales.

El desarrollo de marcadores genómicos relacionados con la respuesta al tratamiento es uno de los escenarios más prometedores de la farmacogenómica. Algunos biomarcadores de este tipo ya han sido aprobados por las agencias reguladoras como biomarcadores validados que exigen cambio en la ficha técnica del medicamento. Algunos ejemplos son el gen que codifica para el receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*) o la expresión del gen *HER2* entre otros marcadores tumorales (10).

Como se ha comentado previamente, las pruebas farmacogenómicas tienen el potencial de identificar pacientes con variantes genéticas que los ponen en riesgo de reacciones adversas a medicamentos y podrían mejorar la seguridad de los medicamentos y reducir las hospitalizaciones. A este respecto un estudio realizado por Nunez-Torres *et al.* (11) que analizó 21 farmacogenes accionables en la población española reveló que el 98% de la población alberga al menos un alelo asociado a un cambio terapéutico y, por lo tanto, sería necesario un cambio terapéutico en una media de 3,31 de los 64 fármacos asociados.

3. RELEVANCIA DE LA VARIABILIDAD GENÉTICA EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Las variaciones individuales en la respuesta a fármacos son interacciones complejas, ya que diversos genes y el ambiente interactúan. Los factores que más influyen en la respuesta a los fármacos son la dosis administrada, la adherencia al tratamiento, la dieta, el consumo de alcohol y el tabaquismo; la propia enfermedad, particularmente enfermedades hepáticas y renales pueden afectar al metabolismo de los fármacos, al igual que las interacciones con otros fármacos.

En general, el fármaco se administra, se absorbe y distribuye hasta su lugar de acción donde interactúa con su sustrato (habitualmente receptores y enzimas), se metaboliza y luego se excreta. Existen variaciones genéticas en cada una de estas etapas. El resultado varía de unos individuos a otros dentro de una población y esto afecta en mayor o menor medida a todos los fármacos.

La investigación en farmacogenética ha dado lugar a un extenso conjunto de estas variantes que se consideran biomarcadores. A continuación, se describen algunos ejemplos de bio-

marcadores que inciden en la farmacocinética y la farmacodinámica. Las variantes farmacocinéticas, a su vez, pueden clasificarse según la funcionalidad para la que codifican, como variantes que codifican para alelos de función normal, disminuida, aumentada o sin función. La combinación de la funcionalidad de los alelos dará lugar a un fenotipo metabolizador (normal, intermedio, lento y ultrarrápido), que tendrá distintas consecuencias según la relación entre la función enzimática y la concentración de fármaco activo (con variantes anómalas se observan efectos opuestos según se trate de un fármaco activo o un profármaco) (12). Ver Figura 1.

3.1. Biomarcadores que inciden en la farmacocinética

Los genes involucrados en los procesos farmacocinéticos se clasifican generalmente en tres categorías (13):

- Reacciones de metabolización enzimática de fase I y II, responsables de los procesos de modificación de grupos funcionales y conjugación respectivamente (como pueden ser los genes de las familias CYP y UDP-glucuroniltransferasas).

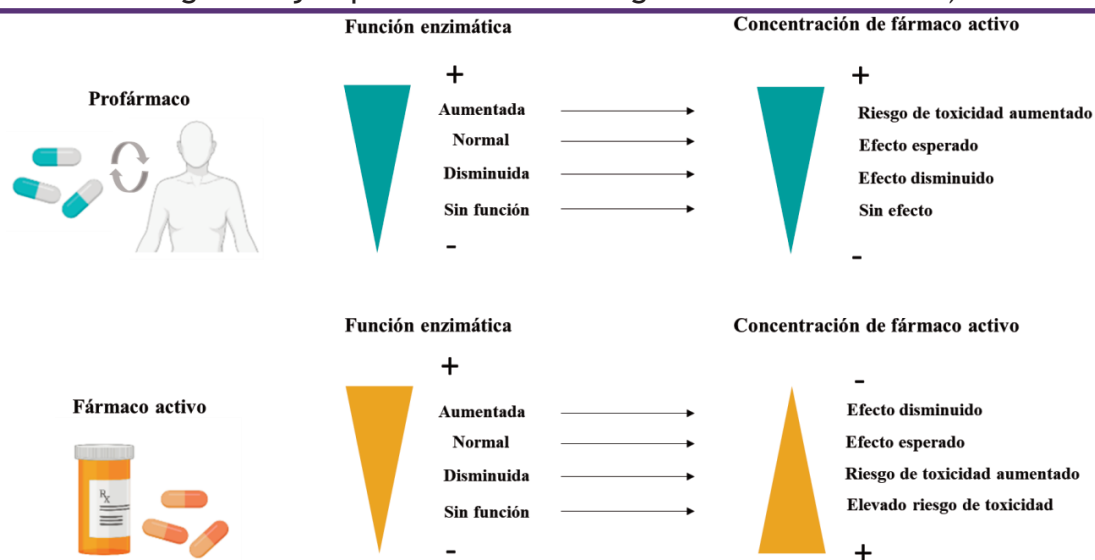


Figura 1. Variabilidad en la respuesta a fármacos. La variabilidad en la respuesta a fármacos puede estar condicionada por variantes genéticas en las enzimas encargadas de metabolizar fármacos o activar profármacos, lo cual influye en las concentraciones plasmáticas del principio activo. Adaptada de (12). Imagen creada con BioRender.com.



- Proteínas transportadoras, responsables de la absorción y excreción de fármacos dentro y fuera de la célula (como pueden ser la familia de los transportadores *ATP binding-cassette* y *SLCO1B1*, polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1).
- Modificadores y factores de transcripción que pueden alterar la expresión de los genes de los procesos farmacocinéticos o afectar a la bioquímica de las enzimas de los procesos farmacocinéticos como por ejemplo el citocromo P450 oxidoreductasa.

De las enzimas metabolizadoras de fármacos las más importantes son las integradas en la superfamilia del citocromo P450 que actúa en el metabolismo de aproximadamente el 25-30% de los fármacos (incluyendo la práctica totalidad de los antidepresivos, antipsicóticos, anticonvulsivantes y anticoagulantes).

CYP2D6

Los polimorfismos y haplotipos del *CYP2D6* varían considerablemente entre poblaciones humanas lo que podría explicar algunas diferencias poblacionales en la respuesta a fármacos metabolizados por esta enzima. Entre estos fármacos podemos destacar los: antiarrítmicos, antidepresivos, betabloqueantes, neurolépticos y otros como la codeína y tamoxifeno. Entre las primeras pruebas farmacogenéticas aprobadas en los Estados Unidos (EE.UU.) para su uso en el entorno clínico cabe mencionar el análisis del *CYP2D6*.

CYP2C19

Son sustratos de estas enzimas los fármacos anticonvulsivantes como la fenitoína; los inhibidores de la bomba de protones como el omeprazol; los anticoagulantes; benzodiazepinas como el diazepam; barbituratos; antidepresivos como el citalopram.

CYP3A5

La familia 3A del complejo de los citocromos P450 está implicada en el metabolismo de un gran porcentaje de fármacos, entre ellos el prasugrel. Cataliza reacciones de oxidación, peroxidación y reducción.

N-acetiltransferasa tipo 2 (NAT2)

La acetilación es una de las rutas metabólicas más activas en la degradación de xenobióticos. Varios alelos del gen *NAT2* se traducen en una enzima de baja actividad, dividiendo a la población en acetiladores rápidos y lentos de fármacos como isoniacida, hidralazina, dapsona, sulfamidas, dipirona y cafeína. En africanos subsaharianos y población caucásica de Europa y Norte América hay alrededor de 70% de acetiladores lentos, mientras en las poblaciones asiáticas solo entre 10% y 30%. Las poblaciones americanas aparecen en un lugar intermedio entre europeo/africanos y asiáticos con 60% de acetiladores lentos. Aunque no se han establecido de forma concluyente las consecuencias clínicas del fenotipo acetilador en el metabolismo de fármacos, sí se ha asociado el fenotipo acetilador lento con mayor riesgo de neuropatía por isoniacida, de síndrome lúpico inducido por hidralazina y de reacciones tóxicas provocadas por sulfamidas entre otras.

Metiltransferasas

La tiopurina metiltransferasa es una enzima genéticamente polimórfica, cataliza la metilación de los fármacos del grupo de las tiopurinas (azatioprina, mercaptopurina y tioguanina). La actividad de TPMT varía entre diferentes grupos poblacionales, y la farmacogenética de la TPMT representa uno de los mejores ejemplos del potencial de implicaciones clínicas del polimorfismo genético de una enzima metabolizadora de fármacos.

3.2. Biomarcadores que inciden en la farmacodinámica

La información sobre los factores genéticos que afectan el metabolismo y el transporte de fármacos excede en mucho la de los factores que inciden sobre la respuesta. La identificación de los genes y los polimorfismos implicados en los fenotipos de respuesta a fármacos es una labor más ardua, pues la búsqueda con frecuencia debe incluir no solo las dianas del



fármaco y las que están implicadas en los eventos posreceptor, sino otras vías relacionadas. Algunos de este tipo de biomarcadores se están encontrando mediante estudios de asociación con SNPs que cubren todo el genoma. Un ejemplo es la Vitamina K epóxido reductasa (VKOR). La warfarina inhibe esta enzima, codificada por el gen *VKORC1*, y de esa forma impide la activación de los factores de la coagulación II, VII, IX y X, que dependen de la vitamina K reducida. En las dosis efectivas individuales de warfarina inciden factores genéticos relacionados con los polimorfismos, tanto del gen *VKORC1* como del gen que codifica la enzima CYP2C9.

Además, las variantes en el complejo mayor de histocompatibilidad explican algunas diferencias de reacciones de hipersensibilidad a fármacos.

4. TRASLACIÓN DE LA FARMACOGENÉTICA A LA PRÁCTICA CLÍNICA

En la era de la medicina de precisión, la farmacogenética tiene un potencial sustancial para abordar la variabilidad interindividual en las respuestas a los medicamentos.

La farmacogenética se está aplicando en hospitales para optimizar el tratamiento farmacológico en las enfermedades autoinmunes, en trasplantes de órgano sólido, infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), tumores sólidos y hematológicos, enfermedades cardiovasculares y enfermedades psiquiátricas. Además de haber contribuido a los avances en el tratamiento personalizado en las áreas de oncología, psiquiatría, neurología, cardiología y medicina interna, es previsible que se extienda al resto de áreas conforme avance el conocimiento científico a partir de los numerosos estudios que se están desarrollando en todo el mundo.

En la actualidad, no existe un marco regulatorio que imponga una homogeneidad para las pruebas farmacogenéticas y parece obvio que un marco legal adecuado podría favorecer la implementación clínica de la farmacogené-

tica. En cualquier caso, los grupos científicos han sido más ágiles al respecto que las agencias reguladoras. Así cabe destacar, las guías de *Pharmacogenomics Knowledge Base* (PharmGKB, actualmente integradas en ClinPGx) que han facilitado la organización y el acceso a la información científica disponible en farmacogenética y se han establecido consorcios para coordinar la investigación y la traslación a la práctica clínica.

La farmacogenética es un campo en continuo crecimiento y es una realidad solo para un número reducido de fármacos. Se conocen centenares de biomarcadores que posiblemente influyan en la respuesta a fármacos, sin embargo, no todos disponen de la suficiente evidencia y, por tanto, se siguen realizando estudios para su validación.

Además, hay que tener en cuenta que no todos los biomarcadores validados se consideran obligatorios, y que existen diferencias en los biomarcadores aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y otras agencias reguladoras como la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA).

Incluso en aquellos casos en los que el uso clínico es obligado o altamente recomendable, la implantación no es completa en todos los centros clínicos.

Las pruebas farmacogenéticas se han incorporado en algunos entornos de práctica clínica, en la mayoría de los países, la implementación sigue estando limitada a varias combinaciones de genes y fármacos (14). En este sentido cabe destacar que existe un consenso general entre los miembros del Grupo de Trabajo de Implementación de la Red Global de Investigación en Farmacogenómica que la información genética, al igual que la función renal o la consideración de las interacciones medicamentosas, puede servir para optimizar la terapia de forma individualizada y, de manera similar a la función renal o la consideración de las interacciones medicamento-medamento, no requiere evidencia de ensayos clínicos de su utilidad antes de la



implementación, en particular cuando los resultados de las pruebas genéticas ya están disponibles (15).

Una de las claves de la traslación a la clínica ha sido la mejoría notable de la tecnología de análisis y la disminución de su coste. El hecho de que se disponga en la actualidad de mayores conocimientos unido al avance tecnológico permite poder efectuar este tipo de pruebas con fiabilidad, alta sensibilidad y especificidad, lo que es fundamental para realizar un

análisis poco costoso en un período de tiempo tal que no supone un retraso excesivo para el inicio del tratamiento. Los factores generales a considerar en las prácticas de implementación se describen en la **Tabla 1**.

Existen diferentes barreras y oportunidades para la implementación generalizada de las pruebas farmacogenéticas en la práctica clínica. Entre las barreras cabe señalar los costes, desafíos técnicos en el genotipado y la falta de formación especializada de los profe-

Tabla 1. Factores que influyen en la implementación de la farmacogenética en la práctica clínica. Tabla adaptada de (15).

| Factor | Características |
|-----------------------------|--|
| Gestión del programa | Coordinación del programa (por ejemplo, departamento de medicina de precisión, departamento de patología, farmacia y terapéutica) y el personal involucrado en el programa. Personal y financiación de los puestos de trabajo. |
| Pruebas farmacogenéticas | Entorno del paciente en el que se ofrece la prueba (p. ej. hospitalización, consulta externa), el entorno de la prueba (p. ej. interna, externa), el tipo de prueba (p. ej. monogénica, multigénica), la metodología de la prueba y los genes analizados y registro de las pruebas realizadas. |
| Enfoque de las pruebas | Finalidad totalmente preventiva, basadas en la respuesta a la medicación o con finalidad diagnóstica. |
| Población diana | Selección de pacientes. |
| Datos genéticos | Integración de registros médicos electrónicos, la ubicación y la estructura de los datos genéticos, así como describir el soporte de decisiones clínicas disponible. |
| Flujos de trabajo | Identificar las especialidades médicas que solicitan las pruebas, servicios clínicos disponibles relacionados con la implementación de la farmacogenética. |
| Financiación | Modelos de pago de la atención médica. |
| Cuestiones legales y éticas | Caracterizar las prácticas relacionadas con el consentimiento informado del paciente y los biobancos. |
| Formación | Métodos, el calendario y el público objetivo de las iniciativas educativas. |
| Laboratorios | Los laboratorios que realizan las pruebas farmacogenéticas deben estar acreditados y tener programas internos de gestión de la calidad. Sus bases de datos para las pruebas farmacogenéticas se deben ir actualizando periódicamente. |



sionales, además de los escasos estudios sobre cómo integrar con éxito las pruebas en los flujos de trabajo clínicos y la escasez de datos sobre los resultados de la implementación farmacogenética en la práctica clínica. En este sentido, existen grupos de trabajo internacionales como el Grupo de Trabajo de Implementación de la Red Global de Investigación en Farmacogenómica que buscan involucrar a instituciones de todo el mundo con el fin de implementar las pruebas farmacogenéticas en la práctica clínica y difundir colectivamente datos sobre estrategias de implementación, métricas y resultados relacionados con la salud mediante el uso de la farmacoterapia guiada por el genotipo (15). Entre las oportunidades, cabe señalar el impacto transformador de la inteligencia artificial, mediante los algoritmos de aprendizaje automático y aprendizaje profundo, para abordar la complejidad de datos genómicos que implica la medicina personalizada (16).

Cabe señalar además que los países tienen diferentes umbrales de relación coste-efectividad, diferentes modelos de pago para los servicios de salud, diferentes costes para medicamentos y servicios, y diferentes frecuencias de las variantes farmacogenéticas según la etnia. Por lo tanto, la relación coste-efectividad en un país puede no traducirse directamente en relación coste-efectividad en otro.

Entre los estudios realizados, se puede mencionar un análisis sobre el coste-efectividad de las pruebas farmacogenéticas de forma previa a la prescripción siguiendo las directrices del Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica. Así, una revisión sistemática con estudios de alta calidad indicó una relación favorable coste-efectividad de las pruebas farmacogenéticas; si bien existen datos limitados sobre la relación coste-efectividad de las pruebas preventivas y multigénicas en los diferentes estados de la enfermedad (17).

De forma similar, en una revisión sistemática previa elaborada por Plöthner *et al.* (18), se analizó la relación coste-efectividad y coste-

utilidad de pruebas farmacogenéticas. En la mayoría de los estudios incluidos, se informó que un tratamiento guiado por pruebas farmacogenéticas era coste-efectivo o conduciría a ahorros de costes. Los autores señalan que la relación coste-efectividad depende de varios factores, incluyendo la sensibilidad y especificidad de los procedimientos analíticos, la prevalencia de biomarcadores, los costes de las pruebas, la prevalencia de RAMs, la tasa de respuesta de la terapia, entre otras. También encontraron diferencias en la relación coste-efectividad incluso dentro de las mismas indicaciones.

Hay que considerar que los potenciales beneficios de las pruebas farmacogenéticas solo se pueden lograr si los facultativos realizan los cambios de medicación impulsados por los resultados de las pruebas farmacogenéticas. Así, estudios que han examinado la evidencia sobre el impacto de las pruebas farmacogenéticas en los cambios de medicación muestran que los cambios de medicación ocurrieron significativamente con mayor frecuencia en el tratamiento guiado por genotipo que en el tratamiento habitual. Además, los estudios también subrayan que hay que tener en cuenta como las perspectivas de los pacientes influyen en la adherencia a la farmacoterapia y en cómo toman sus medicamentos, en consecuencia, también es necesario investigar la actitud de los pacientes en relación con los tratamientos instaurados en base a pruebas farmacogenéticas (19).

Adaptar el tratamiento al genotipo del paciente ha demostrado ser eficaz para diversos pares fármaco-gen, reduciendo los eventos adversos y aumentando la eficacia. Sin embargo, existen diferencias significativas entre las recomendaciones de los Consorcios Farmacogenéticos y los posicionamientos de sociedades científicas relevantes. Existen diversas guías y recomendaciones disponibles de los principales Consorcios de Farmacogenética como el *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC), DPWG, *Réseau national de*



pharmacogénétique y Red Canadiense de Farmacogenómica para la Seguridad de los Medicamentos sobre cómo aplicar los resultados farmacogenéticos para optimizar la farmacoterapia. Actualmente los expertos en Europa demandan alcanzar un consenso más amplio y que se emitan recomendaciones oficiales sobre cómo ajustar el tratamiento según el perfil genético del paciente, a poder ser desde los órganos de decisión y regulatorios como la EMA.

Por ejemplo, en el marco del cuidado de pacientes diagnosticados con cáncer para guiar la terapia con fluoropirimidinas e irinotecán, la implementación de *DPYD* y *UGT1A1* (uridina difosfato glucuronosiltransferasa 1A1) es una estrategia para mitigar las toxicidades inducidas por fármacos. Y si bien la EMA recomienda realizar pruebas para la deficiencia de *DPYD* antes de iniciar la terapia con fluoropirimidinas, la *National Comprehensive Cancer Network* no lo hace.

Organizaciones profesionales como el CPIC, DPWG y la Red Canadiense de Farmacogenómica para la Seguridad de los Medicamentos sintetizan los datos disponibles para producir pautas basadas en la evidencia diseñadas para que los médicos traduzcan los resultados de las pruebas genéticas en decisiones de prescripción. A mediados de 2024, el CPIC publicó 26 directrices, cada una centrada en un fármaco o clase de fármaco único para el que se ha demostrado una interacción farmacogenética significativa. Otras organizaciones como *Standardizing Laboratory Practices in Pharmacogenomics* y la Asociación de Patología Molecular Americana, trabajan para armonizar los estándares, prácticas y recursos de las pruebas farmacogenéticas (15).

Las directrices CPIC para clopidogrel y tiopurinas fueron las primeras en publicarse, lo que refleja el alto grado de evidencia que respalda el uso guiado por genotipo de estos medicamentos y, por lo tanto, no es sorprendente que se encuentren entre los ejemplos más co-

munes de implementación farmacogenética.

También se han publicado documentos de posicionamiento conjunto, entre ellos, se puede destacar las recomendaciones de genotipado de *TPMT* y *NUDT15* de la Asociación de Patología Molecular Americana, el CPIC, el Colegio de Patólogos Estadounidenses, el DPWG de la Real Asociación de Farmacéuticos Holandeses, la Sociedad Europea de Farmacogenómica y Terapia Personalizada y PharmGKB (20).

La implementación de la farmacogenética en la práctica clínica se ha desarrollado fundamentalmente en hospitales públicos y privados. En los hospitales se han constituido comités multidisciplinares que se reúnen de forma periódica y en la mayoría de ellos se requiere una estrecha coordinación entre diversos servicios entre los cuales cabe mencionar farmacia hospitalaria y análisis clínicos. La aplicación de pruebas farmacogenéticas a pacientes ambulatorios en la farmacia comunitaria y centros de salud se ha descrito fundamentalmente dentro del ámbito de la investigación (9, 21).

De acuerdo con una encuesta realizada por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria en 2024, más de la mitad de los hospitales españoles realizan actividades de farmacogenética, con avances en la implementación del Catálogo Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud (SNS) de Farmacogenómica. En el 60% de los hospitales los especialistas en farmacia hospitalaria realizan la recomendación farmacoterapéutica tras la determinación genética. De esta encuesta se deriva también que, en relación con la farmacogenética, la farmacia hospitalaria participa en actividades de investigación, formación, protocolización y selección de medicamentos en comités de tumor molecular o desarrollo de alertas en sistemas de información clínica. Esto puede atribuirse, en parte, a que el servicio de farmacia de un hospital constituye el punto de unión entre los diferentes servicios clínicos para la realización de las recomendaciones farmaco-



terapéuticas que permiten la personalización del tratamiento basado en pruebas genéticas y, además, dispone de los conocimientos en cinética logrando de esta forma una integración de las herramientas disponibles para la individualización de los tratamientos (22).

En los hospitales españoles, la determinación genética se lleva a cabo mayoritariamente en los servicios de genética o el servicio de análisis clínicos y en menor medida, la realiza un laboratorio externo. La mayoría de los informes son emitidos por servicios de genética o análisis clínicos, y las recomendaciones farmacoterapéuticas son principalmente realizadas por farmacéuticos hospitalarios, si bien en ocasiones, las realiza el médico responsable del paciente, biólogo genetista o farmacólogo clínico.

La colaboración interdisciplinaria y la formación continua son elementos esenciales para superar los retos actuales y consolidar unidades funcionales de farmacogenética para que se desarrolle la farmacogenética como un estándar asistencial en los servicios de salud y avanzar hacia un modelo de medicina más precisa y efectiva.

Para comprender mejor el panorama global de la implementación de programas de farmacogenética y las estrategias exitosas para integrar la genotipificación en la atención al paciente, el Grupo de Trabajo de Implementación de la Red Global de Investigación en Farmacogenómica (15) realizó, a principios de 2024, una encuesta entre sus miembros, un total de 54 instituciones; el objetivo era evaluar las características institucionales, las implementaciones farmacogenéticas en ese momento y las que se estaban planificando. De las 39 instituciones que respondieron a la encuesta, el 79% era de los EE. UU. mientras que el resto eran de otros países. Entre los resultados obtenidos, el 90% de las instituciones que respondieron habían implementado clínicamente pruebas farmacogenéticas. La estrategia de implementación inicial informada en cada sitio ilustró un cambio de pruebas de un

solo gen a pruebas de múltiples genes en los últimos años. Los diferentes pares gen-fármaco más implementados fueron: *CYP2C19*-clopidogrel, *TPMT/NUDT15*-tiopurinas, *CYP2C19/CYP2D6*-antidepresivos, *CYP2D6*-opioides, *CYP2C19*-voriconazol y *CYP3A5*-tacrolimus. Los medicamentos antipsicóticos *CYP2D6* más comunes implementados fueron aripiprazol, brexpiprazol, haloperidol y risperidona. Entre la asociación del *CYP2D6* y los inhibidores de la recaptación de serotonina el más implementado fue venlafaxina. Casi todos los sitios (el 92%) informaron haber usado las pautas del CPIC para informar qué pares gen-fármaco incluir para la implementación; el 79% usó la guía de la FDA, el 68% usó la guía de la Asociación de Patología Molecular Americana, el 58% usó las pautas del DPWG y el 13% usó las pautas de práctica clínica de las sociedades médicas.

Carter *et al.* (23) realizaron un análisis sobre la implementación de la farmacogenómica en el contexto del Servicio Nacional de Salud de Inglaterra (NHS) identificando los posibles desafíos y sugiriendo recomendaciones específicas sobre el sistema de notificaciones electrónicas en relación con información farmacogenómica en el ámbito clínico que puede facilitar el proceso de prescripción y dispensación del medicamento. Entre los desafíos detectados en el NHS, extrapolables a otros sistemas de salud financiados con fondos públicos, se encuentran: precaución en el uso de alertas para evitar la fatiga; establecer análisis iterativos; necesidad de gobernanza del sistema, con supervisión y responsabilidad clínica; educación y formación continuada para profesionales y pacientes e identificar las consideraciones específicas para cada paciente.

La colaboración entre centros que han implementado con éxito el mismo par gen-fármaco y grupos de trabajo internacionales permitirá compartir datos para crear una población de pacientes lo suficientemente amplia para examinar los resultados de la implementación farmacogenética. Además,



abrirá vías de colaboración, en particular para abordar poblaciones subrepresentadas, alelos raros y resultados poco frecuentes que requieran cohortes grandes (15).

5. DETERMINACIONES FARMACOGENÉTICAS, INTERPRETACIÓN Y REQUISITOS DE CALIDAD

Las consideraciones a tener en cuenta sobre las pruebas farmacogenéticas clínicas se exponen a continuación. Las pruebas farmacogenéticas clínicas son particularmente valiosas cuando están respaldadas por evidencia cien-

tífica sólida y relevancia clínica demostrada, y cuando los resultados pueden guiar la selección de medicamentos alternativos o ajustes de dosis (24). La presencia de guías estandarizadas mejora aún más su usabilidad como herramienta clínica. En la **Tabla 2** se pueden consultar algunas asociaciones gen-fármaco clínicamente relevantes.

Las pruebas farmacogenéticas se pueden realizar de forma retrospectiva para identificar predisposiciones genéticas en pacientes que han mostrado reacciones adversas a los tratamientos farmacológicos convencionales o de

Tabla 2. Asociaciones gen-fármaco clínicamente relevantes. Tabla adaptada de (24).

| Gen | Fármacos | Variantes determinadas |
|---------|--|---|
| CYP2C19 | Clopidogrel, voriconazol, omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, antidepresivos tricíclicos (imipramina, clomipramina, nortriptilina), citalopram, escitalopram, paroxetina, sertralina. | rs4244285 (*2) rs4986893 (*3) rs12248560 (*17) |
| CYP2C9 | Siponimod, fenitoína, estatinas, piroxicam, warfarina, acenocumarol. | rs1799853 (*2) rs1057910 (*3) |
| CYP2D6 | Codeína, tramadol, tamoxifeno, antidepresivos tricíclicos, paroxetina, risperidona, aripiprazol, haloperidol, metoprolol, propafenona, flecainida, atomoxetina, pimozida. | rs769258 (*35) rs1065852 (*4, *10) rs28371706 (*17) rs1058164 (*2, *4, *10, *17, *29, *35, *39, *41) rs5030655 (*6) rs3892097 (*4) rs35742686 (*3) rs5030656/ rs869035800 (*9) rs16947 (*2, *17, *29, *35, *41) rs5030867 (*7) rs28371725 (*41) rs59421388 (*29) rs1135840 (*2, *4, *10, *17, *29, *35, *39, *41) CNV E9 |
| CYP3A5 | Tacrolimus. | rs776746 (*3) |
| DPYD | Fluoropirimidinas | rs3918290 (*2 A) rs67376798 rs55886062 (*13) rs75017182 (HapB3) rs115232898 (c.557A>G) |
| HLA-B | Abacavir, alopurinol, oxcarbazepina, fenitoína, lamotrigina. | *5701 |
| IL 28B | Peginterferon α-2a, ribavirina. | rs12979860 |
| NUDT15 | Tiopurinas (azatioprina, 6-mercaptopurina, tioguanina). | rs116855232 (*3) |
| OPRM1 | Opioides. | rs1799971 |
| TPMT | Tiopurinas (azatioprina, 6-mercaptopurina, tioguanina). | rs1800462 (*2) rs1800460 rs1142345 |
| UGT1A1 | Irinotecán | rs3064744 (*28) rs887829 (*80) |



forma prospectiva para predecir las respuestas terapéuticas y los efectos secundarios antes de iniciar el tratamiento, lo que permite una dosificación segura y eficaz.

Los resultados de las pruebas de laboratorio clínico deben ser apropiados, precisos y confiables. Sin embargo, varios factores, que van desde errores sistemáticos o aleatorios hasta errores administrativos en el genotipado o la interpretación, pueden comprometer la calidad de los resultados, lo que puede poner en riesgo a los pacientes. Por lo tanto, la gestión de riesgos es esencial en cada etapa. Los genotipos son inherentes y permanecen inalterados a lo largo de la vida. Por ello, un error en las pruebas puede llevar a una mala interpretación de los resultados de por vida. Además, la interpretación incorrecta y los ajustes de dosis pueden aumentar los riesgos de toxicidad y fracaso del tratamiento. Como consecuencia, los laboratorios clínicos deben implementar planes de mejora de la calidad para mitigar los riesgos potenciales y garantizar la aplicación segura y eficaz de las pruebas farmacogenéticas en la práctica clínica.

Según la actualización de las guías de Farmacogenética de la Sociedad Coreana de Medicina de Laboratorio se exponen a continuación los requisitos de las pruebas farmacogenéticas clínicas (14):

- El grado de correlación entre las variantes genéticas y los resultados de la respuesta a los fármacos (poder predictivo de la respuesta a fármacos) debe estar bien establecido.
 - Debe haber evidencia clara y suficiente que respalde la utilidad clínica de las pruebas farmacogenéticas, como estudios a gran escala, ensayos controlados aleatorizados y metaanálisis.
 - Debe haber directrices claras y estandarizadas sobre cómo utilizar la información farmacogenómica para seleccionar los fármacos y ajustar las dosis.
 - Debe disponerse de información sobre los tipos y la distribución de alelos y genotipos en los diferentes grupos étnicos o raciales.
- Se debe tener en cuenta también la viabilidad técnica y la capacidad analítica de los métodos de ensayo, así como la facilidad de uso, el rendimiento analítico esperado y el coste de las pruebas.
 - Necesidad de proporcionar una interpretación exhaustiva de los resultados respaldada por el conocimiento y la experiencia adecuados en diversos campos, como la medicina, la farmacología clínica, la genética clínica y el laboratorio clínico.
 - El tiempo necesario para obtener los resultados de las pruebas debe ajustarse a las indicaciones clínicas y a los requisitos del entorno sanitario.
 - La utilidad clínica de la prueba debe justificar su coste, con un equilibrio favorable entre los gastos de la prueba y los beneficios obtenidos.

Además, al interpretar los resultados del genotipado, es esencial tener en cuenta factores como la edad, el peso, el estado de la enfermedad, el historial detallado de medicación y los fármacos coadministrados, los hallazgos de otras pruebas, las concentraciones de fármacos o metabolitos, las respuestas clínicas y los efectos secundarios. Este enfoque integral ayuda a determinar el fármaco y la dosis más adecuados para cada paciente.

El informe de la prueba debe diseñarse cuidadosamente para comunicar eficazmente los resultados de la prueba farmacogenética a los médicos. El informe debe explicar claramente los resultados y minimizar el uso de jerga especializada o técnica para facilitar una comunicación fluida entre los especialistas de laboratorio y los clínicos. El informe final debe incluir un resumen de la interpretación de los resultados de la prueba, junto con un análisis basado en el contexto que considere la información clínica proporcionada por el médico solicitante. Este enfoque garantiza que el informe sea clínicamente relevante y fácilmente comprensible, lo que ayuda a guiar las decisiones de tratamiento adecuadas.

El esquema del proceso clínico se representa en la **Figura 2**. El proceso específico de

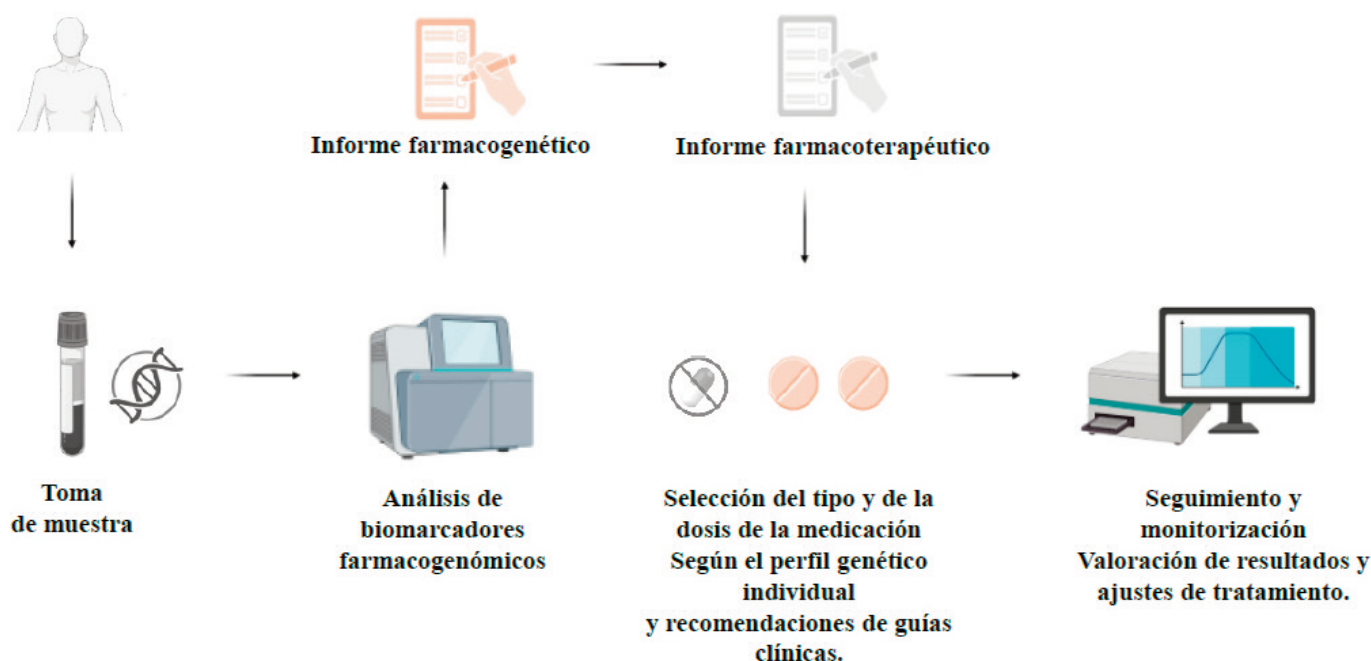


Figura 2. Esquema de la dosificación individualizada de fármacos guiada por biomarcadores farmacogenómicos y posterior monitorización terapéutica. Elaboración propia. Imagen creada con BioRender.com

interpretación de pruebas farmacogenéticas implica cuatro pasos consecutivos que son la detección de variantes mediante el uso de métodos de diagnóstico molecular; la caracterización del genotipo (identificación de diplotipos a partir de variantes, por ejemplo *1/*2 y *2/*3); la vinculación de los fenotipos a partir de genotipos (por ejemplo, metabolizador normal o metabolizador lento) y finalmente la emisión del informe con las recomendaciones basadas en las guías clínicas (por ejemplo, utilizar una dosis de inicio el doble de la habitual).

Las indicaciones clínicas de las pruebas farmacogenéticas son (14):

- Variabilidad interindividual significativa en la respuesta a los fármacos.
- Rango terapéutico estrecho.
- Posibilidad de efectos adversos graves.
- Desarrollo de resistencia al tratamiento.
- Necesidad de tratamiento a largo plazo.
- Alto coste de la medicación.

Cuando se solicita al laboratorio un genotipado, el facultativo debe orientar sobre qué fármacos concretos requiere el estudio para

que el laboratorio pueda emitir un informe con un contenido de mayor valor para el clínico.

Los resultados de laboratorio no pueden entregarse de forma inmediata, dependerá de la técnica, un kit comercial basado en la reacción en cadena de la polimerasa permite al laboratorio proporcionar resultados en unos pocos días mientras que otras técnicas como la secuenciación de Sanger alargan el tiempo de entrega el cual puede superar la semana. Por ello, es importante que se establezcan los circuitos y una buena coordinación interna en el hospital para que siempre que sea posible se disponga del informe farmacogenético antes de empezar el tratamiento y así establecer la dosis de inicio, por ejemplo, en los pacientes trasplantados que vayan a ser tratados con tacrolimus. Uno de los factores limitantes es el tiempo necesario para realizar las determinaciones especialmente en situaciones que puedan suponer emergencia vital (25).

Los resultados de las pruebas farmacogenéticas pueden ayudar al facultativo a reducir la incertidumbre ante casos de alto riesgo de



efectos adversos o en los que hay riesgo de fracaso terapéutico. Ante los casos refractarios al tratamiento y en los que se presente toxicidad asociada a la medicación, sigue siendo imprescindible monitorizar los niveles plasmáticos del fármaco y sus metabolitos. Los resultados de la farmacocinética y farmacogenética deben ser complementarios.

Los analistas clínicos deben avisar al facultativo si la variación genética afecta a una vía que implica la metabolización de diversos fármacos, y de la necesidad de estudiar otros biomarcadores que puedan estar implicados en la cinética, transporte o acción del fármaco. En los informes emitidos es fundamental indicar en qué criterio se basa el estudio del biomarcador y utilizar siempre métodos validados.

Cabe remarcar que los resultados obtenidos de los biomarcadores analizados proporcionan una información predictiva que procede exclusivamente de información genética, la respuesta a los fármacos se ve afectada por otros factores como edad, sexo, peso, tratamientos concomitantes, enfermedades, entre otros. Por tanto, las decisiones sobre el tratamiento (modificación de dosis o cambio por un fármaco alternativo) se realizarán a criterio del médico responsable que siempre realizará una evaluación completa del paciente, considerando todos los factores que puedan influir y no solo los genéticos.

El análisis de variantes germinales le sirve al paciente para toda la vida. Sin embargo, la interpretación puede cambiar durante el curso del seguimiento al paciente, por ejemplo, por aparición de nuevas condiciones patológicas como insuficiencia renal o hepática que pueda influir en la estrategia terapéutica a seguir.

En los hospitales el reto actual es el desarrollo de circuitos y uso de sistemas y plataformas apropiadas, es necesaria la adecuada integración de la información farmacogenómica en la historia clínica electrónica para el apoyo a la toma de decisiones clínicas. La colaboración multidisciplinar entre los diferentes profesionales (analistas clínicos, farmacia hospitala-

ria, facultativos) es imprescindible para lograr los objetivos terapéuticos y la correcta interpretación del informe genético y del informe farmacoterapéutico.

6. RECURSOS ELECTRÓNICOS DE FARMACOGENÓMICA ENFOCADOS A LA PRÁCTICA CLÍNICA

Las guías son necesarias para la interpretación de las pruebas farmacogenómicas de laboratorio y así ayudar al facultativo en la toma de decisiones clínicas. Para aplicar los conocimientos de farmacogenómica, se suelen consultar diversas fuentes de información como las guías de práctica clínica del DPWG, así como las guías PharmGKB y CPIC, estas últimas se han integrado recientemente en la base de datos ClinPGx. Las guías incluyen información detallada por genotipo, etnicidad y contexto clínico, así como las recomendaciones a seguir por el facultativo en relación con el tratamiento farmacológico.

Las combinaciones de genes y fármacos con suficiente evidencia pueden consultarse en las bases de datos CPIC y PharmGKB. Las calificaciones CPIC A y B y los niveles 1A y 1B de PharmGKB, respectivamente, indican evidencia científica suficiente para ayudar en los ajustes de dosis y predicción de toxicidad a través de pruebas farmacogenéticas.

Dentro de los recursos de farmacogenómica proporcionados por agencias reguladoras cabe destacar las listas de biomarcadores farmacogenómicos de la FDA. Las combinaciones de genes y fármacos con suficiente evidencia se clasifican como *nivel accionable* en las listas de la FDA. La FDA fue la primera agencia en respaldar la incorporación de información genómica para mejorar el uso de medicamentos, proporcionando información regulatoria relativa a biomarcadores farmacogenómicos en las fichas técnicas de los medicamentos. Otras agencias como la EMA, *Health Canada* y la Agencia de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos de Japón (PMDA) también han



integrado la farmacogenómica en su marco de evaluación de medicamentos. Así, por ejemplo, la EMA exige que se incluyan en las fichas técnicas de medicamentos aquellos datos genéticos relevantes y publica directrices sobre cómo deben incluirse datos farmacogenómicos en los ensayos clínicos y en las fichas técnicas. En este sentido la EMA elaboró una guía de buenas prácticas en farmacogenómica, considerando que los datos genómicos son fundamentales para evaluar la eficacia y seguridad de los medicamentos en el proceso de aprobación regulatoria; la guía también proporciona orientación sobre métodos para evaluar variaciones genéticas en el ADN germinal que podrían afectar la eficacia y/o seguridad de los medicamentos (26).

6.1. Lista de biomarcadores farmacogenómicos elaborada por la FDA

La FDA ha evaluado asociaciones fármaco-gen y las ha publicado en tablas de acceso libre en su página web (27). Para estas asociaciones, la FDA considera que hay suficiente evidencia científica para sugerir que los subgrupos de pacientes con ciertas variantes genéticas o fenotipos inferidos por variantes genéticas probablemente tengan un metabolismo de medicamentos alterado y, en ciertos casos, efectos terapéuticos diferenciales, incluidas diferencias en los riesgos de eventos adversos. Si bien, la FDA insiste en que la composición genética de cada paciente es solo uno de los muchos factores que pueden afectar las concentraciones y la respuesta al fármaco; destaca que la información proporcionada en estas tablas de su página web se limita únicamente a ciertas asociaciones farmacogenéticas y no proporciona la información completa necesaria para el uso seguro y eficaz de un fármaco. Por consiguiente, los profesionales sanitarios deben consultar la ficha técnica para obtener información de prescripción, incluyendo instrucciones de monitorización e infor-

mación sobre otros factores que pueden afectar las concentraciones, los beneficios y los riesgos del fármaco (28).

Estas tablas sobre asociaciones farmacogenéticas elaboradas por la FDA facilitan la consulta de aquellos medicamentos que han sido aprobados en EE. UU. y contienen información farmacogenómica en su ficha técnica. Cabría diferenciar 4 grandes bloques en cuanto a información farmacogenómica recogida en la ficha técnica (29):

Indicación (selección de pacientes/eficacia): Para identificar subgrupos de pacientes a los que se debe administrar un fármaco (respondedores) o no (no respondedores). Para los pares fármaco-biomarcador de esta categoría, la ficha técnica indica que se deben realizar pruebas específicas antes de su uso. Un ejemplo de selección de pacientes es el cetuximab, que no debe utilizarse en pacientes con cáncer colorrectal cuyos tumores presentan mutaciones en el gen *KRAS*. Esta información aparece en la sección de indicación y se repite en otras secciones de la ficha técnica.

Seguridad: Para predecir y monitorizar reacciones adversas a medicamentos. Un ejemplo es la reducción del riesgo de hipersensibilidad al abacavir en pacientes con infección por VIH-1 portadores del alelo del antígeno leucocitario humano *B*5701* (*HLA-B*5701*). Se recomienda el uso de este biomarcador en una advertencia destacada en la ficha técnica del medicamento que indica que el abacavir está contraindicado en pacientes con este alelo. Esta información también se incluye en las secciones de advertencias, precauciones y RAMs.

Dosificación (farmacocinética): Para predecir las dosis óptimas del fármaco, principalmente para mejorar su eficacia. Por ejemplo, los metabolizadores lentos de la warfarina (variantes *CYP2C9*2* y **3*) tienen menor capacidad de metabolizar la warfarina, por lo que requieren dosis más bajas. Los portadores de una variante genética (c.-1639G > A) en el gen



VKORC1 (que codifica la enzima diana de la warfarina) presentan mayor sensibilidad a la warfarina, por lo que también requieren dosis más bajas. El ajuste de la dosis de warfarina según los genotipos de *CYP2C9* y *VKORC1* puede ayudar a optimizar la eficacia del fármaco y minimizar las RAMs.

Información: Se destaca la posible importancia clínica de los biomarcadores farmacogenéticos y se recomienda su consideración, pero no la exigencia de la prueba genética. Un ejemplo es el citalopram. La sección de farmacología clínica de la ficha técnica indica que los niveles de citalopram no mostraron diferencias significativas entre los metabolizadores lentos del *CYP2D6* y los metabolizadores rápidos.

6.2. Catálogo genético del Sistema Nacional de Salud

Las pruebas genéticas y genómicas constituyen un elemento esencial para el diagnóstico y pronóstico de enfermedades de alto impacto sanitario como son las enfermedades raras y oncológicas, y la selección y el seguimiento de tratamientos óptimos. El Ministerio de Sanidad y las Comunidades Autónomas se comprometieron a incorporar las pruebas genéticas en la práctica asistencial para mejorar la precisión diagnóstica y seleccionar terapias personalizadas. Así, la cartera de servicios genómicos para el Sistema Nacional de Salud fue aprobada, en España, el 23 de junio de 2023 por el Ministerio de Sanidad y posteriormente ratificada por el Consejo Interterritorial del SNS. En 2024, se creó el Comité Asesor para la cartera común de servicios en el área de genética, adscrito a la Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, como el órgano coordinador entre las administraciones sanitarias implicadas en esta prestación (30). Se estima que hasta la fecha el número de pruebas genéticas aprobadas supera las 670 y cabe destacar que el sistema sanitario público español

ha sido el primero en Europa en incluir la disponibilidad de algunos análisis farmacogenéticos para toda la población.

En este sentido, el Ministerio de Sanidad elabora dos bases de datos interesantes para la práctica clínica como son el Catálogo común de pruebas genéticas y genómicas del Sistema Nacional de Salud y la Base de datos de biomarcadores farmacogenómicos. El Catálogo común de pruebas genéticas y genómicas incluye pruebas farmacogenómicas con las indicaciones dentro de la cartera común de servicios para los usuarios del SNS. Se identifican diferentes campos para cada asociación gen-fármaco: tipo de estudio genético a realizar, utilidad clínica, tipo de alteración, tipo de técnica a utilizar, tipo de muestra y el tratamiento farmacológico asociado (31).

6.3. Base de datos de biomarcadores farmacogenómicos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

En julio de 2024, la AEMPS publicó una base de datos de acceso libre con un buscador interactivo de biomarcadores farmacogenómicos con su información clínica relevante para su implementación en la práctica clínica (32). Esta base de datos permite acceder a las fichas técnicas especificando las secciones de estas que recogen la información farmacogenómica de medicamentos comercializados en España para los que existe un alto grado de evidencia para la asociación gen-implicación farmacogenética. En su primera versión, la base de datos incluyó la información farmacogenómica disponible de las asociaciones principio activo-biomarcador que, de acuerdo con los criterios establecidos por PharmGKB, presentaban un nivel de evidencia 1A. En total, se incluían 65 principios activos, asociados mayoritariamente a biomarcadores germinales, es decir, aquellos que son heredables y están presentes en todas las células del individuo. En la actualización de julio de 2025, se han añadido los principios activos asociados a biomarcadores somáticos, que son alteracio-



nes adquiridas, presentes únicamente en determinadas células del individuo; en la actualidad, se trata fundamentalmente de biomarcadores tumorales.

Esta base de datos incluye para cada asociación, el biomarcador farmacogenómico implicado, la clase de biomarcador (germinal o somático), la información contenida en la ficha técnica, la sección en la que figura y la descripción de la relación principio activo-biomarcador. Además, se identifican aquellas asociaciones que no contienen información en ficha técnica pero sí forman parte del Catálogo de la Cartera Común de Servicios de pruebas genéticas y genómicas, incluyendo información de acuerdo con determinadas guías clínicas.

Al igual que la FDA, la AEMPS recalca en su página web que, para su implementación, la información contenida en esta base de datos debe ser complementada con información clínica, de prescripción farmacológica y otros elementos que condicionan la variabilidad de la respuesta a fármacos; cada caso debe ser estudiado individualmente y no solo con la información contenida en esta base de datos. Específicamente se insiste en la importancia de que los pacientes no deben ajustar su dosis de medicamento o cambiarlo por otro alternativo según la información publicada, sino que esa decisión recae solamente en el médico responsable y el equipo sanitario que le atiende.

En cuanto a la presencia de información farmacogenética relevante en las fichas técnicas de los medicamentos españoles, un estudio reciente realizado por Estévez-Paredes *et al.* (33) destaca que ayudaría a evitar interacciones, toxicidad o falta de eficacia terapéutica. Este estudio muestra como el 55,4% de las fichas técnicas incluyen información sobre biomarcadores farmacogenéticos; además, la información farmacogenómica aparece con mayor frecuencia en los grupos anatómico-terapéuticos-químicos agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, sistema nervioso y sistema cardiovascular. Se identificaron 509 bio-

marcadores farmacogenéticos diferentes, de los cuales las enzimas CYP450 representaron casi el 34% del total de asociaciones fármaco-biomarcador evaluadas. De los 3679 pares fármaco-biomarcador, 102 de ellos de nivel 1A (sistema de clasificación PharmGKB). El 33,3% de estos pares fármaco-biomarcador farmacogenético se asignaron a prueba accionable, el 12,7% a prueba informativa, el 4,9% a pruebas recomendadas y el 4,9% a pruebas requeridas. Finalmente, cabe destacar que la tasa de coincidencia en el nivel de recomendación de pruebas farmacogenéticas asignado entre la AEMPS y las agencias reguladoras incluidas en la base de datos PharmGKB (es decir, la FDA, la EMA, *Health Canada*, la PMDA y la agencia reguladora de Suiza) osciló entre el 45% y el 65%, siendo el nivel accionable el más frecuente; por otro lado, las discrepancias entre agencias no superaron el 35% (33).

6.4. Guías del grupo de trabajo de farmacogenética holandés

El DPWG fue fundado en 2005 por la Real Asociación de Farmacéuticos Holandeses, se trata de un grupo multidisciplinar e incluye farmacéuticos clínicos, médicos, farmacólogos clínicos, químicos clínicos, epidemiólogos y toxicólogos. Los objetivos del DPWG son desarrollar recomendaciones terapéuticas (dosificación de medicamentos) basadas en farmacogenética y ayudar a los prescriptores de medicamentos y a los farmacéuticos integrando las recomendaciones en sistemas informatizados de prescripción de medicamentos y vigilancia automatizada de medicamentos (34).

6.5. Guías del CPIC

El Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica se formó como un proyecto conjunto con la Red de Investigación en Farmacogenómica. Las directrices del CPIC se publican en una revista de referencia, con publicación simultánea en la base de datos



ClinPGx con información/datos complementarios y actualizaciones. El objetivo del CPIC es abordar algunas de las barreras que impiden la implementación de las pruebas farmacogenéticas en la práctica clínica como son la falta de guías de práctica clínica sobre genes y fármacos revisadas por pares, actualizadas, detalladas y de acceso libre.

El CPIC proporciona guías que permiten traducir los resultados de las pruebas de laboratorio genético en decisiones para la prescripción de fármacos específicos. Las directrices pueden centrarse en genes (p. ej., la tiopurina metiltransferasa y sus implicaciones para las tiopurinas) o en fármacos (p. ej., la warfarina y el *CYP2C9* y el *VKORC1*) (35).

6.6. ClinPGx

Esta base de datos de acceso libre ha integrado, en 2025, entre otras, la información recogida en PharmGKB, una fuente de conocimiento farmacogenómico que abarca información clínica, incluyendo pautas de dosificación y fichas técnicas de medicamentos, asociaciones gen-fármaco relevantes para la clínica y relaciones genotipo-fenotipo. En base a la información farmacogenómica incluida en la ficha técnica por parte de las agencias reguladoras, PharmGKB establece unos criterios prácticos en cuanto a las acciones recomendadas para ese medicamento; además clasifica las pruebas farmacogenéticas en (36):

- Pruebas requeridas: La ficha técnica indica que se debe realizar algún tipo de prueba de genes, proteínas o cromosomas, incluidas pruebas genéticas, ensayos de proteínas funcionales, estudios citogenéticos, etc., en el gen o producto génico antes de usar este medicamento. Este requisito puede ser solo para un subconjunto particular de pacientes.
- Pruebas recomendadas: La ficha técnica indica que se recomienda realizar algún tipo de prueba de genes, proteínas o cromosomas, incluidas pruebas genéticas, ensayos de proteínas funcionales, estudios citogenéticos, etc., en el gen o producto génico

antes de usar este medicamento. Es posible que esta recomendación solo sea para un subconjunto particular de pacientes.

- Pruebas accionables: La ficha técnica describe un ajuste de dosis, una contraindicación o recomendación de medicamentos alternativos, u otra orientación para pacientes con un genotipo o fenotipo metabolizador en particular, si se conoce. Sin embargo, la ficha técnica no requiere ni recomienda pruebas de genotipo o fenotipo antes de usar el medicamento.

6.7. Otros recursos recomendados

La Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica ha elaborado unas recomendaciones, de acceso libre en su página web, para promover la implementación de la farmacogenética y farmacogenómica. Su objetivo es estandarizar una serie de procedimientos que aseguren y homogenicen la calidad e interpretación analíticas, así como las recomendaciones clínicas asociadas en el marco de la regulación existente en España y en la Unión Europea (37). Entre otros recursos se pueden encontrar:

- Recomendaciones para el uso estandarizado de términos para la redacción de informes farmacogenéticos.
- Recomendaciones sobre las tecnologías para la detección de variantes farmacogenéticas.
- Recomendaciones elaboradas por los grupos de trabajo para la prescripción de determinados principios activos para los cuales existen beneficios de la implementación clínica de la genotipificación.

7. CONCLUSIONES

La farmacogenómica es una rama de la medicina de precisión, esta última pretende la identificación y aplicación de la estrategia preventiva, terapéutica y diagnóstica más eficaz para cada persona. Los principales centros médicos y sistemas hospitalarios a nivel mundial están abriendo unidades de medicina de



precisión para adaptar el tratamiento médico a las características individuales de cada paciente, ya sea pacientes que padecen enfermedades genéticas raras o afecciones más comunes en las que determinar las variantes genéticas ofrece la oportunidad de optimizar el balance beneficio/riesgo del tratamiento farmacológico.

La información farmacogenómica es evaluada por las agencias reguladoras del medicamento, y se encuentra disponible en las fichas técnicas de los medicamentos autorizados, por ejemplo, medicamentos aprobados por la Agencia Europea del Medicamento y por la FDA. Guías como las del CPIC y recursos como ClinPGx facilitan la prescripción basada en genética.

Actualmente, la integración de pruebas farmacogenéticas en la práctica clínica está respaldada por una evidencia científica sólida y está facilitada por su menor coste. Cabe resaltar que, en España, determinadas pruebas farmacogenéticas están ya incluidas dentro de la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud y se están ofreciendo en hospitales públicos.

Con el análisis de biomarcadores farmacogenéticos se pretende incrementar la efectividad del tratamiento y/o reducir la toxicidad inducida por ciertos medicamentos. Esto se logra mediante informes farmacogenéticos y farmacoterapéuticos que permiten orientar al facultativo sobre si es necesario llevar a cabo un ajuste de dosis o un cambio de opción terapéutica según el genotipo del paciente. Posteriormente, se debe realizar el seguimiento y la monitorización terapéutica del paciente para asegurar que se están produciendo los resultados esperados en salud.

La aplicación de la farmacogenética depende de equipos multidisciplinares de médicos, farmacéuticos, genetistas, bioinformáticos, y otros profesionales de la salud, que puedan analizar el perfil genético e integrar todos los datos con el fin de traducir la evidencia disponible en recomendaciones farmacológicas. Los *softwares* y algoritmos de

inteligencia artificial pueden ser de utilidad para integrar información de las complejas interacciones que existen entre el genotipo, los parámetros clínicos, el estilo de vida y la exposición a factores ambientales, facilitando la toma de decisiones clínicas para una adecuada individualización del tratamiento.

Es preciso adaptar el marco legal existente para regular las pruebas genéticas que se comercializan directamente al consumidor, así como la inteligencia artificial y el aprendizaje automático con fines sanitarios. La ausencia de una legislación clara y armonizada sobre las pruebas genéticas directas al consumidor puede suponer un riesgo para las personas en especial cuando se realizan fuera del entorno sanitario.

Conflicto de intereses

La autora declara que no existe ningún conflicto de interés

Financiación

Este trabajo no ha recibido ninguna subvención de agencias públicas, ni financiación del sector privado ni ayuda de entidades sin fines de lucro.

Agradecimientos

Mi agradecimiento a aquellas personas que a lo largo de mi vida me han apoyado, sin cuya ayuda hoy no habría sido quien soy ni alcanzado el lugar profesional que ocupo.

8. REFERENCIAS

1. Ayuso García C. Genética clínica. En: Bases de la terapéutica medicamentosa. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2023. p. 127-148.
2. Genetic Alliance. The New York-Mid-Atlantic Consortium for Genetic and Newborn Screening Services. Understanding Genetics: A New York, Mid-Atlantic Guide for Patients and Health Professionals. Washington (DC): Genetic Alliance; 2009 Jul 8. PMID: 23304754.



3. Floris M, Cano A, Porru L, Addis R, Cambedda A, Idda ML, et al. Direct-to-Consumer Nutrigenetics Testing: An Overview. *Nutrients*. 2020 Feb 21; 12(2):566. doi: 10.3390/nu12020566.
4. MedlinePlus [Internet]. ¿Qué son los estudios de asociación de genoma completo? [Citado 29 Jun 2025]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/genetica/entender/investigaciongenomica/estudiosgenomacompleto/>
5. National Human Genome Research Institute. Regulation of Genetic Tests [Internet]. [Citado 29 Jun 2025]. Disponible en: <https://www.genome.gov/about-genomics/policy-issues/Regulation-of-Genetic-Tests>
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Terapias avanzadas [Internet]. [Citado 29 Jun 2025]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/medicamentos-de-fabricacion-no-industrial/terapias-avanzadas/>
7. Maroñas Amigo O, Gil Rodríguez A, Carracedo Álvarez AM. Farmacogenética en oncología. En: *Farmacología y farmacoterapia de las patologías oncológicas*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2024. p. 31-47.
8. ClinPGx [Internet]. [Citado 29 Jun 2025]. Disponible en: <https://www.clinpgx.org/>
9. Swen JJ, van der Wouden CH, Manson LE, Abdullah-Koolmees H, Blagec K, Blagus T, et al; Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study. *Lancet*. 2023 Feb 4; 401(10374):347-356. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01841-4. Erratum in: *Lancet*. 2023 Aug 26;402(10403):692. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01742-7.
10. Carracedo A, Lamas MJ. Farmacogenética y farmacogenómica. *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*. [Internet]. Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/pkgen/images/stories/modulo1_tema1.pdf
11. Nunez-Torres R, Pita G, Peña-Chilet M, López-López D, Zamora J, Roldán G, et al. A Comprehensive Analysis of 21 Actionable Pharmacogenes in the Spanish Population: From Genetic Characteriation to Clinical Impact. *Pharmaceutics*. 2023; 15(4):1286. doi.org/10.3390/pharmaceutics15041286
12. Fundación Instituto Roche. Farmacogenómica: el camino hacia la personalización del tratamiento. [Internet]. 2021 [citado 29 Jun 2025]. Disponible en : https://www.instituto-roche.es/static/pdfs/Informes_anticipando_2021_FARMACOGENOMICA_WEB.pdf
13. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Farmacogenética y procesos ADME. [Internet]. Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/pkgen/images/stories/modulo1_tema2.pdf
14. Rim JH, Kim YG, Kim S, Choi R, Lee JS, Park S, et al; Pharmacogenetics Guideline Task-Force Team of the Korean Society for Laboratory Medicine. Clinical Pharmacogenetic Testing and Application: 2024 Updated Guidelines by the Korean Society for Laboratory Medicine. *Ann Lab Med*. 2025 Mar 1; 45(2):121-132. doi: 10.3343/alm.2024.0572.
15. Cavallari LH, Hicks JK, Patel JN, Elchynski AL, Smith DM, Bargal SA, et al. The Pharmacogenomics Global Research Network Implementation Working Group: global collaboration to advance pharmacogenetic implementation. *Pharmacogenet Genomics*. 2025 Jan 1; 35(1):1-11. doi: 10.1097/FPC.0000000000000547.
16. Taherdoost H, Ghofrani A. AI's role in revolutionizing personalized medicine by reshaping pharmacogenomics and drug therapy. *Intelligent Pharmacy*. 2024. 2(5):643-650. doi.org/10.1016/j.ipha.2024.08.005.
17. Morris SA, Alsaidi AT, Verbyla A, Cruz A, Macfarlane C, Bauer J, et al. Cost Effectiveness of Pharmacogenetic Testing for Drugs with Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines: A Systematic Review. *Clin Pharmacol Ther*. 2022 Dec; 112(6):1318-1328. doi: 10.1002/cpt.2754.
18. Plöthner M, Ribbentrop D, Hartman JP, Frank M. Cost-effectiveness of pharmacogenomic and pharmacogenetic test-guided personalized therapies: A systematic review of the approved active substances for personalized medicine in Germany. *Advances in Therapy*. 2016. 33(9): 1461-80. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-016-0376-8>.
19. David V, Fylan B, Bryant E, Smith H, Sagoo GS, Rattray M. An Analysis of Pharmacogenomic-Guided Pathways and Their Effect on Medication Changes and Hospital Admissions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front*



- Genet. 2021 Jul 30; 12:698148. doi: 10.3389/fgene.2021.698148.
20. Pratt VM, Cavallari LH, Fulmer ML, Gaedigk A, Hachad H, Ji Y, et al. TPMT and NUDT15 Genotyping Recommendations: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, College of American Pathologists, Dutch Pharmacogenetics Working Group of the Royal Dutch Pharmacists Association, European Society for Pharmacogenomics and Personalized Therapy, and Pharmacogenomics Knowledgebase. *J Mol Diagn.* 2022 Oct; 24(10):1051-1063. doi: 10.1016/j.jmoldx.2022.06.007.
 21. Montero-Gómez A, Sánchez Pozo A. Selección de variantes farmacogenómicas y metodología para su uso en farmacia comunitaria. *Farm Comunitarios.* 2024 Sep 17; 16(4):61-82. doi: 10.33620/FC.2173-9218. (2024).27.
 22. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Notas de Prensa. En el 60% de los hospitales los especialistas en Farmacia Hospitalaria realizan la recomendación farmacoterapéutica tras la determinación genética [Internet]. [Actualizado 27 Ene 2025; citado 30 Jun 2025]. Disponible en: <https://www.sefh.es/sefh-sala-prensa/noticia/1826>
 23. Carter JL, Critchlow J, Jackson S, Sanghvi S, Feger H, Chaudhry A, et al. Pharmacogenomic alerts: Developing guidance for use by healthcare professionals. *Br J Clin Pharmacol.* 2022 Jul; 88(7):3201-3210. doi: 10.1111/bcp.15234.
 24. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Monitorización farmacogenética [Internet]. [Citado 9 Nov 2025]. Disponible en: <https://www.comunidad.madrid/hospital/gregoriomaranon/profesionales/monitorizacion-farmacogenetica>
 25. Hospital Universitario Son Espases. I Jornada Balear de Farmacogenética: De la teoría a la práctica. 10 Abr 2025. [Citado 28 Jun 2025]
 26. European Medicines Agency. Good pharmacogenomic practice - Scientific guideline [Internet]. [Actualizado 13 Jul 2018; citado 25 Jun 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/good-pharmacogenomic-practice-scientific-guideline>
 27. Food and Drug Administration [Internet]. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. [Actualizado 23 Sep 2024; citado 28 Jun 2025]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling>
 28. Food and Drug Administration [Internet]. Table of Pharmacogenetic Associations. [Actualizado 26 Oct 2022; citado 28 Jul 2025]. Disponible en: <https://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations>
 29. Mehta D, Uber R, Ingle T, Li C, Liu Z, Thakkar S, et al. Study of pharmacogenomic information in FDA-approved drug labeling to facilitate application of precision medicine. *Drug Discov Today.* 2020 May; 25(5):813-820. doi: 10.1016/j.drudis.2020.01.023.
 30. Ministerio de Sanidad. Orden SND/606/2024, de 13 de junio, por la que se crea el Comité Asesor para la Cartera Común de Servicios en el Área de Genética, y por la que se modifican los anexos I, II, III, VI y VII del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. BOE núm 147, de 18 de junio de 2024, págs. 70588-70609.
 31. Ministerio de Sanidad. Catálogo Común de Pruebas Genéticas y Genómicas [Internet]. [Citado 31 Jun 2025]. Disponible en: <https://cgen.sanidad.gob.es/#/>
 32. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Base de datos de biomarcadores farmacogenómicos [Internet]. [Citado 28 jul 2025]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/base-de-datos-de-biomarcadores-farmacogenomicos/>
 33. Estévez-Paredes M, Mata-Martín MC, de Andrés F, Llerena A. Pharmacogenomic biomarker information on drug labels of the Spanish Agency of Medicines and Sanitary products: evaluation and comparison with other regulatory agencies. *Pharmacogenomics J.* 2024 Jan 17; 24(1):2. doi: 10.1038/s41397-023-00321-y.
 34. ClinPGx. DPWG: Dutch Pharmacogenetics Working Group [Internet]. [Citado 30 Jun 2025]. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/page/dpwg#dpwg-publications>
 35. Pharmacogenomics Research Network (PGRN). PGRN Resources [Internet]. [Citado 30 Jun 2025]. Disponible en:



<https://www.pgrn.org/pgrn-resources>

36. The Pharmacogenomics Knowledgebase (PharmGKB) [Internet]. [Citado 27 Jun 2025]. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/about>
37. Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica (SEFF). Recomendaciones de los grupos de trabajo de la SEFF [Internet]. [Citado 28 Jun 2025]. Disponible en: <https://seff.es/recomendaciones-grupos-de-trabajo-de-la-seff/>

Si desea citar nuestro artículo:
Implementación clínica de biomarcadores farmacogenómicos: evidencia y consideraciones
Francisca María Santandreu Jaume
An Real Acad Farm (Internet).
An. Real Acad. Farm. Vol. 92. nº 1 (2026) · pp. 9-32
DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2026.92.01.01>



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Farmacéuticos naturalistas en el Museo Nacional de Ciencias Naturales
Naturalist pharmacists at the National Museum of Natural Sciences

Soraya Peña de Camus Sáez

Museo Nacional de Ciencias Naturales (CSIC). C/ José Gutiérrez Abascal, 2. 28006 Madrid. Tel. 689 069 695

e-mail: soraya@mncn.csic.es

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

Disponibile en internet el 31 de marzo de 2026

PALABRAS CLAVEFarmacéuticos naturalistas
Museo Nacional de Ciencias Naturales
Expedición científica
Colecciones
Historia de la ciencia**RESUMEN**

La presente revisión recoge la intervención de la autora en la Mesa Redonda "Farmacia y Museos" celebrada en la Real Academia Nacional de Farmacia en septiembre de 2025. Se analiza la contribución al Museo Nacional de Ciencias Naturales (MNCN) de tres farmacéuticos naturalistas del siglo XIX: Fernando Amor y Mayor, Francisco de Paula Martínez y Sáez y Francisco Quiroga y Rodríguez, destacando su labor en la ampliación de colecciones, la investigación en Ciencias Naturales y su participación en expediciones científicas como la Comisión Científica del Pacífico (1862-1866) y la expedición al Sáhara (1886). Asimismo, se señala la presencia de estos científicos en las exposiciones permanentes y temporales del Museo. Se menciona también a Concepción Sáenz Laín, primera directora del MNCN, cuya gestión en los años 80 resultó decisiva para la renovación de la institución.

KEYWORDSNaturalist pharmacists
National Museum of Natural Sciences
Scientific expedition
Collections
History of science**ABSTRACT**

This paper presents the author's contribution to the Round Table "Pharmacy and Museums" held at the Royal National Academy of Pharmacy in September 2025. It analyses the contribution to the National Museum of Natural Sciences (MNCN) of three nineteenth-century naturalist pharmacists: Fernando Amor y Mayor, Francisco de Paula Martínez y Sáez and Francisco Quiroga y Rodríguez, highlighting their work in expanding collections, research in Natural Sciences and their participation in scientific expeditions such as the Pacific Scientific Commission (1862-1866) and the Sahara expedition (1886). Their presence in the Museum's permanent and temporary exhibitions is also noted. Concepción Sáenz Laín, the first female director of the MNCN, is likewise mentioned for her decisive role in the institution's renewal during the 1980s.

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. PRESENTACIÓN

El trabajo que aquí se presenta recoge mi intervención en la Mesa Redonda “Farmacia y Museos” celebrada en esta Academia en septiembre de 2025. Los farmacéuticos naturalistas seleccionados, Fernando Amor y Mayor, Francisco de Paula Martínez y Sáez y Francisco Quiroga y Rodríguez han sido elegidos por su relevante labor en el Museo Nacional de Ciencias Naturales (MNCN) en todos los campos que definen un museo científico: la ampliación y catalogación de sus colecciones, la innovación en la investigación en Ciencias Naturales y la participación en expediciones científicas que contribuyeron tanto a enriquecer las colecciones como a dar un impulso a la investigación realizada por ellos mismo y por sus colaboradores y discípulos. Además, se señala la presencia de estos farmacéuticos naturalistas de finales del siglo XIX en las exposiciones

permanentes, temporales e itinerantes que se iniciaron en el Museo tras una drástica remodelación museológica y arquitectónica a finales del pasado siglo y también en las realizadas en este siglo XXI, como verdaderos protagonistas que han sido de la historia del Museo Nacional de Ciencias Naturales.

Por otra parte, Concepción Sáenz Laín fue la primera directora del Museo en un momento decisivo, durante la década de los 80, cuando se inició la renovación de la institución, en la que participó activamente.

2. FERNANDO AMOR Y MAYOR (1822?-1863)

Estudió Farmacia en Madrid, entre 1840 y 1845. Al año siguiente realizó en el Museo de Ciencias Naturales las prácticas para obtener el título de Regente en historia natural. Ese mismo año fue nombrado catedrático interino de Historia Natural en el Instituto de Cuenca y en 1847 se trasladó al Instituto de Córdoba. En 1848 el director del Museo de Ciencias Naturales, Mariano de la Paz Graells (1809-1898) envió una proposición al Director de Instrucción Pública para que se realizasen intercambios de recolecciones de objetos entre el Museo y universidades e institutos, propuesta que se aprobó rápidamente. Graells, que fue director del Museo entre 1845 y 1867 y promovió el incremento de las colecciones y el contacto con científicos españoles y extranjeros, era considerado por Amor su maestro. En 1850 se produjo el primer envío desde el Instituto de Córdoba de ejemplares colectados por el catedrático de Historia Natural que incluía además de numerosos especímenes zoología (mamíferos, aves e insectos), y geología, un lince taxidermizado por el propio Amor (ACN0163_64). (Fig. 1). Después se produjeron otras entregas de ejemplares todos ellos aportados por Amor (ACN0251/001).

En 1856 es nombrado socio corresponsal por el Colegio de Farmacéuticos de Madrid. Allí presentó el resultado de uno de sus trabajos entomológicos, la *Memoria sobre los insectos epispásticos de algunas provincias de España*

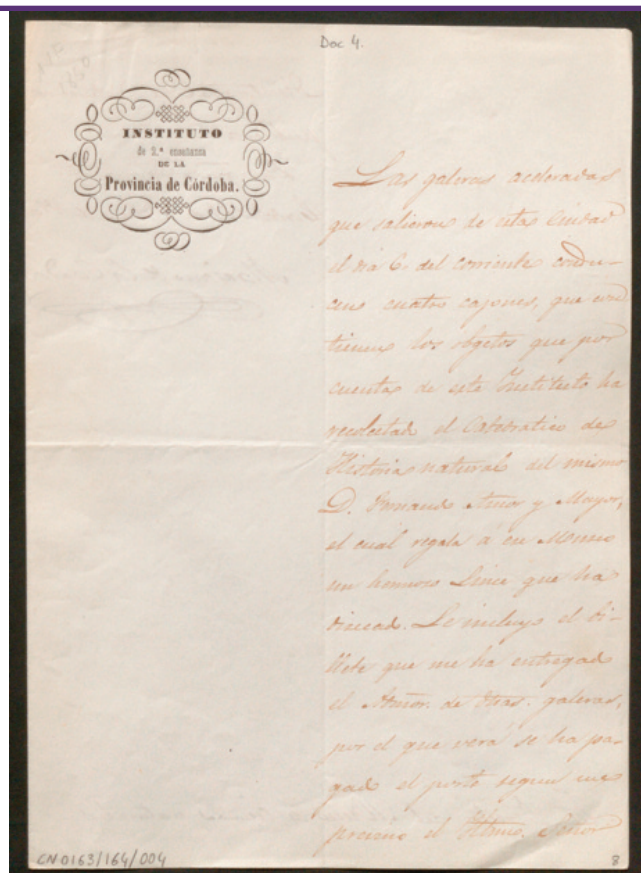


Fig. 1. Escrito en el que el Director General de Instituciones Públicas comunica al Director del Museo de Ciencias Naturales el envío desde el Instituto de Córdoba de ejemplares colectados por Archivo MNCN (ACN0163/164/004).



que el Colegio publicó en 1860. En esta *Memo-ria* se encuentran 5 especies nuevas. Mariano de la Paz Graells nombra una de ellas y se la dedica a Amor, *Mylabris amori*. El director del Museo también le dedicó las especies *Cebrio amori* Graells, 1851 y *Buprestis amori* Graells, 1858 = *Buprestis douei* (Lucas, 1846).

Amor siempre manifestó un interés científico por los insectos al igual que Graells, conocido por el descubrimiento de la mariposa nocturna denominada *Graellsia isabellae*. Ambos entomólogos también coincidieron en su interés por la aplicación práctica de la entomología en la agricultura. Amor es nombrado en 1858 director y catedrático de la nueva Escuela Elemental de Agricultura de Córdoba ya que había realizado diferentes estudios sobre la agricultura y sus distintas problemáticas (plagas, aclimatación de especies). Por su parte, Graells tuvo una relevante actividad en el control y estudio de la plaga de filoxera que asoló los viñedos europeos y españoles a finales del siglo XIX y principios del XX.

En cuanto a las expediciones que realizó Amor hay que destacar la de 1859 a Marruecos, donde visitó Tánger, Tetuán y las zonas costeras próximas y colectó ejemplares tanto zoológicos como botánicos. Su publicación, *Recuerdos de un viaje a Marruecos* (1859), en el que recoge las descripciones geológicas de los lugares visitados y las costumbres de sus habitantes, está dedicada a Graells. Posteriormente, en 1861, se planeó el envío de una escuadra naval en visita de buena voluntad a la costa americana del Pacífico. En el último momento se decide incorporar una Misión Científica a la proyectada expedición, solo 2 meses antes de su partida. Mariano de la Paz Graells fue nombrado miembro de la comisión consultiva para designar a los integrantes de la Comisión científica y autor de las instrucciones científicas de la expedición. Además, él había participado en el primer experimento daguerrotípico que tuvo lugar en Madrid en 1839, razón por la cual propuso la incorporación del fotógrafo Rafael Castro Ordóñez. Fue

la primera vez que un fotógrafo intervenía en una expedición científica. Fernando Amor, que en mayo de 1862 había tomado posesión de la cátedra del Instituto de Valladolid, fue nombrado ese mismo mes vicepresidente de la Comisión y “naturalista” responsable de entomología y geología. El resto de los integrantes y sus cargos fueron: Patricio M. Paz y Membiela, marino retirado y naturalista aficionado, presidente de la Comisión y coautor del reglamento; Francisco de Paula Martínez y Sáez, ayudante de la Facultad de Ciencias de la Universidad Central, Secretario y primer “ayudante naturalista” (mamíferos y reptiles acuáticos, peces, crustáceos, moluscos..); Marcos Jiménez de la Espada, ayudante del Museo de Ciencias Naturales y segundo “ayudante naturalista” (aves, mamíferos y reptiles terrestres); Manuel Almagro y Vega, médico cubano, responsable de los estudios etnológicos y antropológicos; Juan Isern y Batlló, ayudante colector del Jardín Botánico, se encargó de los estudios botánicos; Bartolomé Puig y Galup, médico y ayudante disecador en la Universidad de Barcelona, de los trabajos de taxidermia y conservación.

El objetivo de la expedición era el “*acercamiento a la naturaleza e incremento del conocimiento geográfico y cultural de las colonias [...] en pro de la Ciencia y de la Gloria Nacional*” lo que incluía la recolección y observación de ejemplares, flora, fauna y gea, la aclimatación y propagación de especies de interés para la vida del ser humano y provechosas en la aplicación de las Ciencias, así como portaciones etnológicas, antropológicas y sociales.

Fernando Amor partió con el resto de la expedición desde Cádiz y después hicieron escala en Canarias, Cabo Verde, Brasil y Montevideo (Uruguay). Desde aquí los expedicionarios eligieron distintos itinerarios. Amor junto con Paz, Isern y Almagro viajaron hacia Argentina y se dirigieron a Chile por tierra atravesando los Andes, mientras que el resto lo hace por mar, encontrándose de nuevo todos en Valparaíso (Chile). Desde aquí recorren la costa chilena y Amor se desliza hacia



Copiapó y el desierto de Atacama donde contrae una enfermedad infecciosa, a pesar de lo cual continúa el viaje por Centro América y California falleciendo en San Francisco (French Hospital) en 1863. Su diario desapareció en un incendio en una de las naves.

El resto de la expedición continuó viajando por América y superando diferentes adversidades. Los últimos que regresaron volvieron a España a finales de 1865, disolviéndose la Comisión en 1866. Ese mismo año, durante mayo y junio, se celebró una gran Exposición en Real Jardín Botánico, donde se exhibieron los ejemplares colectados por la Comisión y se realizó un homenaje a Fernando Amor organizado por miembros del Colegio de Farmacéuticos de Madrid. Allí se mostraron los retratos de Amor y el botánico Isern, que nada más volver a Madrid, había fallecido también a causa de una enfermedad contraída durante el viaje. Ambos retratos están realizados a partir de las fotografías de Rafael Castro retocadas con óleos.

También en 1866 se nombra una Comisión de Estudio para examinar los 80.000 ejemplares que habían enviado los expedicionarios desde América. Desafortunadamente la situación económica en ese momento era muy complicada por lo que el estudio se demoró mucho tiempo, permaneciendo los ejemplares en el Jardín Botánico durante años. No obstante, en lo referente a los insectos Ignacio Bolívar fue responsable de los mismos al ser nombrado catedrático de Articulados de la Universidad Central en 1877, lo que le convertía en Jefe de la Sección de Entomología del Museo, que dependía en aquel momento de la Universidad. Bolívar incorporó los ejemplares a las colecciones del Museo y publicó diferentes trabajos en 1881 y 1884. En la actualidad se conservan en la colección de Entomología más de 9.000 insectos colectados por la Comisión (77 de ellos son especímenes tipo correspondientes a 44 especies).

En 1872 el Colegio de Farmacéuticos de Madrid publicó el *Elogio histórico de D. Fernando Amor* cuyo autor es Joaquín Olmedilla y Puig donde se describe ampliamente su trayectoria científica.

Fernando Amor ha estado presente de forma continuada en las exposiciones del Museo Nacional de Ciencias Naturales fundamentalmente debido a su participación como entomólogo en la expedición al Pacífico. La expedición temporal “Pacífico inédito 1862-1866” (1992), tuvo una versión itinerante que recorrió numerosas ciudades españolas, europeas y americanas. En la mayoría de las cuales solo se exhibieron las fotografías de Castro. No obstante, la versión de la muestra que se realizó en colaboración con el Instituto Cervantes entre 2006 y 2009 y visitó ciudades de América y Europa, incluía también ejemplares procedentes de la expedición. En ella Amor dispuso de una vitrina dedicada a su figura en la que se exhibían, entre otros elementos, una caja con insectos colectados por él en los distintos países que visitó, una manga entomológica y un microscopio de campo (Fig. 2).

También estuvo Amor en la exposición temporal “250 años del MNCN” (2021) y continúa en la actualidad en la exposición permanente titulada “La Comisión científica del Pacífico (1862-1866)” que se inauguró en 2019.

3. FRANCISCO DE PAULA MARTÍNEZ Y SÁEZ (1835-1908)

En 1856 obtuvo la Licenciatura en Farmacia por la Universidad Central de Madrid y al año siguiente en Ciencias Naturales. Posteriormente, en 1858, trabaja como Ayudante interino en el Museo Nacional de Ciencias Naturales ocupándose fundamentalmente de la colección de vertebrados.

Entre 1861 y 1862 imparte clases de Mineralogía y Botánica en la Universidad Central de Madrid y el último año obtuvo por oposición la cátedra de Historia Natural en Teruel. Sin embargo, también ese mismo año es nombrado Secretario de la Comisión científica del Pacífico y naturalista responsable de mamíferos y reptiles acuáticos, peces, crustáceos, moluscos y zoofitos.

En el itinerario que realizó Martínez y Sáez durante la expedición se distinguen tres etapas después de Canarias y Cabo Verde:



1ª) Brasil, Uruguay, Argentina y Chile, por mar bordeando el Cabo de Hornos (Fig. 3).

2ª) Repúblicas del Pacífico viaje a California, y posterior regreso a Chile (1863-1864).

3ª) En 1864 la escuadra militar que acompañaba a los científicos ocupa las Islas Chincha (depósito de guano) y comienzan las hostilidades entre Perú y España. Tras la renuncia de Paz y Membiela, Martínez es nombrado presidente de la Comisión. Se les ordena a los científicos que vuelvan a España, pero Martínez, Jiménez de la Espada, Almagro e Isern trataron directamente con el Gobierno y regresan cruzando el continente sudamericano desde Quito (Ecuador) hasta Pernambuco (Brasil) atravesando los Andes y recorriendo los ríos Napo y Amazonas en lo que se denominó el *Gran Viaje* andino y amazónico. Posteriormente regresaron a España.

Los expedicionarios colectaron, como ya se ha señalado, más de 80.000 ejemplares y también proporcionaron referencias científicas de 825 localidades a lo largo de toda América. Además, establecieron relaciones y contactos con numerosos científicos y coleccionistas americanos y europeos. Sin embargo, el re-

greso a España fue muy desafortunado debido a la inestable situación política y económica. La Comisión de Estudio a la que en principio se le concedió solo 2 años para realizar la investigación y clasificación de todas las colecciones se vio afectada por la escasez presupuestaria y la inseguridad económica y laboral del equipo, finalmente se disolvió en 1885.

Martínez y Sáez terminó en 1868 el doctorado en Ciencias Naturales que había abandonado para viajar a América y entre 1869 y 1879, es decir formando parte de la Comisión de Estudio, publicó junto al malacólogo González Hidalgo los *Moluscos del Viaje al Pacífico*. Vols. 1-3 siendo Martínez autor del volumen dedicado a los bivalvos marinos. Además, en el Archivo histórico del Museo se conserva el manuscrito original de su diario de viaje, del que publicó una edición crítica en 1994 la responsable del Archivo en aquel momento, M^a Ángeles Calatayud.

En 1871 Martínez y Sáez, Jiménez de la Espada y otros científicos como Ignacio Bolívar, posteriormente director del Museo (1901-1936) y González Hidalgo fundan la Sociedad



Fig. 2. Vitrina dedicada a Fernando Amor durante la estancia de la exposición itinerante "Pacífico inédito" en la sede del Instituto Cervantes en Sao Paulo (2006). Foto: Isabel Izquierdo.

Española de Historia Natural. En el Acta de sesión preparatoria celebrada en febrero de 1871 se acuerda “que el objetivo de la Sociedad será promover el estudio de la Historia Natural en España dando a conocer los productos naturales del país”. Martínez publicó después numerosos artículos en la revista de la Sociedad, *Anales de la Sociedad Española de Historia Natural*.

En 1872 fue nombrado Catedrático de Zoografía de Vertebrados de la Universidad Central lo que como ya se ha dicho le convertía en Jefe de la misma Sección en el Museo al pertenecer este a la Universidad. Según indica Agustín J. Barreiro en su historia del MNCN con él se *inicia un período de mayor actividad en la vida del Museo, que en este tiempo estaba concretada por completo a las funciones universitarias*. Desde esta posición realizó numerosos trabajos en colecciones e informes sobre las mismas y participó en el nombramiento de corresponsales del Museo. En la colección de mamíferos formó y actualizó el libro de entradas en base al cual Ángel Cabrera publicó en 1900 con la autorización del propio Martínez el *Catálogo de los ejemplares*

que constituyen la colección de mamíferos (ACN0245/004). En 1874 formó parte de una comisión que recibió a Alfonso XII en una visita al Museo durante la cual se le hizo constar la falta de espacio en sus instalaciones. Sin embargo, tampoco descuidó su actividad docente y en 1879 publicó la *Distribución metódica de los Vertebrados* destinado fundamentalmente a sus alumnos universitarios.

A pesar de que el espacio del Museo en la calle Alcalá, donde compartía edificio con la Real Academia de Bellas Artes de San Fernando, era ya claramente insuficiente, en 1895 el Ministro de Fomento promulgó una Orden de traslado del Museo de Ciencias Naturales a los bajos de la Biblioteca Nacional. La Sociedad Española de Historia Natural dirigió al Ministro un escrito en el que se protestaba por ese traslado a un local que no reunía las condiciones para albergarlo. El documento estaba firmado entre otros socios por Ramón y Cajal y Martínez y Sáez (ACN0315/024/002). Pese a las protestas, el traslado se efectuó de una forma apresurada, permaneciendo las colecciones amontonadas y sin ordenar durante años.



Fig. 3. De izquierda a derecha, Francisco de Paula Martínez, Juan Isern, Fernando Amor y Manuel Almagro en Montevideo (Uruguay). Archivo MNCN (ACN001/001/249).



No obstante, se empezó a construir un nuevo mobiliario, pero Martínez y Sáez, siempre pendiente de todos los aspectos relacionados con las colecciones informó en 1899 al director del Museo sobre la deficiente construcción de los armarios destinados a vertebrados en la nueva sede del Paseo de Recoletos (ACN0315/022/010). El Museo no se reabrió hasta 1902 un año después de que Ignacio Bolívar fuese nombrado director del mismo.

Martínez y Sáez, como Amor y Mayor, también ha estado presente en las exposiciones del Museo dedicadas a la Expedición del Pacífico. Entre ellas hay que destacar la exposición temporal “Pacífico inédito 1862-1866” celebrada en 1992, tras el hallazgo y posterior restauración de las placas originales de las fotografías que Rafael Castro realizó durante la expedición y que se consideraban perdidas.

La versión itinerante de esta exposición fotográfica circuló por diferentes ciudades españolas (Plasencia, Logroño, León, Palencia, Valladolid, Zamora, Cádiz, Barcelona, Gijón, Móstoles, Cáceres, Sevilla, Collado-Villalba, Zarauz) entre los años 1993 y 1999 y, en colaboración con la AEI visitó Ecuador, Chile y Brasil entre 2000 y 2001. Después las placas originales se sometieron a una segunda restauración y las nuevas copias integraron otra versión de la exposición itinerante que en colaboración con el Instituto Cervantes visitó entre 2006 y 2009 once sedes (Nueva York, Sao Paulo, Río de Janeiro, Oporto, Lisboa, Sofía, Bucarest, Belgrado, Bruselas, Utrech y Dublín) (ACN2435-2437).

En 2013 la exposición temporal “Tesoros del Amazonas” rendía homenaje a los españoles que habían explorado y contribuido al conocimiento científico de este sistema fluvial a lo largo de la historia. En la muestra tuvieron un papel relevante los protagonistas de “El Gran Viaje” de la Expedición al Pacífico y se mostraron ejemplares enviados por sus protagonistas, dibujos y material utilizado para su recolección.

La exposición permanente titulada “La Comisión Científica del Pacífico (1862-1866)” in-

augurada 2019 dedica también un espacio a Martínez y Sáez donde se exhibe su publicación sobre los bivalvos marinos magníficamente ilustrada.

4. FRANCISCO QUIROGA Y RODRÍGUEZ (1853-1894)

Su padre era veterinario y amigo del geólogo Casiano de Prado con los que realizó sus primeras excursiones geológicas por los alrededores de Madrid. Estudió Farmacia en la Universidad Central de Madrid entre 1868 y 1871. También estudió Ciencias y después se doctoró en ambas disciplinas. En 1872 se convierte en uno de los primeros socios de la Sociedad Española de Historia Natural (SEHN) fundada en 1871.

Además, formó parte de la Institución Libre de Enseñanza (ILE) fundada en 1876 por Francisco Giner de los Ríos que había surgido como reacción a la oposición a la libertad de cátedra tras la restauración borbónica. La ILE estuvo dedicada a la educación primaria y secundaria, aunque en principio tuvo carácter universitario. Dentro de la ILE Quiroga comienza a su carrera docente como profesor de Química en los cursos de preparación de acceso a Farmacia y Medicina y contribuye a la creación de los laboratorios de Física y Química. Con los alumnos de la ILE fue pionero en la realización de excursiones científicas a la Sierra de Guadarrama.

En su dedicación a los estudios petrográficos y mineralógicos, de los que finalmente se ocuparía, tuvo mucha influencia el geólogo José Macpherson (1839-1902), también ligado a la SEHN. Con él se inició Quiroga en la petrografía a través de un método innovador para estudiar las rocas que consistía en cortarlas en finas láminas y examinarla a través del microscopio petrográfico.

En 1879 adquiere por oposición la plaza de ayudante segundo de Mineralogía del Museo de Ciencias Naturales (ACN0237/045), donde se ocupa de las colecciones mineralógicas, que ordena y amplía con materiales que él mismo colecta, clasifica y estudia, incluyendo los mi-

nerales y rocas que llegaron de la Expedición al Pacífico (1862-1865).

En 1883 se celebró, en el actual Palacio de Velázquez del madrileño Parque del Retiro, la Exposición Nacional de Minería, Artes Metalúrgicas, Cerámica, Cristalería y Aguas Minerales. A Quiroga se le encargó la preparación de la muestra de minerales de España que iba a representar al Museo en la Exposición, junto con Miguel Maisterra, geólogo y director del Museo en aquel momento. Con esta participación, la Junta del Museo de Ciencias Naturales recibió *la Medalla de Oro por su colección de Minerales* que era el premio otorgado por el jurado en la categoría de Enseñanza y Bibliografía. Medalla que se conserva actualmente en la Colección de Bellas Artes del Museo (MNCN-BA0001).

Con el patrocinio de la Sociedad Española de Geografía Comercial se organizó en 1886 una expedición al Sahara con objetivos tanto comerciales y colonizadores como científicos. Entre los primeros estaban el de proteger el área de pesca de Canarias, controlar y redirigir el comercio entre el África subsahariana y el Magreb y obtener la firma de un tratado de protección en la región (en el marco de lo es-

tablecido en la Conferencia de Berlín, 1885). Por otra parte, entre los objetivos científicos hay que señalar que había pocos estudios en esta zona sobre meteorología, geografía y topografía o recursos naturales y ninguno de ellos protagonizado por españoles.

Los integrantes de la expedición fueron Francisco Quiroga, geólogo, Julio Cervera, ingeniero militar y Felipe Rizzo, arabista e intérprete. Quiroga y el resto de los expedicionarios se reunieron en Las Palmas de Gran Canaria y ya en África el recorrido fue desde Río de Oro hasta la sejba de Iyil y el Adrar et Tmarr, es decir de oeste a este siguiendo el trópico de Cáncer (Fig. 4). Desde un principio se encontraron con todo tipo de dificultades tanto las referentes al clima que incluían calor excesivo, tormentas de arena y falta de agua como las ocasionadas por los habitantes de la zona que les robaron los dromedarios e intentaron saquearles y las debidas a la hostilidad de los guías que tomaban decisiones sobre la ruta a seguir en contra de los expedicionarios y les impedían realizar mediciones y usar los instrumentos científicos, actividades que tenían que ejecutar durante la noche o a escondidas. A pesar de estos inconvenientes se

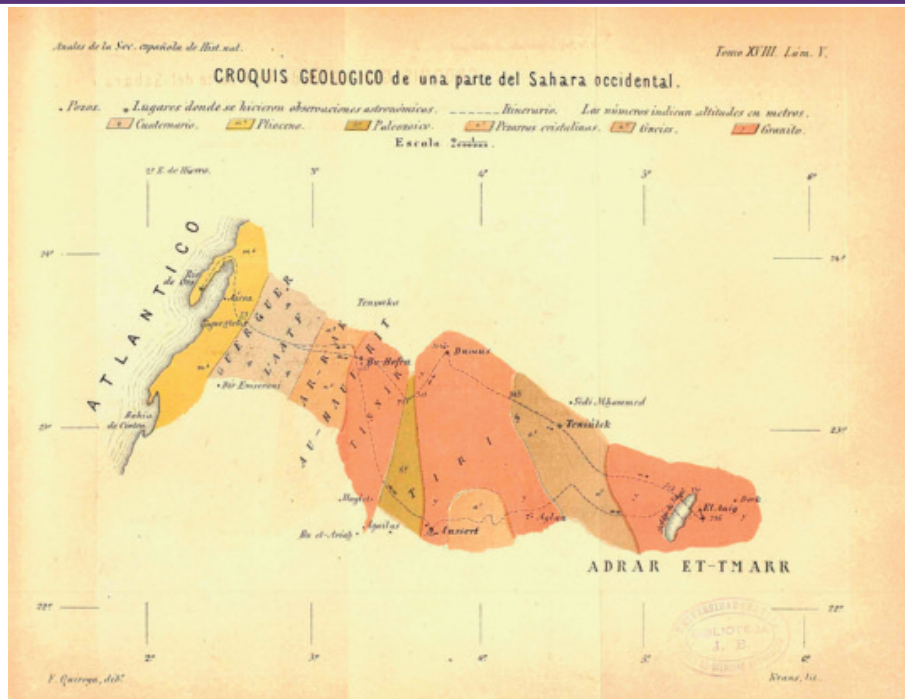


Fig. 4. Croquis geológico e itinerario de la expedición al Sáhara realizado por Francisco Quiroga. 1889. *Anales de la Sociedad Española de Historia Natural*. Tomo XVIII. Lám. V.



obtuvieron resultados científicos relevantes. Entre ellos se confirmó que la superficie del Sáhara no se encuentra por debajo del nivel del mar y que no hay ningún río que desemboque en la bahía de Río de Oro, según determinó y publicó Quiroga en 1866 en los *Anales de la Sociedad Española de Historia Natural (Tomo XV. Lám. III)*. Además, recolectaron plantas, animales, minerales y fósiles que fueron estudiados, entre otros, por Martínez y Sáez (coleópteros, reptiles y mamíferos).

Respecto a los resultados comerciales / coloniales se consiguió la firma de un tratado de protectorado del Sáhara desde la costa atlántica hasta la sejba de Iyill con el sultán Uld-el Aidda del Adrar-et-Tamrr.

Quiroga, por su parte publicó amplios e innovadores resultados sobre sus investigaciones en el Sáhara, acerca de sus habitantes, sus minerales, rocas y fósiles y de la geología y geografía tanto del Sáhara como de Río de Oro. Estos trabajos fueron recogidos en la *Revista de Geografía Comercial, Anales de la Sociedad Española de Historia Natural, Boletín de la Institución Libre de Enseñanza y Boletín de la Sociedad Geográfica de Madrid*.

En 1888 obtiene por oposición la Cátedra de Cristalografía en la Universidad Central. Es la primera cátedra de cristalografía en Europa y en el Archivo del Museo se conserva la comunicación de Miguel Colmeiro, Rector de la Universidad Central de la toma de posesión de Quiroga como Catedrático de Cristalografía al director del Museo de Ciencias Naturales (ACN0237/045).

En 1890 publica junto a Ignacio Bolívar y Salvador Calderón un nuevo manual de ciencias naturales titulado *Elementos de Historia natural* que contenía los apartados dedicados a Uranografía, Geología y Biología y, fundamentalmente, sostenía un enfoque novedoso sobre temas polémicos en aquel momento como el concepto de especie, herencia, evolución y filogenia.

Francisco Quiroga falleció prematuramente en 1894 y Salvador Calderón y Arana también miembro de la Sociedad Española de Historia Natural le dedicó ese mismo una amplia ne-

crología que se recoge en *Actas de la Real Sociedad Española de Historia Natural (Vol. 23)*.

En 2006 y 2007 se celebraron distintas conmemoraciones del 120 aniversario de la expedición al Sahara de 1886, entre ellas un ciclo de conferencias que tuvo lugar en el Museo Nacional de Ciencias Naturales y la Fundación Giner de los Ríos entre septiembre y octubre de 2006, que contó además con la participación del Ilustre Colegio Oficial de Geólogos, el Instituto Geológico y Minero de España, la Sociedad Geográfica Española, el Club Alpino Madrileño, la Real Sociedad de Historia Natural y la Real Sociedad Geográfica. En 2007 se realizó una expedición conmemorativa organizada por las mismas instituciones anteriormente señaladas y coordinada por el ingeniero industrial Jorge Pina. Sin embargo, según explica Juan José Sanz Donaire uno de los participantes, en el artículo que publicó en el *Boletín de la Real Sociedad Geográfica* en 2009 (Boletín de la R.S.O., CXLV, 2009 (233-246)) no pudo seguir el mismo itinerario porque “*Si la Comisión del XIX realizó el viaje a pie, aunque con la ayuda de dromedarios, desde Río de Oro, [...] en busca de la reunión con Ahmed ben Mhammel Uld-elAidda, señor del Adrar et Tmarr, en las salinas de Lyil, la ocupación del territorio saharauí por Marruecos, dividiendo este en lo que sus habitantes llaman ‘Territorios Ocupados’ y ‘Territorios Liberados’ desaconseja, cuando no impide, el seguimiento de la misma ruta por parte de esta expedición conmemorativa. Así se planea la llegada a la selva de Lyil con ayuda de saharauis desde sus campamentos en tierras del desierto argelino inmediato a Tinduf, atravesando Mauritania y los Territorios Liberados*”. En lo que sí coincidieron ambas expediciones es que en ambas los equipos que habían llevado los expedicionarios para registrar imágenes del viaje fueron destruidos por las arenas del Sahara. En 1886 fue la cámara fotográfica que portaba Cervera la que quedó destruida y en 2007 se quedaron sin funcionar las cámaras de vídeo que llevaban dos técnicos para filmar la expedición con el objetivo de realizar un documental que en esta ocasión no puedo ser.



Fig. 5. Concepción Sáenz, junto a sus predecesores, Eugenio Ortiz y Emiliano Aguirre (primero y segundo a la izquierda respectivamente) y a su sucesor Pere Alberch, en 1989. Foto: Servicio de Fotografía MNCN.

Posteriormente en 2008 se publicó *Conmemoración de la Expedición Científica de Cervera-Quiroga-Rizzo al Sáhara Occidental en 1886*, dentro del colección Estudios sobre la Ciencia del CSIC, con la edición a cargo de José Antonio Rodríguez Esteban.

En cuanto a la presencia de Francisco Quiroga en las exposiciones del MNCN, se puede señalar que tuvo un espacio en la vitrina histórica de la exposición temporal conmemorativa de los 250 años de la institución que se celebró en 2021. Y, además, desde 2010 comparte una vitrina con Alexander von Humboldt y Salvador Calderón y Arana en la exposición permanente “Minerales, fósiles y evolución humana”.

5. CONCEPCIÓN SÁENZ LAÍN

Farmacéutica y botánica fue la primera mujer que dirigió el Museo Nacional de Ciencias Naturales entre 1986 y 1988. A pesar del corto periodo de tiempo en que estuvo en el cargo, continuó la labor de renovación del Museo iniciada por Emiliano Aguirre (1985-1986). Además, inició la restauración arquitectónica del pabellón de geología en el ala sur del edificio, donde posteriormente puso en marcha la exposición “Historia de la Tierra y de la Vida”

que fue inaugurada finalmente por su sucesor Pere Alberch en 1989 (Fig. 5).

Agradecimientos

A las profesionales del Archivo del MNCN, Mónica Vergés y Piluca Rodríguez y a los de la Biblioteca, Isabel Morón e Ignacio Pino por su valiosa colaboración. Trabajo realizado en el marco del proyecto del Plan Nacional del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades con referencia PID2021-123323NB-I00 / AEI/10.13039/501100011033/ FEDER, UE.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Aguirre E, et al. Mariano de la Paz Graells 1809-1898. La aplicación de la ciencia. Exposición. Madrid: Museo Nacional de Ciencias Naturales (CSIC); 2009.
2. Barreiro AJ. El Museo Nacional de Ciencias Naturales (1771-1935). Aranjuez, Madrid: Ed. Doce Calles; 1992.
3. Bonilla E, Peña de Camus S, Eds. Minerales, Fósiles y Evolución Humana (2 vols.). Madrid: Museo Nacional de Ciencias Naturales (CSIC); 2013.
4. Calatayud Arinero MA, Puig-Samper Mulero MA. Pacífico Inédito, 1862-1866. Exposición Fotográfica. Madrid: Lunwerg Editores, S.A.; 1992.



5. Calderón S. El Profesor D. Francisco Quiroga y Rodríguez. Actas de la Sociedad Española de Historia Natural 1894; 23: 150-164.
6. Casado de Otaola S. La ciencia en el campo. Naturaleza y regeneracionismo. Quiroga, Calderón, Bolívar. Madrid: Nivola Libros y Ediciones, S.L.; 2001.
7. Lobón-Cervía J, Peña de Camus S. Tesoros del Amazonas. Madrid: Museo Nacional de Ciencias Naturales; 2013.
8. Osuna MC, Onrubia M, Martín Albaladejo C. La colección de minerales del Museo de Ciencias Naturales y la Exposición Nacional de Minería de 1883. Bol R Soc Esp Hist Nat Secc Aula Museos y Colecciones 2021; 8: 107-118.
9. Perejón A. Fernando Amor y Mayor (1823?-1863), nuevos datos para su biografía y análisis de las aportaciones geológicas de su obra. Bol R Soc Esp Hist Nat Secc Geol 2012; 106: 53-84.
10. Puig-Samper MA. Crónica de una expedición romántica al Nuevo Mundo. Madrid: Consejo Superior de Investigaciones Científicas; 1988.
11. Rodríguez Esteban JA, Ed. Conmemoración de la expedición científica al Sáhara Occidental en 1886. Madrid: Consejo Superior de Investigaciones Científicas; 2008.
12. Sanz Donaire JJ. El viaje al Sáhara en mayo de 2007 conmemorativo de la "Comisión Científica Cervera-Quiroga" en 1886. Boletín de la Real Sociedad Geográfica 2009; CXLV: 233-246.

PÁGINAS WEB CONSULTADAS

13. <https://historia-hispanica.rah.es/biografias/3421-fernando-amor-y-mayor>
14. <https://historia-hispanica.rah.es/biografias/29321-francisco-de-paula-martinez-y-saez>
15. <https://historia-hispanica.rah.es/biografias/37011-francisco-quiroga-y-rodriguez>

Si desea citar nuestro artículo:
Farmacéuticos naturalistas en el Museo Nacional de Ciencias Naturales
Soraya Peña de Camus Sáez
An Real Acad Farm (Internet).
An. Real Acad. Farm. Vol. 92. nº 1 (2026) · pp. 33-44
DOI:<http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2026.92.01.02>



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Producción industrial en continuo de comprimidos mediante granulación con tornillos co-rotatorios**Continuous industrial production of tablets by granulation with co-rotating screws**

Manuel Córdoba Díaz y Damián Córdoba Díaz

Dpto. Farmacia Galénica y Tecnología Alimentaria. Insto. Universitario de Farmacia Industrial. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

e-mail:

Trabajo ganador del premio del CGCOF en el Concurso Científico 2025
Recibido el 2 de octubre de 2025; aceptado el 12 de diciembre de 2025
Disponible en internet el 31 de marzo de 2026

PALABRAS CLAVE

Fabricación en continuo
Tecnología analítica de procesos
Verificación continua de procesos
Control activo de procesos
Algoritmos de auto-optimización

RESUMEN

La fabricación en continuo es una de las estrategias más prometedoras que puede suponer una revolución en la Industria Farmacéutica en un futuro próximo. Esta estrategia no supone simplemente un cambio desde la fabricación por lotes a la fabricación en continuo, sino que implica un cambio en la definición de LOTE. Desde esta perspectiva, la publicación de versión aprobada de la guía ICH Q13 en 2023 detalla aspectos científicos y regulatorios clave, incluidos ciertos elementos de las Normas de Correcta Fabricación específicos de la fabricación en continuo como la “Tecnología Analítica de Procesos”. La cantidad de información relacionada con la fabricación en continuo en términos de número de publicaciones científicas ha aumentado significativamente en los últimos años, especialmente desde la aprobación de los primeros medicamentos fabricados de forma continua en 2015.

La fabricación continua de comprimidos constituye uno de los ejemplos de esta tecnología, que implica un mezclado previo en-línea, granulación húmeda continua mediante equipos de tornillos gemelos, desecación en continuo mediante lechos fluidos, y un paso final de compresión. Se ha descrito incluso algunos métodos para incorporar una fase de recubrimiento pelicular en continuo gracias a los nuevos equipos desarrollados como el recubridor ConsiGma® y la disponibilidad de nuevos sensores. La conocida como 4^o revolución industrial promete notables avances de los sistemas e infraestructuras productivas, basados en la experiencia obtenida de la digitalización y de las herramientas operacionales, así como de la capacidad de integrar la inteligencia artificial en el proceso para crear nuevos entornos automatizados con algoritmos auto-optimizados.

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**

Continuous manufacturing
Process analytical technology
Continuous process verification
Active process controls
Self-optimizing algorithms

ABSTRACT

Continuous Manufacturing is one of the most promising strategies that can make up a revolution in the Pharmaceutical Industry for the near future. This strategy does not simply suppose a change from batch manufacturing to continuous manufacturing, but a change of the definition of BATCH. From this perspective, the publication of the approved version of the ICH Q13 guideline in 2023 specify key scientific and regulatory considerations, including certain Good Manufacturing Practice (GMP) elements specific to continuous manufacturing like "Process Analytical Technology". The body or information in terms of scientific publications concerning continuous manufacturing has increased dramatically in the last few years, specially form the approval of the first drug products manufactured in a continuous manner in 2015.

Continuous manufacturing of tablets constitutes one of the examples of this technology, what involves a previous in-line blending, continuous wet granulation using a twin screw system, continuous drying with fluidized beds and a final compression. It has been also described some methods to include an additional step of continuous film-coating thanks to the new equipment developed like ConsiGma® Tablet Coater and to the new analytical sensors available. The so-called 4th industrial revolution promises remarkable advancements of manufacturing systems and infrastructures, based on the experience obtained from digitalization and operational tools and on the ability of integrating artificial intelligence in the process to create new automated environments with self-optimizing algorithms.

1. INTRODUCCIÓN: FABRICACIÓN POR LOTES Y FABRICACIÓN EN CONTINUO

La Industria Farmacéutica ha constituido un ejemplo de implantación y mejora de procesos de fabricación manteniendo como eje central la CALIDAD DEL PRODUCTO FINAL, lo que se ha traducido en una filosofía de mejora continua. Tradicionalmente, este objetivo de calidad del medicamento se ha perseguido a través de la estrategia de fabricación por lotes (1). Este modo de trabajar parece el más lógico si consideramos que fabricamos una cantidad fija y siempre igual de un medicamento, mediante procedimientos previamente definidos de operaciones de fabricación y de control, tanto en proceso como en producto terminado. Dicho control sobre producto terminado condiciona la liberación de un lote al mercado en función del cumplimiento de una serie de criterios y requisitos de calidad previamente establecidos.

Además, el hecho de trabajar con un concepto de lote facilita la traza de un medicamento y su posible retirada en caso necesario.

Las Guías de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario (*EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use*), disponibles en la base de datos de acceso público EUDRALEX (2), establecen que el seguimiento de la calidad del medicamento comprende el ciclo de vida completo del medicamento, desde la fase de ensayos clínicos hasta la retirada final del producto (3). La normativa europea aconseja la incorporación al mencionado proceso de seguimiento de la calidad, las indicaciones de otras guías internacionales como las de la Conferencia Internacional de Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos de Uso Humano, conocidas comúnmente como guías ICH. En concreto, las guías



ICH Q9 e ICH Q10, centradas en la calidad farmacéutica y en la gestión de riesgos (4, 5), recomiendan la integración de las normas de calidad farmacéutica con los conceptos de calidad globales definidos en la norma ISO 9001:2015, generalmente aceptada como el “estándar de oro” de las normas de gestión de calidad (3, 6).

En las guías GMP europeas, se define el concepto de LOTE como *“una cantidad definida de materia prima, material de acondicionamiento o producto procesado en uno o múltiples etapas del que se espera que sea homogéneo”*, si bien incluye una aclaración indicando que *“en el caso de fabricación en continuo, el concepto de lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, caracterizada por un grado de homogeneidad definido”* (6). En el anexo 1 de la Directiva 2001/83/EC, revisada por la Directiva 2003/63/EC (8), se especifica expresamente la siguiente definición orientada a efectos de control del producto terminado: *“Un lote de un medicamento comprende todas las unidades de una forma farmacéutica que provengan de una misma cantidad inicial de material y hayan sido sometidas a la misma serie de operaciones de fabricación y esterilización o, en el caso de un proceso de producción continuo, el conjunto de unidades fabricadas en un lapso de tiempo determinado”*. Como podemos observar, en las definiciones actualizadas ya se introduce una posibilidad de establecer un tipo de lote basado en la fabricación en continuo.

En 2016, el Subcomité de Fabricación Avanzada de la secretaría de estado de la que depende la política científica en Estados Unidos, marcaba las áreas prioritarias financiables de investigación y desarrollo para los siguientes años. En el sector farmacéutico, se plantaron varias líneas estratégicas de I+D, como la necesidad de profundizar en la fabricación de medicamentos de origen proteico, fabricación de principios activos a demanda o la incorporación de la filosofía de fabricación en continuo. En 2019, con la crisis sanitaria

desencadenada por la pandemia COVID-19, se evidenció la necesidad de desarrollar estrategias de fabricación de medicamentos a gran escala y con procesos de desarrollo rápidos y eficaces (9).

Los retos planteados en la última década encaminados a una mejora en la automatización de procesos y en conseguir métodos de fabricación más rápidos, sostenibles y eficaces, han supuesto un aumento del interés de la Industria Farmacéutica por la implantación de la estrategia basada en la fabricación en continuo. Si bien, se ha venido centrando su gestión de riesgos y de calidad en procedimientos basados en la CALIDAD POR ENSAYO, conocida por sus iniciales QbC (*Quality by Control*), han aparecido nuevos enfoques basados en estrategias de CALIDAD POR DISEÑO (QbD - *Quality by Design*) y en la TECNOLOGÍA ANALÍTICA DE PROCESOS (PAT - *Process Analytical Technology*) (9). Estas nuevas herramientas han hecho posible que la fabricación en continuo de medicamentos sea ya una realidad y existen numerosos ejemplos de procesos en continuo ya aprobados. Uno de los ejemplos más significativos de esta nueva tendencia, que supuso un hito en la implantación de la fabricación en continuo, es la aprobación en 2015 por parte de la FDA y de la EMA de Orkambi®, el primer comprimido obtenido mediante esta tecnología, lo que abrió la senda para posteriores autorizaciones como Prezista® en 2016, Verzenio® en 2017, o Daurismo® en 2018 entre otros (1, 10-14). Para ello se han tenido que superar una serie de falsos mitos como los siguientes:

“La fabricación en continuo sólo es útil para volúmenes de producción que exceden la capacidad de los procesos farmacéuticos” lo que se contradice con las actuales evidencias de la utilidad de esta tecnología en todo tipo de tamaños de fabricación en cuanto ahorro de tiempo y coste de procesos de control.

“La fabricación en continuo no es una estrategia apropiada cuando el tipo de producto fabricado cambia con una alta frecuencia”, afirmación que hoy día carece de fundamento,



ya que se ha demostrado que, en aquellos procesos de fabricación en continuo implantados, la agilidad para incorporar cambios es mucho mayor que en los tradicionales procesos por lotes.

“Un proceso de fabricación en continuo no puede reproducir los niveles de calidad requeridos por la industria farmacéutica”, aseveración totalmente rebatida por los numerosos ejemplos de medicamentos ya aprobados que se elaboran mediante esta tecnología.

“La dificultad de validación y el escepticismo por parte de las agencias reguladoras pueden retrasar la puesta en comercialización del producto”. A este respecto, se ha visto que un proceso que es controlado mediante una tecnología analítica de procesos (PAT) es mucho más ágil y eficaz a la hora de realizar validaciones de cualquier modificación en las operaciones de producción. Como se ha comentado anteriormente, el gran número de medicamentos aprobados por las agencias reguladoras como FDA y EMA que hoy día han adoptado la fabricación en continuo, desmontan este argumento.

No fue hasta 2019 cuando el Departamento de Salud de la FDA publicó el borrador de una guía (Docket No. FDA-2019-D-0298) para la implantación de procesos de fabricación en continuo (15), basándose en las evidencias del conocimiento acumuladas hasta ese momento, y en la publicación previa de una guía de la Sociedad Americana para Ensayos y Materiales (American Society for Testing and Materials - ASTM) en 2016 sobre aplicación de verificación de procesos en continuo para fabricación farmacéutica y biofarmacéutica, guía que se ha revisado por última vez en octubre de 2024 y constituye uno de los documentos de referencia en el marco regulatorio que afecta a esta tecnología (16).

El Consejo Internacional de Armonización de los Requisitos Técnicos de los Medicamentos de Uso Humano (ICH) publicó en 2021 el borrador de una guía dirigida a sentar base regulatoria internacional en lo tocante a la fabricación en continuo. El texto definitivo

para esta guía aprobada vio la luz finalmente en noviembre de 2022 con el título original *“ICH Q13 - Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products”*.

(17). En este documento se definen y describen conceptos regulatorios clave como el “estado de control”, “validación de proceso”, “verificación en continuo”, “lote”, “frecuencia de monitorización”, “trazabilidad”, así como otros aspectos relacionados con la gestión de no conformidades, validaciones de procesos de limpieza, lote de registro, liberación paramétrica, o tecnología analítica de procesos (PAT), etc.

Haciendo una revisión del volumen de literatura científica aparecida en las últimas décadas sobre *“Pharmaceutical continuous manufacturing”* se observa la tendencia representada en la figura 1 en la que también se marcan los hitos principales en el desarrollo e implantación de la fabricación en continuo.

Como podemos observar, en el último año se ha multiplicado casi por diez el número de publicaciones científicas con respecto al número registrado en el año 2000. Además, se observa que el interés científico de la fabricación en continuo registra una tendencia creciente con una pendiente constante media que se interpreta como un incremento sostenido medio de aproximadamente 1.500 publicaciones / año. Esta tendencia se sostiene sobre las novedades técnicas y regulatorias surgidas, sobre todo a partir de la directiva 2003/63/EC que ya introducía el embrión de lo que posteriormente se plasmaría en un marco legislativo consolidado.

Si analizamos los datos numéricos en profundidad, se observan dos fases diferenciadas. En la primera etapa comprendida entre los años 2000 y 2015, se observa un incremento inter-anual de aproximadamente 1.100 publicaciones. A partir de 2015, cuando se publica la noticia de la aprobación de los primeros medicamentos fabricados en continuo, la tendencia se dispara, alcanzándose un incremento medio inter-anual de unas 2500 publicaciones nuevas por año.

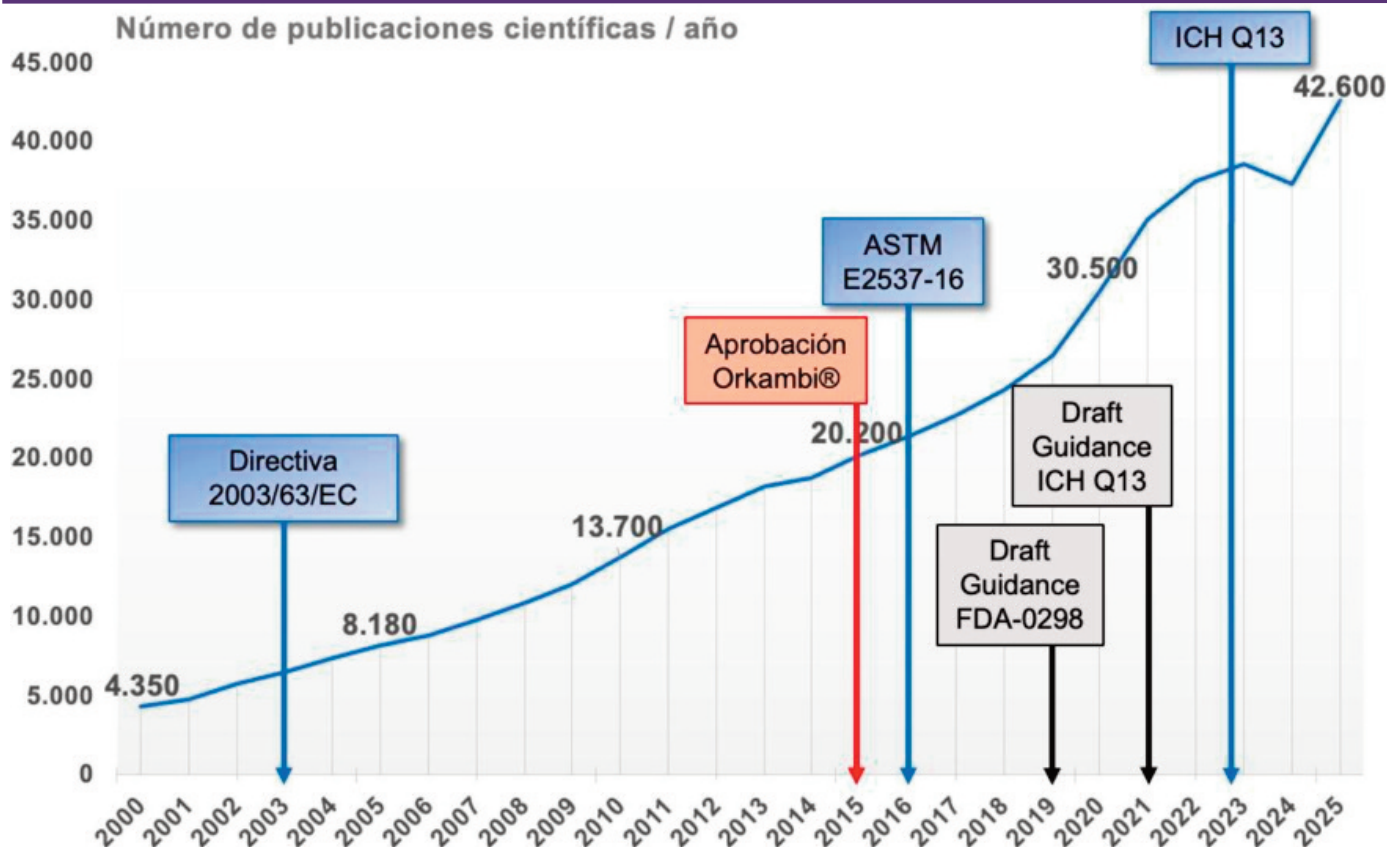


Fig. 1: evolución del número de publicaciones científicas (datos extraídos de Google académico) sobre “pharmaceutical continuous manufacturing desde el año 2000 hasta la actualidad.

Otra conclusión que se deriva de la observación de estos datos es que el interés científico sobre esta tecnología, en modo alguno ha tocado techo: Si bien, en 2024, se registra una ligera caída probablemente derivada de la publicación ya definitiva de ICH Q13, que acaba definiendo y acotando un gran número de conceptos, se registra una recuperación de nuevo en 2025, considerando incluso que en este último año, aún no está concluido a la fecha de recopilación de datos que incluye hasta el mes de octubre.

Los principales conceptos definidos en la normativa consolidada a través de la guía ICHQ13 son los siguientes:

- **Controles de Proceso Activo (*Active Process Controls*):** sistema de diseño de *hardware* y *software*, mecanismos y algoritmos que ajustan el funcionamiento de un proceso de forma automática para mantener el producto final dentro de unas especificaciones definidas.

- **Perturbaciones:** modificaciones no planificadas en parámetros de entrada del proceso que exceden los límites de especificaciones normales operativas, como parámetros de proceso inesperados, propiedades de materias primas que salen del intervalo de especificaciones de aceptación, parámetros de equipos inesperados, etc. que se introducen en el sistema).
- **Desviación de materiales:** procedimientos para aislar o separar materiales del flujo de producción en el proceso en continuo.
- **Trazabilidad de materiales:** capacidad para rastrear un material a lo largo del proceso de fabricación.
- **Mantenimiento del modelo:** conjunto de actividades planificadas durante el ciclo de vida del producto con el fin de analizar y mantener el rendimiento del modelo y garantizar su idoneidad de manera continua para el propósito previsto y aprobado.



- Dinámica del proceso: respuesta de un proceso de fabricación a cambios en las entradas o condiciones, o a posibles eventos transitorios.
- Distribución del tiempo de residencia (RDT): medida del intervalo de tiempos de residencia que experimenta un material al pasar por un entorno de proceso, recipiente u operación unitaria específica.
- Tiempo de ejecución (RT): tiempo necesario para obtener una cierta cantidad de producto de salida.
- Sensor virtual: modelo que se utiliza en lugar de la medición física para estimar una variable o atributo (p. ej., un atributo de calidad de un material) a partir de datos obtenidos por mediciones reales (p. ej., datos de proceso). El desarrollo del modelo, incluida la selección de dichas variables de datos, se basa en un conocimiento integral tanto del proceso como del producto y del proceso.
- Estado estacionario: estado definido por una condición estable que se mantiene inalterada y sin cambios a lo largo del tiempo.
- Evento transitorio: condición temporal en la que un proceso experimenta un cambio dinámico, que puede ser debido a una perturbación o a una alteración intencionada de las condiciones operativas seleccionadas (p. ej., arranque, parada, cambios de una condición operativa a otra).
- Operación unitaria: etapa básica de un proceso que conlleva una transformación física, química o biológica (p. ej., una reacción química, un proceso de cristalización, una etapa de filtración, mezcla, granulación, compresión, pero también un proceso de cultivo celular, una purificación o una inactivación de virus).

Entre los conceptos que quedan definidos en la normativa, destaca por su importancia el de LOTE. Según la guía ICH Q13, la definición previamente dada en la ICH Q7 es perfectamente aplicable a la fabricación en continuo, tanto de principios activos como de medicamentos.

Según esto, el tamaño de lote en un procedimiento en continuo se define a partir de las cantidades de materiales de partida, de la cantidad de producto final o del tiempo definido por un flujo operacional definido.

A pesar de lo expuesto, se admiten algunas alternativas como por ejemplo definir el tamaño de lote en términos de intervalo. Por ejemplo, definiendo en tiempo mínimo y máximo de producción o el número mínimo y máximo de unidades producidas. En este caso, debe justificarse el método por el que se establece dicho intervalo, de forma que una modificación de tamaño de lote dentro del intervalo aprobado, es una cuestión gestionada internamente desde el propio Sistema de Calidad Farmacéutica (PQS por sus iniciales en inglés). Sin embargo, cualquier cambio de tamaño de lote que sobrepase los límites del intervalo definido en su aprobación inicial, debe justificarse de manera clara y consistente y sufrir un proceso de aprobación previa por parte de la autoridad regulatoria.

Según lo explicado anteriormente, es necesario establecer un procedimiento de medida con unos criterios de aceptación claramente definidos en el Sistema de Calidad Farmacéutica que permitan establecer los parámetros comparativos de consistencia entre lotes y de robustez del sistema. En todo caso, el procedimiento que se escoja para definir el tamaño de lote debe quedar perfectamente descrito en el dossier de autorización.

En definitiva, no sería del todo correcto abordar la implantación de un proceso de fabricación en continuo como un cambio desde una fabricación por lotes, sino que supondría una re-definición del concepto de lote.

En el apartado 4.6 de la guía se especifica la filosofía a seguir para pasar de un proceso de fabricación “por lotes” a una “fabricación en continuo”. En general, se destaca la necesidad de desarrollar una estrategia de control adecuada, de modo que el producto final obtenido mediante fabricación en continuo presente una calidad comparable a la del elaborado mediante fabricación por lotes.



Debe usarse un enfoque científico y técnico basado en análisis de riesgos para establecer de manera adecuada la comparación antes mencionada y valorar la necesidad de realizar estudios adicionales de bioequivalencia, estudios no clínicos o clínicos, así como datos de estabilidad. La guía ICH Q13 recomienda encarecidamente solicitar la aprobación regulatoria antes de implementar la conversión de un proceso por lotes aprobado a un proceso continuo, pudiendo consultar con la autoridad regulatoria para aclarar las expectativas regulatorias y la aceptabilidad de su estrategia y la documentación presentada para los cambios propuestos (por ejemplo, cuándo son necesarios cambios potenciales en la formulación para permitir la conversión a un proceso continuo y el impacto de estos cambios en el registro del producto).

2. MODERNAS HERRAMIENTAS PARA LA IMPLANTACIÓN Y MEJORA DE SISTEMAS DE PRODUCCIÓN EN CONTINUO.

Si analizamos la evolución de la tecnología en los procesos industriales, podemos hablar de cuatro fases claramente definidas (18, 19):

- **Industria 1.0:** Primer paso de la evolución de la industria farmacéutica, definida a lo largo del S. XIX por el cambio de escala de producción manual de medicamentos al desarrollo de maquinaria industrial, capaz de aumentar los niveles de producción y de homogeneizar las características del producto final. Este salto fue posible a partir de farmacias de las que nacieron incipientes instalaciones de fabricación a escala industrial de medicamentos.
- **Industria 2.0:** Etapa definida por la irrupción de la electricidad que trajo consigo el desarrollo de maquinaria más eficiente y con un grado de automatización superior. En esta etapa se implantan los primeros sistemas de control pasivo, basados en la observación de ciertos parámetros de fabricación.
- **Industria 3.0:** Esta tercera revolución industrial viene marcada por la revolución

tecnológica basada en los avances en informática, comunicación e internet que ha posibilitado un mayor grado de automatización de procesos y equipos. Esto ha servido para profundizar en las tecnologías de automatización de los procesos productivos y de control y poder definir así conceptos como el de la fabricación en continuo.

- **Industria 4.0:** Basada en los avances de la etapa anterior, esta cuarta revolución industrial supone una mejora y perfeccionamiento en la creación de algoritmos y otras herramientas como el control y garantía de calidad de procesos en continuo (19-24) que permiten un manejo de gran cantidad de datos en tiempo real en la creación de sistemas productivos que se auto-controlan y se auto-regulan, basados en la aún hoy incipiente irrupción de la inteligencia artificial.

El cambio de paradigma en el concepto de lote anteriormente descrito plantea una serie de retos importantes en el sentido de que se necesita implantar un sistema de control continuo en tiempo real desde el Sistema de Calidad Farmacéutica para asegurar la homogeneidad entre lotes y el mantenimiento de un nivel de calidad adecuado en el producto final. Es lo que se conoce como “monitoreo continuo de parámetros críticos de proceso” (CPP por sus iniciales en inglés). Es por tanto necesario tener la capacidad de medir en tiempo real, a lo largo del flujo de producción, atributos y parámetros que definen la calidad de materias primas de partida, productos intermedios y producto final usando lo que se conoce como **TECNOLOGÍA ANALÍTICA DE PROCESOS (PAT por sus iniciales en inglés)** (25).

La PAT se basa en la incorporación de técnicas analíticas que permiten proporcionar datos sobre la calidad del producto a lo largo de la cadena de producción de una manera rápida y no destructiva. Técnicas como la espectroscopía de infrarrojo cercano (NIR) o la espectroscopía RAMAN han ganado una gran notoriedad por su rapidez de respuesta y su



sensibilidad. Ambas técnicas son complementarias desde la perspectiva de que presentan una sensibilidad distinta para según qué grupos funcionales, siendo la espectroscopía NIR más sensible para enlaces polares y estados vibracionales asimétricos y la RAMAN, más útil para la detección y cuantificación de moléculas con grupos apolares y con estados vibracionales simétricos (25-28).

Otras técnicas que han ganado gran notoriedad por su posibilidad de servir como sondas - PAT, son por ejemplo la IMAGEN POR PULSOS TERAHERTZICOS (TPI), que se ha mostrado especialmente útil para medir el grosor de una cubierta polimérica y su evolución a lo largo de un proceso de recubrimiento pelicular de comprimidos, mediante cambios en la refractividad de un haz de luz láser que incide sobre la muestra (29, 30). Otro ejemplo de técnica capaz de medir en tiempo real el grosor de una película aplicada es la TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT), basada en el fenómeno de interferencia de baja coherencia de las ondas de luz que se reflejan tras penetrar en la muestra (31).

El ANÁLISIS DE IMAGEN MULTIESPECTRAL UV constituye otro ejemplo de técnica aplicable como sonda PAT, ya que proporciona información en tiempo real sobre la distribución de distintos compuestos en el lecho de una muestra mediante el uso de diferentes filtros que permiten analizar la imagen ultravioleta a diferentes longitudes de onda (32-34) lo que permite obtener parámetros indicativos de homogeneidad de una mezcla, distribución de un polímero en un proceso de recubrimiento, etc.

Las técnicas anteriormente mencionadas son ejemplos de sondas - PAT que nos permiten obtener datos en tiempo real a lo largo de un proceso continuo de fabricación de medicamentos en diferentes formas farmacéuticas, pero si consideramos incorporación de la estrategia de fabricación en continuo en la síntesis y purificación de principios activos, las posibilidades son aún mayores. En estos casos se están empezando a implantar técnicas basadas en la espectroscopía RAMAN, Resonancia

Magnética Nuclear o Espectrometría de Masas entre otras. Esto ha permitido incorporar a la ecuación, no solo la estrategia PAT sino la posibilidad de desarrollar ALGORITMOS DE AUTO-OPTIMIZACIÓN DE PROCESOS (35-37), lo que supone un notable avance en la creación de sistemas productivos automatizados y autoajustables en función de las posibles desviaciones halladas y en la predicción de las mismas.

No es posible analizar el grado de implantación actual ni la evolución de la estrategia de fabricación en continuo sin analizar la influencia de la irrupción de la INTELIGENCIA ARTIFICIAL. Son numerosos los estudios que plantean la aplicación de la IA en este aspecto. Ya en 2020 y 2021 aparecen diversos intentos de predecir el impacto de la IA (38-40). Recientes estudios de revisión (41) evidencian que la IA es ya, hoy en día, una herramienta capaz de detectar desviaciones y proponer correcciones y modificaciones en procesos de fabricación, empaquetado y control de calidad, manteniendo niveles de control de calidad fiables a lo largo del proceso de producción en continuo, siendo capaz de predecir posibles riesgos, anticipándose a los procesos de mantenimiento de equipos, etc. Se constituye por tanto la AI en una prometedora herramienta que proporciona a las empresas industriales del sector farmacéutico una mejora en la capacidad de tomar decisiones estratégicas. Es difícil predecir a día de hoy hasta qué punto la IA transformará los procesos de fabricación industrial de medicamentos, y la fabricación en continuo se aprovecha ya de esta herramienta para mejorar la capacidad y agilidad productiva.

3. GRANULACIÓN HÚMEDA EN CONTINUO MEDIANTE TORNILLOS GEMELOS CO-ROTATORIOS

Uno de los recursos galénicos habituales en la elaboración de comprimidos o cápsulas rígidas, es la granulación. Mediante este proceso, se pretende transformar una mezcla pulverulenta con malas propiedades de flujo, proble-



mas de segregación, deficiente capacidad de compactación, con tendencia al apelmazamiento o simplemente con riesgo elevado de generar aerosoles en fábrica, en agregados sólidos de partículas individuales con unas adecuadas propiedades mecánicas para su manipulación posterior. De manera general, los problemas de las mezclas anteriormente comentados pueden ser achacados a diferencias significativas en las distintas propiedades físicas de las partículas implicadas, tales como: Tamaño, cristalinidad, porosidad, carga eléctrica, densidad real y aparente, geometría, rugosidad o humedad en equilibrio, entre otras.

Existen diversas técnicas de fabricación de granulados, entre las que destacan en industria farmacéutica, la granulación húmeda y la granulación seca. La granulación húmeda implica la adición sobre la mezcla pulverulenta, de disolventes puros o mezclas de éstos, para facilitar la incorporación y distribución de los aglutinantes en el lecho pulverulento o disolver componentes de la mezcla que, tras la eliminación de los líquidos, faciliten la generación de puentes sólidos estables entre las partículas. Por su parte, la granulación seca supone la compactación a alta presión de la mezcla para su posterior fragmentación. En este caso es habitual incorporar mayor proporción de aglutinantes o excipientes más potentes. Aunque cada modalidad tiene sus ventajas e inconvenientes, ambos sistemas necesitan de posteriores procesos de molienda, selección del rango de tamaño adecuado y lubricación de las partículas obtenidas. En general, la granulación húmeda es la técnica más habitual a nivel industrial por su versatilidad y experiencia de uso, lo que facilita la identificación de variables críticas en el proceso y permite lograr el espacio de diseño de la formulación de manera sencilla.

Desde un punto de vista práctico, los principales mecanismos de enlace entre partículas sólidas son los siguientes (42):

- Fuerzas de cohesión en películas de líquidos inmóviles como consecuencia de la dis-

ponibilidad de moléculas de agua en la superficie de las partículas en cantidad suficiente como para formar una película continua. Esta película es capaz de disminuir la distancia entre las partículas e incrementar el área de contacto interparticular favoreciendo la cohesión mediante fuerzas de van der Waals. Es responsable de la adhesión de mezclas en presencia de humedad. En el caso de que el agua contenga moléculas de aglutinante disueltas, las fuerzas de cohesión pueden ser elevadas.

- Fuerzas interfaciales en películas de líquidos móviles. Cuando la cantidad de líquido se incrementa lo suficiente para dejar de ser una película inmóvil superficial, se crean puentes líquidos entre las partículas debido a la presión capilar y a fuerzas interfaciales. Aunque reversibles tras el secado, estas uniones preceden a la formación de puentes sólidos formadas por los aglutinantes y otras sustancias disueltas en el líquido de granulación. Por eso es fundamental la disposición del aglutinante en la superficie de la partícula, para formar uniones con otras partículas. El proceso de aglomeración puede ser considerado como un paso entre un sistema trifásico (aire-líquido-sólido) en el que la mayoría de las partículas se encuentran al estado pendular, a un sistema bifásico (líquido-sólido) en el que las partículas se ensamblan en un estado capilar. Si seguimos incorporando agua, las fuerzas capilares desaparecen y sólo la tensión superficial mantiene unida la gota, desapareciendo por tanto las fuerzas interfaciales. Flemmer consideró para esferas lisas que el contenido en humedad entre estos estados sería: régimen pendular (0 - 13,5%), funicular (13,6-99%) y capilar 100%. La fuerza de unión de un aglomerado según la ecuación de Rumpf dependería de la porosidad y del diámetro de las partículas, de la fuerza de unión de un único puente entre dos partículas y del número de puentes de contacto entre



ambas (43). La fuerza de unión de un puente entre dos partículas depende de la suma de la fuerza capilar de succión y de la tensión superficial del líquido. El máximo grado de unión del aglomerado se consigue al estado capilar. A partir de ahí, si seguimos incorporando agua obtendríamos una gota con partículas en suspensión que se mantendría exclusivamente por la tensión superficial del solvente. Un aspecto a considerar en la calidad del gránulo final como consecuencia de estas fuerzas de cohesión es la migración intragranular de componentes más solubles como consecuencia de la mayor presión de succión y del incremento del área de contacto entre gránulos. Cuanto mayor es la superficie específica mayor es este efecto. Durante el amasado, para una cantidad fija de líquido, la fuerza de cohesión, la densidad y el contenido en humedad se incrementan con el tiempo, hasta un punto en que la fuerza de cohesión cae como consecuencia de un “efecto lubricante” del líquido. En ese momento, la masa se comportaría como una pasta.

- Formación de puentes sólidos: se pueden formar por reacciones químicas entre componentes de la mezcla, cristalización de sustancias disueltas, solidificación de componentes fundidos o endurecimiento de aglutinantes. En procesos de alta cizalla y como consecuencia de la fricción entre partículas o por el elevado aporte externo de energía, pueden producirse incrementos locales de temperatura y presión que pueden favorecer estos procesos.
- Atracción entre partículas sólidas y entrelazamiento mecánico: aunque menos importante en comparación con los mecanismos anteriores, la atracción entre partículas sólidas y fenómenos de entrelazamiento entre partículas irregulares puede contribuir en ocasiones de manera significativa, a la formación de un gránulo denso y de buenas propiedades mecánicas. En la granulación húmeda, el mecanismo de

agregación de partículas predominante es la formación de puentes líquidos que se establecen entre partículas sólidas y la posterior formación de puentes sólidos, si bien, inicialmente y al final del proceso también es interesante la contribución de las fuerzas de van der Waals y electrostáticas entre partículas sólidas. El gránulo inicial consiste en partículas humedecidas que forman aglomerados por puentes líquidos. Las fuerzas de amasado en los granuladores hacen que la distancia entre partículas se reduzca y se densifique el aglomerado y si la cantidad de agua es suficiente, se saturan los poros entre partículas. Las fuerzas de cizalla pueden romper estos puentes líquidos. Por lo general, se considera que la granulación húmeda es un equilibrio entre aglomeración y rotura de partículas. Por tanto, para iniciar la granulación debe formarse un núcleo inicial, seguido de una consolidación y coalescencia entre gránulos. La formación de gránulos puede ser debida también a la coalescencia de varios aglomerados. Este tipo de gránulos presentan un ligero exceso de humedad en superficie y cierta plasticidad. Gránulos más secos no serán capaces de realizar estos mecanismos de coalescencia, aunque si serán capaces de captar en superficie partículas de menor tamaño.

Tradicionalmente, la industria farmacéutica ha trabajado con lotes, es decir, cantidades previamente definidas de materias primas, que son transformadas en un lote homogéneo de medicamentos. En los últimos años, sin embargo, existe un interés creciente en nuestro sector por la introducción de procesos continuos debido a su capacidad de producción sólo limitada por el tiempo de funcionamiento del sistema (esto lo hace especialmente interesante tanto para grandes producciones como para lotes clínicos y subclínicos), ausencia de complejos procesos de escalado por concepto, robustez de los procesos en total sintonía con las actuales recomendaciones de la normativa 21-CFR y las guías QbD de la EMA, reducción de costos productivos (mano de obra, materias primas, equipos y espacio), facilidad de auto-



matización por la aplicación de técnicas analíticas en línea (PAT) y en general por el incremento del rendimiento de las líneas de producción. En granulación, la vía seca mediante cilindros compactadores es un buen ejemplo de esta tendencia. En el caso de la granulación húmeda, los procesos son más complejos, pudiendo hablar de sistemas semi-continuos y totalmente continuos.

4. SISTEMAS “CLÁSICOS” DE GRANULACIÓN HÚMEDA EN CONTINUO

4.1. Sistemas de lecho fluido

Los equipos de lecho fluido de granulación húmeda en continuo pueden dividirse en dos categorías, los de celda sencilla y los de celda múltiple. Los primeros surgieron como modificaciones de los equipos tradicionales de lotes adaptados a esta nueva corriente de producción. Para ello, se incorporaron sistemas continuos tanto de alimentación de mezcla como de descarga del granulado. Debido al elevado riesgo de generación de finos por la baja eficacia del proceso, estos equipos suelen equiparse en su descarga con ciclones que permiten devolver, siempre que sea posible por la naturaleza del proceso, las partículas no granuladas al equipo. En estos equipos, debido a que coexisten en un único equipo todas las fases del proceso de formación y consolidación de agregados, el diseño en “sectores” independientes dentro del equipo de los distintos tipos de aire necesarios para el proceso, es crítico. Un ejemplo de esta tecnología son los equipos de la línea AGT de Glatt.

En los equipos de celda múltiple (44) por su parte, la mezcla accede por un lateral del equipo y se desplaza de manera homogénea a través de un plato perforado hacia la zona de descarga, bien por vibración o empujado por corrientes de aire. La geometría de dichas perforaciones hace que se creen micro turbulencias de partículas para generar los modelos de flujo adecuados. En cuanto al aire de entrada, éste es calefactado a ajustado en su hu-

medad en los distintos compartimentos del equipo en función de la fase de granulación en la que se encuentre cada segmento, precalentamiento y mezclado o humectación, nucleación, crecimiento, secado o enfriamiento de los aglomerados. En cuanto a las boquillas atomizadoras, hay diseños de atomización contracorriente (top-spray como el sistema Glatt CF) o cocorriente (bottom-spray como el sistema Niro), éste último para granulados complejos que necesiten aprovechar los fenómenos de sobre humectación típicos de este diseño. En algunos equipos, el compartimento interior está dividido físicamente en celdas no estancas que facilitan el establecimiento de zonas separadas, mientras que en otros, estas zonas se establecen exclusivamente por el desplazamiento de los aglomerados y por la circulación de aire.

4.2. Sistemas mecánicos

El sistema Glatt MulticellTM, es un sistema intermedio entre los sistemas mecánicos y los de lecho fluido. Está formado por un sistema de alimentación y transporte de la unidad granuladora de 4-9 kg, un molino rotatorio, tres lechos fluidos en paralelo (precalentado, calentado y enfriamiento) y un sistema de transporte final para moler y seleccionar los gránulos de los lechos. El tránsito entre los distintos equipos se hace por transporte neumático.

5. SISTEMAS DE GRANULACIÓN HÚMEDA EN CONTINUO POR EXTRUSIÓN

Existen varios diseños de equipos, todos ellos adaptados de la tecnología de extrusión, los extrusores de rodillos, los extrusores de tornillo simple y los extrusores de tornillos gemelos (TSG). Un extrusor industrial en comparación con los equipos “clásicos” de granulación, es un equipo de tamaño similar a un equipo piloto o incluso galénico. En los extrusores de tornillo, además de los aspectos considerados anteriormente como la humectabilidad de la



mezcla o la aglomeración de partículas entre otros, es necesario considerar como consecuencia de su reducido tamaño y precisión de granulación, otros aspectos críticos como la facilidad de eliminar el aire interpuesto entre las partículas, posibles fenómenos de fusión y la refrigeración del sistema. Dado que salvo en equipos experimentales, los tornillos no están refrigerados, el control de la temperatura ha de hacerse mediante el cuerpo del extrusor. Otro aspecto importante para entender el funcionamiento de estos equipos es considerar que la fricción entre la mezcla y el cuerpo del extrusor es mayor que la fricción entre la mezcla y los tornillos.

Estos equipos vienen acompañados de una o varias tolvas de alimentación dotadas de alimentadores de tornillo sin fin y dispuestas sobre balanzas de precisión para saber en todo momento, la cantidad de producto que están dosificando. En la situación ideal, cada tolva debería contener un único componente de la formulación y el propio sistema, dosificaría de manera secuencial la cantidad de cada uno de los componentes produciéndose la mezcla de manera adecuada en los primeros segmentos del granulador. En otros equipos sin embargo, el sistema se alimenta de una única tolva en donde la mezcla homogénea se va dosificando. En este segundo caso y para poder ser considerado un equipo de producción en continuo, la mezcla debería proceder de una mezcladora en continuo. En cuanto a la alimentación del líquido para la granulación, es habitual emplear bombas peristálticas, aunque en caso necesario, es posible emplear otro tipo de bombas de mayor presión. En cuanto al volumen dosificado, se puede controlar mediante sencillos caudalímetros de Coriolis o mediante métodos gravimétricos.

En cuanto al secado de los gránulos recién formados, lo habitual es conectar el granulador mediante transporte neumático a lecho fluidos continuos como los comentados anteriormente. En el caso del sistema ConsiGma de GEA, el lecho fluido se encuentra segmentado en seis celdas independientes, es decir

subdivide en sublotes la producción continua de granulados para secarlos. El granulado húmedo accede a una de estas celdas mediante un distribuidor central, y el equipo, va aportando aire caliente con un estado higrométrico bajo al principio, y frío y en equilibrio al final del ciclo, de tal manera que el gránulo seco es aspirado del equipo en unos pocos minutos y conducido a una unidad de caracterización. Existen algunos sistemas de secado a vacío asistido por microondas o por contacto pero su uso industrial está todavía muy limitado.

Los TSG son equipos que ofrecen un control superior sobre las características granulares en comparación con otras técnicas de granulación (45). Además, por su propio diseño aplican sobre la mezcla presiones y cizallas significativas, provocando que los gránulos obtenidos presenten una elevada densidad, debido fundamentalmente a la compresión de los puentes líquidos (46). Esto hace además que su capacidad para retener líquidos sea baja y por ende su estabilidad sea alta (47, 48). Las variables a considerar en la granulación húmeda mediante TSG aparecen recogidos en la tabla 1 (49, 50).

Las principales variables en este tipo de granuladores están relacionadas con la configuración de los tornillos. Existen segmentos de transporte de diferentes longitudes y diseños capaces de generar fuerzas rotacionales y axiales para mover la mezcla a lo largo del TSG sin compactarla o cortarla. Un aspecto importante de estos segmentos es la longitud de paso o distancia fija entre dos partes idénticas del segmento; un paso grande permite trasladar mayor cantidad de producto que un paso estrecho, por lo que se dispondrían en la zona de alimentación del tornillo. Sin embargo, un paso estrecho es más apropiado en zonas de mayor densificación del material (51). Por otro lado, el sistema incorpora segmentos de amasado y segmentos de corte o de alta cizalla, cuyo diseño, inclinación relativa frente al elemento contiguo (52), espesor (53), etc., hace que su capacidad de generar mezclas distributivas (aquellas que reducen la

Tabla 1: Variables a considerar en la granulación húmeda mediante granuladores de tornillos gemelos

| MATERIAL PULVERULENTO | EQUIPO | LÍQUIDO DE GRANULACIÓN | PROCESO |
|--|---|---|--|
| Distribución del tamaño de partícula Densidad real y aparente | Configuración de los tornillos: <ul style="list-style-type: none"> Número, posición y ángulo de los elementos de cizalla | Viscosidad Tensión superficial | Velocidad de incorporación de líquido granulador |
| Cohesión Porosidad | <ul style="list-style-type: none"> Longitud de los tornillos | Tensión INTERFACIAL sólido-líquido | Velocidad de alimentación de la mezcla |
| Cargas electrostáticas | <ul style="list-style-type: none"> Relación entre la longitud y el diámetro de los tornillos | Composición cuali/cuantitativa de aglutinante | Velocidad de giro de los tornillos |
| Forma, superficie y rugosidad de las partículas | Sistema de alimentación de material pulverulento | Método de incorporación del aglutinante | Potencia del motor |
| Proporción cuantitativa de los componentes | Diámetro y posición de las boquillas del líquido de granulación en el granulador | | Temperatura camisa calefactora |
| Homogeneidad de premezclas | | | Potencia impulsión de aire |
| Segregación durante el transporte | | | |
| Solubilidad en el líquido de granulación | | | |
| Humedad en equilibrio | | | |
| Higroscopicidad | | | |
| Humectabilidad | | | |

distancia física entre dos partículas para facilitar que se generen interacciones) y dispersivas (aquellas que rompen la fuerza de cohesión de aglomerados para facilitar cambios morfológicos y reducción de tamaño) en el proceso sea mayor (54, 55). Estos segmentos dependen del fabricante, no existiendo actualmente la posibilidad de intercambiarlos. Existen distintos estudios como el de El H-agrasy y colaboradores (56) que abordan la influencia de estas variables en la calidad final del granulado (57).

La relación sólido-líquido es un parámetro fundamental y específico de cada proceso. En general, la proporción de líquido mínima para conseguir gránulos es muy inferior a la necesaria en los sistemas tradicionales de lecho fluido o alta cizalla, esto facilita el secado posterior. Sin embargo, los gránulos obtenidos suelen presentar superficies irregulares y distribuciones bimodales con alta proporción de finos, que hacen indispensable una caracterización de los granulados como paso previo a su uso para compresión lo que dificulta su



integración en un sistema continuo. El incremento en la proporción de aglutinante en el líquido (58), o simplemente un incremento de líquido, permiten conseguir distribuciones monomodales pero habitualmente de tamaño excesivamente grandes

(59). Por último, es importante considerar que estos sistemas admiten una proporción de líquido mayor que los sistemas clásicos llegando a la sobrehumectación y bloqueo del sistema si no se controlan adecuadamente el resto de las variables operacionales (60).

Otro aspecto importante a considerar, al menos desde un punto de vista teórico, sería la velocidad de giro de los tornillos ya que ésta condicionaría la velocidad de alimentación y el tiempo de residencia de la mezcla en el sistema. En la práctica, numerosos estudios han demostrado que este aspecto no repercute de manera tan significativa a las propiedades de los gránulos elaborados, como la configuración del tornillo u otras variables del proceso como la temperatura o la propia resistencia intrínseca del material (61, 62).

En una colaboración entre distintas universidades europeas y varias industrias farmacéuticas se llevó a cabo un proceso de granulación húmeda y posterior compresión en una línea completa en continuo, empleando un TSG como granulador (Figura 2) (45). Como variables, se ensayaron la velocidad de alimentación de la mezcla, el número de elementos de corte y el ángulo relativo entre ellos, la temperatura de la camisa de recirculación y la manera de añadir la povidona K30, en húmedo o en seco. Como respuestas posibles se evaluaron el torque y la variación de temperatura del TSG, la distribución de tamaño de partícula por tamización analítica, la friabilidad y la fluidez del granulado obtenido y por último, la resistencia a la fractura, porosidad, friabilidad, tiempo de disgregación y velocidad de disolución de la teofilina anhidra incorporada de los comprimidos. Los parámetros con mayor influencia en la calidad del granulado y de los comprimidos finales fueron el número de elementos de corte incorporados en los tor-

nillos, no tanto su inclinación relativa, la manera de incorporar el aglutinante y la temperatura del cuerpo del granulador como consecuencia de las fricciones del material entre si y con la pared interna del granulador. Equipos que carezcan de un sistema eficaz para mantener la temperatura del sistema no serían capaces de mantener el estado estacionario durante un tiempo prolongado en un proceso industrial a pesar del reducido tiempo de residencia.

Como continuación del estudio anterior, se incorporaron a la salida del TSG en línea, una sonda Parsum® para determinar el tamaño de partícula de los gránulos recién obtenidos, una sonda Raman y una sonda NIR con transformada de Fourier, para evaluar la uniformidad y posibles variaciones de los espectros de la teofilina durante el proceso y determinar cual sería la PAT más adecuada para este proceso (63). Como conclusiones de este estudio se puso de manifiesto ambas sondas eran adecuadas si bien, el Raman tenía mayor sensibilidad que el NIR. Durante el proceso y en función de las variables operacionales de las distintas pruebas realizadas, se demostró que si no se optimizaban estas de manera óptima, se podría generar teofilina monohidrato y formas metaestables que podrían modificar la eficacia terapéutica de la formulación final, en consonancia con estudios publicados con posterioridad (64).

Recientemente Fekete y cols. (65) han sido capaces de elaborar en continuo, comprimidos con granulación húmeda previa, empleando un TSG pero sin incorporar ningún líquido durante el proceso y evitando por tanto la necesidad de procesos de secado posteriores. Para ello, han calentado la mezcla durante la granulación, a la temperatura mínima para obtener el agua de cristalización del tartrato sódico incorporado a la mezcla. Si bien la velocidad de producción no es excesivamente alta y la técnica no es aplicable a principios activos termosensibles, la aproximación que han logrado supone un importante avance en la implantación de este tipo de técnicas.



Fig. 2: Detalle de la línea ConsiGma 25 empleada en el estudio. A la izquierda se observa el lecho fluido de seis segmentos y a la derecha, conectado por vacío, el TSG equipado con una única tolva de alimentación de mezclas.

En los últimos años, una vez conocidas la influencia de las distintas variables en el proceso, existe un número significativo de publicaciones sobre modelado y simulación como el modelado de balance poblacional, la dinámica de fluidos computacional, la técnica de elementos discretos y el software de modelado de procesos asociados a la generación de redes neuronales y a la inteligencia artificial, para comprender y optimizar procesos de granulación húmeda con TSG. A modo de ejemplo Zahonyi y colaboradores (66), desarrollaron una red neuronal multicapa y una red neuronal antropomórfica a partir de los parámetros de proceso aplicados y sin necesidad de entrenarlas con mediciones analíticas directas. Una vez demostrada su capacidad predictiva ajustaron la red multicapa para identificar los parámetros más influyentes y lo emplearon como un sensor virtual a la autorregulación del proceso.

6. CONCLUSIONES

A raíz del avance regulatorio que ha supuesto la publicación de la guía ICH Q13 y de los distintos ejemplos de medicamentos autorizados, fabricados de forma continua, la fabricación en continuo es hoy día una realidad que promete abrir las puertas hacia una nueva filosofía de trabajo en la Industria Farmacéutica. La implantación de nuevas técnicas analíticas como RAMAN, NIR, etc., capaces de constituir sondas de tecnología analítica de procesos, merced a la posibilidad real de proporcionar datos de funcionamiento del sistema en tiempo real, así como las herramientas informáticas basadas en el Big Data y la Inteligencia Artificial, han hecho posible esta llamada cuarta revolución industrial o “Industria 4.0”.

En dicho contexto, la fabricación de medicamentos en diferentes formas farmacéuticas de forma continua es ya un hecho. La produc-



ción de comprimidos recubiertos en continuo ha demostrado su eficacia y su agilidad en comparación con los procedimientos “clásicos”, gracias a los nuevos equipamientos disponibles en el mercado industrial.

Sobre esta base, es difícil predecir la profundidad del impacto de esta nueva estrategia de fabricación que irrumpe con fuerza a nivel mundial pero es seguro que la Industria Farmacéutica ha emprendido un camino de modernización, que supondrá una mayor agilidad en la producción de medicamentos, sin menoscabar sus estándares de calidad, seguridad y eficacia.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Vervaet C, Remon JP. Continuous granulation. In: Swarbrick J, Ed. Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology. New York: Informa Healthcare; 2009; pp. 308-322.
2. EU GMP Vol 4. Guidelines for Good Manufacturing Practices for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Pharmaceutical Quality System. Disponible en: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en [consultado noviembre 2025].
3. Poli M, Quaglierini M, Zega A, Pardini S, Telleschi M, Iervasi G, Guiducci L. Risk Management in Good Manufacturing Practice (GMP) Radiopharmaceutical Preparations. *Appl Sci* 2024; 14(4): 1584.
4. ICH Q10. Pharmaceutical Quality System - Scientific Guideline. 2015. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q10-pharmaceutical-quality-system-scientific-guideline> [consultado noviembre 2025].
5. ICH Q9. Quality Risk Management - Scientific Guideline. 2015. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q9-quality-risk-management-scientific-guideline> [consultado noviembre 2025].
6. Dixit S, Suryawanshi SJ, Arora S, Sharma N, Shukla VK. A Comprehensive Review on the Good Manufacturing Practices Standards. *Understanding Pharmaceutical Standards and Regulations: Insights Towards Best Practice* 2025; 2.
7. https://health.ec.europa.eu/document/download/e99884fd-2b52-470b-9453-10346ddb6cbd_en
8. Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. *ELI*: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj>
9. Liu P, Jin H, Chen Y, Wang D, Yan H, Wu M, Zhu W. Process analytical technologies and self-optimization algorithms in automated pharmaceutical continuous manufacturing. *Chin Chem Lett* 2024; 35(3): 108877.
10. García V, Córdoba M, Córdoba D, Garrosa M, Jiménez P, Girbés T. El reto de la fabricación en continuo en la industria farmacéutica. *Pharmatech* 2018; 37: 58-62.
11. Nasr M, et al. Regulatory perspectives on continuous pharmaceutical manufacturing: moving from theory to practice: september 26-27, 2016, international symposium on the continuous manufacturing of pharmaceuticals. *J Pharm Sci* 2017; 106: 3199-3206.
12. Yu LX, Kopcha M. The future of pharmaceutical quality and the path to get there. *Int J Pharm* 2017; 528: 354-359.
13. Badman C, et al. Why we need continuous pharmaceutical manufacturing and how to make it happen. *J Pharm Sci* 2019; 108: 3521-3523.
14. Pagliarulo N. Pharma's slow embrace of continuous manufacturing. *BiopharmaDive* 2018. Disponible en: <https://www.biopharmadive.com/news/pharmas-slow-embrace-of-continuous-manufacturing/532811/> [consultado noviembre 2025].
15. Quality Considerations for Continuous Manufacturing; Draft Guidance for Industry. Docket No. FDA-2019-D-0298. Department of Health and Human Services - FDA. *Federal Register* 2019; 84(39).
16. ASTM E2537-16. Standard Guide for Application of Continuous Process Verification to Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing. ASTM International; 2016. Disponible en: <https://store.astm.org/e2537-16.html> [consultado noviembre 2025].
17. ICH Q13. Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 2022.



18. Arden NS, Fisher AC, Tyner K, Yu LX, Lee SL, Kopcha M. Industry 4.0 for pharmaceutical manufacturing: Preparing for the smart factories of the future. *Int J Pharm* 2021; 602: 120554.
19. Morcillo-Bellido J, Merino-Fuentes R, Morcillo-García J. Industry 4.0: Impact Analysis on Global Pharma Companies' Supply Chains. In: *Internet of Things and Data Science in Engineering Management: Selected Papers from the 16th International Conference on Industrial Engineering and Industrial Management*. Cham: Springer Nature Switzerland; 2025; pp. 53-64.
20. Markarian J. Digitalization Moves Forward in Pharma Equipment and Processes. 2021.
21. Kumar A, Sharad N, Kishore A. The synergy of artificial intelligence in life science operations and its impact on GDP. *Int J DevOps* 2024; 1(1): 27-40.
22. Khanna A, El Barachi M, Jain S, Kumar M, Nayyar A, Eds. *Artificial intelligence and machine learning in drug design and development*. John Wiley & Sons; 2024. Singh S. Leveraging AI and Machine Learning in Six-Sigma Documentation for Pharmaceutical Quality Assurance. *Chin J Appl Physiol* 2024; 40: e20240005.
23. Suriyaamporn P, Pamornpathomkul B, Patrojanasophon P, Ngawhirunpat T, Rojanarata T, Opanasopit P. The artificial intelligence-powered new era in pharmaceutical research and development: A review. *AAPS PharmSci-Tech* 2024; 25(6): 188.
24. Vanhoorne V, Vervaet C. Recent progress in continuous manufacturing of oral solid dosage forms. *Int J Pharm* 2020; 579: 119194.
25. Colón YM, Vargas J, Sánchez E, Navarro G, Románach RJ. Assessment of robustness for a near-infrared concentration model for real-time release testing in a continuous manufacturing process. *J Pharm Innov* 2017; 12(1): 14-25.
26. Beg S, Ahirwar K, Almalki WH, Almuji SS, Alhamyani A, Rahman M, Shukla R. Nondestructive techniques for pharmaceutical drug product characterization. *Drug Discov Today* 2025; 30(1): 104249.
27. De Beer T, Burggraeve A, Fonteyne M, Saerens L, Remon JP, Vervaet C. Near infrared and Raman spectroscopy for the in-process monitoring of pharmaceutical production processes. *Int J Pharm* 2011; 417(1-2): 32-47.
28. Galata DL, Péterfi O, Ficzer M, Szabó-Szócs B, Szabo E, Nagy ZK. The current state-of-the-art in pharmaceutical continuous film coating - A review. *Int J Pharm* 2025; 669: 125052.
29. Alves-Lima D, Song J, Li X, Portieri A, Shen Y, Zeitler JA, Lin H. Review of terahertz pulsed imaging for pharmaceutical film coating analysis. *Sensors* 2020; 20(5): 1441.
30. Wolfgang M, Poms J, Herndler V, Huegel I, Kipping T, Spoerk M, Khinast JG. Real-time monitoring of multiparticulate coating processes at industrial-scale using ultra-high-resolution optical coherence tomography. *Int J Pharm* 2025; 675: 125546.
31. Péterfi O, Mészáros LA, Szabó-Szócs B, Ficzer M, Sipos E, Farkas A, Nagy ZK. UV-VIS imaging-based investigation of API concentration fluctuation caused by the sticking behaviour of pharmaceutical powder blends. *Int J Pharm* 2024; 655: 124010.
32. Ficzer M, Madarász L, Kádár S, Farkas A, Mészáros LA, Nagy ZK. UV imaging as a novel, ultrafast chemical mapping tool for pharmaceutical tablet analysis. *Microchem J* 2025; 115032.
33. Péterfi O, Mészáros LA, Szabó-Szócs B, Ficzer M, Sipos E, Farkas A, Nagy ZK. UV-VIS imaging-based investigation of API concentration fluctuation caused by the sticking behaviour of pharmaceutical powder blends. *Int J Pharm* 2024; 655: 124010.
34. Liu P, Jin H, Chen Y, Wang D, Yan H, Wu M, Zhu W. Process analytical technologies and self-optimization algorithms in automated pharmaceutical continuous manufacturing. *Chin Chem Lett* 2024; 35(3): 108877.
35. Adak S. Advances in the Synthesis and Optimization of Pharmaceutical APIs: Trends and Techniques. *Univers J Pharm Pharmacol* 2025; 4: 1239.
36. Damiri H, Steinberger M, Kuchler L, Azimi A, Martinuzzi S, Sagmeister P, Horn M. Model-based real-time optimization in continuous pharmaceutical manufacturing. *Comput Chem Eng* 2025; 192: 108915.
37. Roggo Y, Jelsch M, Heger P, Ensslin S, Krumme M. Deep learning for continuous manufacturing of pharmaceutical solid dosage form. *Eur J Pharm Biopharm* 2020; 153: 95-105.
38. Colombo S. Applications of artificial intelligence in drug delivery and pharmaceutical development. In: *Artificial Intelligence in Healthcare*. Academic Press; 2020; pp. 85-116.



39. Patel J, Patel D, Meshram D. Artificial intelligence in pharma industry - A rising concept. *J Adv Pharmacogn* 2021; 1(2): 54-64.
40. Rajesh MV, Elumalai K. The transformative power of artificial intelligence in pharmaceutical manufacturing: Enhancing efficiency, product quality, and safety. *J Holistic Integr Pharm* 2025; 6(2): 125-135.
41. Litster J, Ennis BJ. *The Science & Engineering of Granulation Processes*. Dordrecht: Kluwer Academic; 2004.
42. Ennis BJ. *Theory of Granulation: An Engineering Perspective*. In: Parikh DM, Ed. *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*. 2nd ed. Boca Raton: Taylor & Francis; 2005.
43. Conti FB. *Continuous Fluid Bed Agglomeration*. NEUHAUS NEOTEC Maschinen- und Anlagenbau GmbH [Video]. YouTube; 2020. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=vc8nvScFrMk> [consultado noviembre 2025].
44. Vercruyse J, Díaz DC, Peeters E, Fonteyne M, Delaet U, Van Assche I, et al. Continuous twin-screw granulation: Influence of process variables on granule and tablet quality. *Eur J Pharm Biopharm* 2012; 82: 205-211.
45. Iveson SM, Litster JD, Hapgood K, Ennis BJ. Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: A review. *Powder Technol* 2001; 117: 3-39.
46. Peeters M, Jiménez AAB, Matsunami K, Ghijs M, dos Santos Schultz E, Roudgar M, et al. Analysis of the effect of formulation properties and process parameters on granule formation in twin-screw wet granulation. *Int J Pharm* 2024; 650: 123671.
47. Dhenge RM, Cartwright JJ, Hounslow MJ, Salman AD. Twin-screw granulation: Steps in granule growth. *Chem Eng J* 2012; 164: 8.
48. Meng W, Rao KS, Snee RD, Ramachandran R, Muzzio FJ. A comprehensive analysis and optimization of continuous twin-screw granulation processes via sequential experimentation strategy. *Int J Pharm* 2019; 556: 349-362.
49. Kotamarthy L, Ramachandran R. Mechanistic understanding of the effects of process and design parameters on the mixing dynamics in continuous twin-screw granulation. *Powder Technol* 2021; 390: 73-85.
50. Kitching VR, Rahmanian N, Jamaluddin NH, Kelly A. Influence of type of granulators on formation of seeded granules. *Chem Eng Res Des* 2020; 160: 154-161.
51. Sarhangi Fard A, Anderson PD. Simulation of distributive mixing inside mixing elements of co-rotating twin-screw extruders. *Comput Fluids* 2013; 87: 79-91.
52. Kittikunakorn N, Liu T, Zhang F. Twin-screw melt granulation: Current progress and challenges. *Int J Pharm* 2020; 588: 119670.
53. Kittikunakorn N, Sun CC, Zhang F. Effect of screw profile and processing conditions on physical transformation and chemical degradation of gabapentin during twin-screw melt granulation. *Eur J Pharm Sci* 2019; 131: 243-253.
54. Bravo VL, Hrymak AN, Wright JD. Numerical simulation of pressure and velocity profiles in kneading elements of a co-rotating twin-screw extruder. *Polym Eng Sci* 2000; 40: 525-541.
55. El Hagrasy AS, Hennenkamp JR, Burke MD, Cartwright JJ, Litster JD. Twin-screw wet granulation: Influence of formulation parameters on granule properties and growth behavior. *Powder Technol* 2013; 238: 108-115.
56. Alam A. Development of polymeric composites by using reactive melt blending process: A modern and advanced technology. *Int J Adv Res* 2018; 6: 478-483.
57. Kotamarthy L, Dan A, Karkala S, Parvani S, Román-Ospino AD, Ramachandran R. Twin-screw granulation: Mechanistic understanding of the effect of material properties on key granule quality attributes through the analysis of mixing dynamics and granulation rate mechanisms. *Adv Powder Technol* 2023; 34: 104137.
58. Verstraeten M, Van Hauwermeiren D, Lee K, Turnbull N, Wilsdon D, am Ende M, et al. In-depth experimental analysis of pharmaceutical twin-screw wet granulation in view of detailed process understanding. *Int J Pharm* 2017; 529: 678-693.
59. Lee KT, Ingram A, Rowson NA. Comparison of granule properties produced using Twin-screw Extruder and High Shear Mixer: A step towards understanding the mechanism of twin-screw wet granulation. *Powder Technol* 2013; 238: 91-98.
60. Vendola TA, Hancock BC. The effect of mill type on two dry-granulated placebo formulations. *Pharm Technol* 2008; 32: 72.



61. Kittikunakorn N, Paul S, Koleng JJ, Liu T, Cook R, Yang F, et al. How Does the Dissimilarity of Screw Geometry Impact Twin-screw Melt Granulation? *Eur J Pharm Sci* 2021; 157: 105645.
62. Fonteyne M, Vercruysse J, Díaz DC, Gildemyn D, Vervaet C, Remon JP, et al. Real-time assessment of critical quality attributes of a continuous granulation process. *Pharm Dev Technol* 2013; 18(1): 85-97.
63. Zhang GG, Law D, Schmitt EA, Qiu Y. Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms. *Adv Drug Deliv Rev* 2004; 56(3): 371-390.
64. Fekete D, Tóth RF, Nagy ZK, Cech T, Ries L, Szabó E. Continuous twin-screw wet granulation without addition of granulation liquid. *Eur J Pharm Sci* 2025; 107295.
65. Záhonyi P, Fekete D, Szabó E, Nagy ZK, Nagy B. Explainable artificial neural network as a soft sensor to predict the moisture content in a continuous granulation line. *Eur J Pharm Sci* 2025; 212: 107173.

Si desea citar nuestro artículo:
Producción industrial en continuo de comprimidos mediante granulación con tornillos co-rotatorios
Manuel Córdoba Díaz y Damián Córdoba Díaz
An Real Acad Farm (Internet).
An. Real Acad. Farm. Vol. 92. nº 1 (2026) · pp. 45-63
DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2026.92.01.03>



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Puntos de atención. Internet de las cosas. Salud móvil: perspectivas farmacéuticas**Points of care. Internet of things. Mobile health: pharmaceutical perspectives**

Agustín García Asuero FRSC

Profesor Emérito por la Universidad de Sevilla
Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

e-mail: asuero@us.es

Recibido el 13 de enero de 2026; aceptado el 21 de enero de 2026
Disponible en internet el 31 de marzo de 2026**PALABRAS CLAVE**Puntos de atención
Teléfonos inteligentes
Internet de las cosas
Internet de las cosas médicas.
Salud móvil
Sensores implantables**RESUMEN**

En esta contribución se incide en la importancia de la digitalización en el ámbito de la salud y se pasa sucesivamente revista a los dispositivos de Puntos de Atención (POC), los teléfonos inteligentes, la Internet de las Cosas (IoT) e Internet de las Cosas Médicas-Salud Móvil, robots, biosensores, Internet de las Cosas y Computación en la Nube y sensores implantables (corporales) y teléfonos celulares. Es fundamental “aunar los esfuerzos en las diversas disciplinas que hacen frontera con estas materias para avanzar en el desarrollo de herramientas integradoras para la prevención, diagnóstico, monitorización y tratamiento de la enfermedad” (Asuero, Memoria de la Real Academia Sevillana de Ciencias, 2024).

KEYWORDSPoint-of-care
Smartphones
Internet of Things
Medical Internet of Things
Mobile Health.
Wearable sensors**ABSTRACT**

This contribution emphasizes the importance of digitalization in the healthcare field and successively reviews Point-of-Care (POC) devices, smartphones, the Internet of Things (IoT) and the Internet of Medical Things-Mobile Health, robots, biosensors, the Internet of Things and Cloud Computing, and wearable sensors and cell phones. It is essential to “combine efforts across the various disciplines that border these fields to advance the development of integrative tools for the prevention, diagnosis, monitoring, and treatment of disease” (Asuero, Reports of the Royal Seville Academy of Sciences, 2024).

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. INTRODUCCIÓN

La digitalización se ha convertido en una parte integral de la vida humana moderna, impactando cada aspecto de nuestras actividades diarias (1). A medida que avanzamos en el siglo XXI, dependemos cada vez más de las tecnologías digitales para la comunicación, el trabajo, la atención médica, la educación e incluso el entretenimiento. Esta era digital ha conformado un entorno en el que la tecnología no es solo una herramienta (2), sino un componente fundamental de nuestra sociedad, que facilita niveles sin precedentes de conveniencia, eficiencia y conectividad global. La evaluación de los sistemas de salud a lo largo de la historia va (3) desde el papiro Ebers en el antiguo Egipto a los templos de curación griegos, la aparición de los modernos hospitales y de los hospitales de dimensiones colosales, y a la futura atención médica y farmacéutica conectada centrada en el paciente, en cualquier persona, en cualquier momento y en cualquier lugar (anyone, anytime, anywhere). Como principales tecnologías de digitalización en medicina/farmacía (4) pueden citarse: Internet de las cosas, inteligencia artificial, teléfonos inteligentes, simulación y modelado, análisis de datos masivos, realidad aumentada y manufactura digital. Esta contribución está basada en parte en el libro *“Química y medida: de los orígenes a la miniaturización y a la nanoanalítica”* (5), del que soy autor, y en las conferencias impartidas en la Real Academia Sevillana de Ciencias (Sevilla, marzo 2024), Academia de Ciencias Farmacéuticas del Paraguay (Asunción, agosto 2024), Academia de Ciencias Farmacéuticas de Portugal (Porto, diciembre 2024) y III Encuentro Internacional de Academias de Farmacia (virtual, septiembre 2025, Conferencia de Clausura), organizado por la Academia Nacional de Ciencias Farmacéuticas de México, con las consiguientes mejoras introducidas en todos los casos. Un 30 % de las referencias citadas corresponden al año en curso, 2025.

2. DISPOSITIVOS DE PUNTOS DE ATENCIÓN (POC)

Los métodos convencionales de detección (6), e.g. de diagnóstico molecular o de análisis de imagen, se llevan a cabo en laboratorios clínicos bien equipados con la ayuda de equipos sofisticados, y personal bien entrenado y capacitado. Procedimientos preanalíticos pueden influir sobre los resultados de las pruebas y retrasar los tiempos de respuesta. Esto perjudica notablemente el control de enfermedades infecciosas en áreas con recursos limitados, por lo que se han destinado importantes fondos a la puesta a punto (7) de métodos de diagnóstico rápidos y portátiles que eviten el transporte de muestras, y que permitan realizar pruebas inmediatas en muestras como saliva o hisopos nasales anteriores, aliento, sudor, orina, o lágrimas, que no requieren personal cualificado para su toma. A lo largo de los años, la evolución de las pruebas en el punto de atención (POCT) se ha visto impulsada por los avances tecnológicos en materiales, diseño e inteligencia artificial, así como por los avances en tecnologías portátiles (8). Estas innovaciones están trasladando el diagnóstico de las instalaciones médicas centralizadas (e.g. hospitales) a los hogares, generando así un aumento en la demanda de dispositivos “wearables” (ponibles o implantables) para la monitorización de la salud, con el objetivo de dar respuesta a la creciente demanda de atención médica personalizada. Las tecnologías de punto de atención ofrecen ventajas como la facilidad de uso, la alta precisión diagnóstica, la rápida evaluación clínica y la rentabilidad de la fabricación y de los materiales consumibles.

Al proporcionar resultados rápidos los dispositivos de puntos de atención facilitan (9) la gestión de brotes en el nivel de atención primaria (clínicas ambulatorias), urgencia (hospitalaria), centros de atención a personas mayores, salas de emergencia, aduanas, hogar u otros entornos, así como los cuidados de autocontrol de los ciudadanos. Las pruebas de



laboratorio más elaboradas pueden usarse de manera controlada para confirmar los resultados de la detección y suministrar una información más completa cuando sea menester. Las pruebas de POC se emplean también en áreas diversas, e.g. bioseguridad, medio ambiente o seguridad alimentaria. El diagnóstico juega un papel trascendental en el entorno sanitario y su fiabilidad y precisión influyen de una manera marcada (10) la toma de decisiones clínica a implementar, el tratamiento a desarrollar y el porcentaje de supervivencia del paciente: “Without diagnosis medicine is blind”, frase debida a Alain Mérieux (1938-), presidente del Instituto Mérieux, un conglomerado de medicina y salud pública especializado en diagnóstico, inmunoterapia y nutrición. El diagnóstico precoz es fundamental para lograr el tratamiento eficaz de una enfermedad (11) siendo en numerosas ocasiones una cuestión de vida o muerte tratándose de las enfermedades más nocivas, contribuyendo asimismo al control y posible prevención de una pandemia emergente.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) precisó en 2003 los criterios fundamentales de los ensayos POC aglutinados en el acrónimo ASSURED: asequibilidad, sensibilidad, especificidad, facilidad de uso, robustez y rapidez, no requerimiento de equipo de medida y resultados trasladables a los usuarios (12-14). Estas propiedades proporcionan una base para considerar si el diagnóstico cumple con la condición “de entornos con recursos restringidos”. No obstante, resulta difícil satisfacer todos los enumerados de manera simultánea. Se han adicionado otros dos, R (real time connectivity; conectividad en tiempo real) y E (easy of specimen collection and environmental friendliness; facilidad de recolección de muestra y respeto al medio ambiente) dando lugar al nuevo acrónimo REASSURED (14). Existe una preocupación manifiesta dada la elevada cantidad de plásticos no reciclables que se utilizan en la fabricación de las carcassas de las pruebas rápidas, de ahí la incorporación de este último requerimiento.

El dispositivo de prueba ideal debe ser lo más simple y menos costoso posible, y al mismo tiempo lo suficientemente preciso y fiable. El dispositivo médico de punto de atención de mayor recorrido y significado a nivel mundial se puso a punto en la década de 1970: el monitoreo de glucosa en sangre para los pacientes con diabetes (15), que utiliza una tira de prueba desechable. Los éxitos conseguidos en las últimas dos décadas en el ámbito de las pruebas de atención de enfermedades infecciosas han sido loables, aunque resta llevar a cabo validaciones estrictas para lograr la transferencia de estas técnicas de investigación de los ensayos de laboratorio a la práctica clínica cotidiana (16). Temas que se relacionan con el control de las infecciones, ensayos en ambientes confinados, conectividad de la tecnología de la información y la optimización de la vía clínica son claves para asumir los retos que suponen garantizar su puesta a punto. Los sistemas POC venideros podrán incorporar en un solo chip detección multiplexada con alto rendimiento de variadas biomoléculas, afrontando el diagnóstico simultáneo de diferentes enfermedades partiendo de señales de lectura dignas de confianza y diferenciadas con facilidad (17). Esto hará posible que los sensores POC sean auténticamente efectivos en lo que respecta al tiempo de respuesta, rentabilidad económica, y fácil despliegue en zonas de recursos limitados.

La industria farmacéutica ha incorporado la miniaturización, la integración y la automatización en muchos de sus sectores de investigación y desarrollo; estando la mayor parte de sus departamentos de investigación al tanto de las tecnologías microfluídicas y a escala nano, circunstancia que se refleja en sus planes estratégicos. Las plataformas microfluídicas (18), a la que tanto ha contribuido el Profesor Andreas Manz (1956-), constituyen una alternativa interesante a tener en cuenta, dados los bajos costos relativos, los menores requerimientos de mantenimiento y espacio y los pequeños volúmenes de muestra neces-



rios en los ensayos a realizar. El que los dispositivos de punto de atención sea un tema candente se aprecia en los Simposios sobre la materia, e.g. Rotterdam (Países Bajos), junio 2024, Zurich (Suiza), octubre 2024, Bangkok (Tailandia), junio de 2025.

3. LOS TELÉFONOS INTELIGENTES (SMART-PHONES)

Los teléfonos inteligentes (19) irrumpen en escena a finales de los 90, transformándose estos “teléfonos con funciones” en computadoras portátiles. Tras la aparición del “iPhone” de “Apple” en 2007, los teléfonos se popularizan. Más de un tercio de la población mundial dispone de uno de ellos, que se manufacturan en gran medida en China y Corea. Con el surgimiento de técnicas de detección basadas en los teléfonos inteligentes pueden llegar a realizarse diagnósticos certeros de POC con capacidades de análisis multiplexora, cuantificación y detección con alta sensibilidad y selectividad (20). Los teléfonos inteligentes, que suministran imágenes, filtrado y procesamiento de imágenes/datos, se constituyen en poderosos artefactos que contribuyen a potenciar la capacidad de las plataformas de diagnóstico POC actuales (21). Dado que multitud de personas lo portan consigo, pueden facilitar eficazmente lecturas “in situ” verificando de forma rápida y precisa el grado de infección, facilitando así significativamente el control y la vigilancia de las enfermedades.

La introducción de la inteligencia artificial (IA) se traducirá en una mejora del diagnóstico (22). Un sensor facultado para IoTM (Internet de las Cosas Médicas) posibilita en potencia el envío de datos médicos relevantes a servidores en la nube 5G destinados al almacenaje y análisis de datos masivos (big data) lo que permite una mejor comprensión de la enfermedad y el establecimiento del diagnóstico consiguiente. El incremento de la velocidad y de la facilidad de comunicación de los teléfonos inteligentes se explota (23) en el control de la propagación de enfermedades, dado que

poseen la conectividad, la potencia computacional y el hardware necesario para facilitar la presentación de informes electrónicos, la creación de base de datos epidemiológicos y las pruebas en el punto de atención, contribuyendo al desarrollo de la plataforma IoMT (Internet of Medical Things), Internet de las Cosas Médicas - Salud Móvil. Cuando se combinan con pruebas de diagnóstico preexistentes suministran información geoespacial (GPS) en tiempo real que posibilita a las agencias de salud gubernamentales (nacionales y mundiales) poner a punto estrategias de control coordinadas frente a posibles brotes epidémicos. El uso de teléfonos inteligentes permite la digitalización del rastreo de los contactos proporcionando registros más completos y compartibles. Se dispone de una posibilidad adicional al uso de la telefonía celular acudiendo al desarrollo de relojes, anteojos o gafas inteligentes o dispositivos portátiles dérmicos con sensores integrados o conectables (24).

4. LA INTERNET DE LAS COSAS - INTERNET DE LAS COSAS MÉDICAS - SALUD MÓVIL

La Internet de las Cosas (IoT) es una colección de dispositivos, seres humanos, objetos y servicios interconectados (25) que comparten datos para lograr un objetivo común en diferentes áreas y aplicaciones. Su uso se manifiesta en variados dominios tales como la atención médica, agricultura, transporte y distribución y producción de energía (26). La integración de tecnologías con dispositivos móviles (teléfonos inteligentes) ofrece interesantes oportunidades en diferentes áreas. En el campo del diagnóstico médico en concreto, supone un cambio de paradigma que posibilita el suministro de atención médica móvil y medicina centrada en la persona.

El término IoT, que forma parte del diccionario de Oxford desde 2013, se introduce en 1999 por Kevin Ashton (1968-), británico, formado en el “University College” de Londres, cofundador del Centro de Identificación Auto-



mática (Auto ID) del Instituto Tecnológico de Massachussets (MIT) y creador del sistema estándar de identificación por radiofrecuencia (RFID). Desde la invención del primer dispositivo conectado a la Web en 1990, IoT precisa una gran atención dado el incremento exponencial de los ordenadores y la tecnología de Internet desde mediados de los noventa. Los enormes avances de la electrónica y la democratización de las comunicaciones y dispositivos asimilados (disminución de tamaño, consumo y precio) han hecho posible este milagro.

El concepto es parecido al de “Cloud Computing”; las capacidades de comunicación se emplean para brindar servicios situados en un conjunto de servidores (nube) a los clientes conectados (27-28). Los usuarios utilizan un elevado conjunto de dispositivos informáticos (computadoras personales, teléfonos inteligentes, periféricos portátiles, aplicaciones de hogares inteligentes, etc.) en numerosos sitios diferentes. Esto implica la necesidad de establecer un acceso “único” a la información, esté donde esté, con independencia del ordenador utilizado. Esto obliga al establecimiento de un emplazamiento común para el almacenaje de la información, lo que conduce en primera instancia al concepto de “nube” y posteriormente al de “Cloud Computing”.

Tanto AI como IoT/loMT (Internet de las Cosas/ Internet de las Cosas Médicas) se combinan (29) con diversos sensores médicos inteligentes (de pulso, térmicos y sanguíneos). Esto permite el acceso a sistemas de detección y plataformas de diagnóstico “en línea” en tiempo real, de forma remota, específicas y sensibles, cada vez más rápidas y económicas. Se asiste así a la administración de las valiosas bases de datos subidos a la nube, a su intercambio y al análisis en red.

Vamos circulando en la dirección apropiada hacia el paradigma revolucionario de la medicina de precisión (30). La red de sensores inalámbricos (WSN) permite la comunicación entre los dispositivos. La identificación por radiofrecuencia (RDF) su etiquetado. Ambas

cosas permiten un desarrollo rápido en la industria de la IoT. El protocolo de comunicación adecuado se elige (31) en función de factores como la distancia, el rendimiento y el consumo de energía. Los avances en la Industria 4.0 incluido el IoT, las redes móviles, la computación en la nube y la IA facilitan (32) el que los pacientes estén conectados con los profesionales de la salud. Todo esto se aplica a la prevención del contagio, la mejora en el diagnóstico, la promoción de entornos virtuales de aprendizaje y la oferta de servicios a distancia. Se plantean de esta manera diversos problemas éticos, técnicos, de seguridad y legales. De mayor a menor el volumen de negocio por sector va en la dirección: Internet de las Cosas, Inteligencia Artificial, Robots, Impresión 3-D, Realidad Aumentada (AR), Realidad Virtual (VR) y Cadena de Bloques.

La realidad aumentada (AR) y la realidad virtual (VR) se encuentran entre las contribuciones innovadoras (33) en la exploración de las condiciones médicas y la mejora del diagnóstico visual. Este concepto de tecnología inmersiva es propuesto por primera vez en la década de 1960, época en la que Ivan Sutherland (1938-), norteamericano, padre de la computación gráfica, crea los primeros auriculares. En 1975, el también estadounidense Myron Krueger (1942-), científico de la computación reconvertido en artista informático, diseña un “Videoplace”, combinación de cámaras de video y proyectores con el propósito de acceder al mundo de realidad virtual. Es posible utilizar la inteligencia artificial y la visión por computadora con objeto de perseguir la mejora de la experiencia de los proveedores de atención médica, ofreciendo en adición entornos personalizados para la enseñanza clínica.

En el proceso de estandarización de la tecnología 5G se examinan tres áreas (34): comunicaciones masivas tipo máquina, banda ancha móvil mejorada, y comunicaciones ultra confiables y de baja latencia. A pesar de sus beneficios adicionales, las redes 5G todavía tienen limitaciones significativas en las capa-



ciudades de tráfico móvil, la densidad de dispositivos y la latencia requerida para la atención médica y otras aplicaciones en general. Se prevé que las futuras redes de IoT habilitadas para 6G sirvan para aplicaciones de atención médica inteligentes con latencia ultra-baja, alto rendimiento, confiabilidad ultra-elevada, alta densidad y eficiencia energética. La atención médica inteligente del futuro incluirá una combinación de 6G e Internet de las cosas (IoT) que abordará las limitaciones actuales relacionadas con la cobertura celular, el rendimiento de la red y los problemas de seguridad.

La comunicación holográfica (35) será una de las aplicaciones más útiles para el alto rendimiento de 6G, al igual que la realidad virtual y aumentada (AR/VR) lo es para 5G. Las aplicaciones de atención médica que utilizan 6G mejorarán las experiencias de realidad virtual y aumentada al comunicar información sensorial adicional de diversas fuentes, como audio, visual, somatosensorial y háptica, proporcionando interacción en tiempo real y presentando con precisión imágenes tridimensionales (3D) de objetos virtuales y reales. Esto permitirá a los médicos examinar de forma remota áreas específicas del cuerpo, lo que proporcionará una mejor visibilidad y será útil en caso de procedimientos o cirugías complejas de alto riesgo.

5. ROBOTS

El escritor checo Karel Capek (1890-1938) acuñó el término de robot (36), clásico de la ciencia ficción en la literatura y en el cine en las primeras décadas de siglo XX, para describir las máquinas trabajadoras o serviles. Los robots asumen en la ficción papeles variados, desde fiel escudero (mítico C3PO de “Star Wars”) a robot cirujanos y aniquiladores de la humanidad. La palabra “androide”, entidad mecánica con apariencia antropomórfica, fue empleada en 1270 por San Alberto Magno (1193/1206-1280) y popularizada por el escritor francés Auguste Villiers de L’Isle-Adam

(1838-1889) en la novela “La Eva Futura (1886)”. Un término más sutil es el de “sistemas ciberfísicos” (CPS) (37) :“sistemas robóticos inteligentes, vinculado con el Internet de las Cosas, o sistemas técnicos de computadoras en red, robots e inteligencia artificial que interactúan con el mundo físico”, ya sea a través de sensores o con personas. Los robots se han utilizado en la industria desde la década de 1960 en las líneas de montaje de la General Motors, e.g. el primero de ellos, el “Unimate”.

Coincidente con la pandemia de la COVID-19 se ha producido un notable incremento en el número de las publicaciones sobre el uso de robots en la atención sanitaria, y se ha planteado la necesidad de que los robots desempeñen funciones en entornos hostiles y desfavorables. Su potencial en la administración de medicamentos, la vigilancia, el cribado de pacientes y la desinfección es obvio. Las necesidades de atención sanitaria evolucionan constantemente, y los robots contribuyen a aclimatarse a estos cambios (38). Como resultado, los robots médicos ya no constituyen una opción, sino un elemento sustancial de la calidad de la atención médica. Las tecnologías usuales contemplan la teleoperación, el uso de robots de servicio autónomos, de reconocimiento facial, de escaneo térmico y otros sistemas adicionales que tienen como objeto reducir, controlar o diagnosticar la presencia de virus (39). Los drones son también utilizados en la detección y el monitoreo en sectores claves como los de locomoción, atención médica, desinfección y logística. La eficacia de los robots en el tratamiento y diagnóstico de las infecciones se ve incrementada con la incorporación simultánea de algoritmos de aprendizaje automático e inteligencia artificial.

El término telemedicina (40) fue introducido en 1970 por Thomas Bird, del latín “medicus” y griego “tele” con el significado de curar a distancia, siendo aplicada desde el Hospital General de Massachussets de Boston a los empleados del aeropuerto de Logan. Willem



Einthoven (1860-1927) médico y fisiólogo neerlandés, Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1924, describió en 1906 el primer electrocardiograma en su laboratorio de Leiden. La utilización de la telemedicina constituye una forma segura de acceder y brindar servicios de atención médica tanto a los pacientes como a los médicos y otros profesionales del entorno de la salud. El avance de los sensores portátiles de telemedicina delinea los tres niveles interconectados (41) para el monitoreo inteligente de la atención médica. El Nivel 1 genera pequeños sensores inalámbricos inteligentes para recopilar señales físicas de los pacientes y transmitir esta información al Nivel 2 a través de redes inalámbricas de área corporal (WBAN), y los datos de monitoreo se transfieren a través de una puerta de enlace personal (por ejemplo, teléfonos inteligentes, computadoras) mediante (31) protocolos de red (e.g. Bluetooth, Zigbee, Wi-Fi). Se asiste a un desarrollo prometedor y óptimo de nuevos materiales activos para detectar mecanismos humanos profundos beneficiosos para los avances de la telemedicina. Los dispositivos médicos accesibles de forma remota desempeñan un papel integral en la prestación de estos servicios. Los avances tecnológicos de estos dispositivos de telemedicina se han aplicado a la cirugía, el diagnóstico, el seguimiento de la enfermedad y la consulta médica.

La innovación tecnológica está desempeñando un papel destacado en el “nuevo enfoque” de Salud 4.0 ofreciendo soluciones sugerentes (42) para las respuestas hospitalarias frente a futuros brotes epidémicos o pandémicos. El cambio en la atención sanitaria impulsado por Salud 4.0 se basa, como hemos indicado, en la integración del Internet de las Cosas, la Computación en la Nube y en la Niebla y el Big Data. ODIN (43) (Operator Display Integrated Network) uno de los mayores proyectos pioneros de Horizonte 2020 -Unión Europea- en el campo de la robótica aplicada a la atención sanitaria tiene por objeto la me-

jora de la seguridad, productividad y calidad de los hospitales incorporando las tecnologías basadas en inteligencia artificial. Es importante acoplar las tecnologías avanzadas de IA y de 5G con objeto de mejorar la flexibilidad y funcionalidad de los robots y cotejar consideraciones de coste y producción para facilitar el acceso a las soluciones robóticas (44).

6. BIOSENSORES

Un dispositivo biosensor incluye un elemento de reconocimiento biomolecular que le confiere selectividad y un elemento de transducción de señales que posibilita llevar a cabo el análisis cuantitativo o semicuantitativo (45). La interacción entre las moléculas de analito y el elemento de biorreconocimiento en un receptor genérico tiene como consecuencia la transducción de un cambio físico-químico medible, como flujo de corriente, transferencia de calor, cambio de masa o índice de refracción, o propiedades mensurables más sofisticadas. Las señales capturadas (46) se amplifican y se procede a continuación con el análisis de datos de la forma pertinente. Entre las ventajas de los biosensores se tiene la relación coste/beneficio, el tamaño reducido de muestra, y la buena reproducibilidad, así como una detección rápida y una alta sensibilidad. Los biosensores más comunes son los electroquímicos, los basados en transistor de efecto de campo, en resonancia de plasmón de superficie localizada, o en dispersión Raman y mejora de superficie. Los biosensores electroquímicos (47) se han empleado con profusión con objeto de detectar ARN viral, proteínas, anticuerpos moleculares pequeños y partículas virales completas. La diana se puede reconocer usando una reacción antígeno-anticuerpo (48), hibridación de ARN, ADN o ácidos nucleicos peptídicos o aptámeros que se unen a la diana con alta afinidad y especificidad. La interacción biológica de estos procesos conduce a señales eléctricas, y a la medida posterior de propiedades electroquí-



micas como capacitancia, acumulación de carga, conductancia, corriente, impedancia o cambios de potencial (49).

7. IoT Y “CLOUD COMPUTING”

Los enfoques de “IoT” y “Cloud Computing” (50) son complementarios; “IoT” hace referencia a dispositivos de bajo costo (y por lo tanto de recursos limitados) que interactúan con el mundo real, mientras que “Cloud Computing” trata con sistemas altamente escalables, que suministran servicios a nivel virtual. Ambos son especialmente adecuados cuando se utilizan sensores químicos y dispositivos relacionados con el monitoreo continuo en línea de parámetros clínicos, geoquímicos, medioambientales, etc. La Química Analítica (51) debe explotar adecuadamente los beneficios que se derivan de dichas tecnologías dadas sus características singulares, en especial en lo que se refiere a la distribución temporal y la espacial de los parámetros medidos. Al estar todo conectado a Internet (los laboratorios y entre ellos también), cada vez la información disponible es mayor haciendo indispensable el desarrollo de nuevas tecnologías, como las técnicas de la Ciencia de Datos (Data Science), capaces de extraer información adecuada de una gran cantidad de datos, los llamados Datos Masivos (Big Data) (52). Estos deben ser utilizados de tal manera que generen entornos inteligentes adaptados a nuestras necesidades, preferencias e intereses, con el propósito de la mejora en la calidad de vida. Esto conlleva el desarrollo de nuevos instrumentos de análisis químicos destinados a su integración en los ecosistemas de IoT y alojamiento en la nube, para lo que hay que equipar a los laboratorios con la infraestructura de comunicaciones requerida. Los fabricantes de dispositivos de detección podrán conocer en tiempo real el funcionamiento de sus productos, conduciendo esto al desarrollo y puesta a punto de mejores sensores y trans-

ductores. La información al estar a la mano de manera inmediata permitirá de esta forma (53) la adecuación del sensor al entorno y la implementación de dispositivos en condiciones de trabajo extremas.

La integración en la nube permite el paso del antiguo modelo de redes inalámbricas de sensores, en el que un conjunto de nodos predeterminados monitorizaba un parámetro de forma continua, hacia nuevas redes colaborativas (53) de sensorialidad, e.g. las llamadas Redes de Sensores Inalámbricos y/o Redes de Sensores Inalámbricos y Actuadores (WSN wireless sensors networks y WSAAN - Wireless sensors and actuator networks).

La implementación de dispositivos de cada vez menor tamaño y su acoplamiento con objetos inteligentes amplían las posibilidades de uso, aumentando su fiabilidad y duración. La simbiosis futura entre la Química Analítica y las Tecnologías de la Información (TIC) brindan excelentes posibilidades enmarcadas en el ecosistema de IoT y Nube. En un futuro próximo tendremos la necesidad de confiar no solo en sensores analíticos localizados, sino también en técnicas de laboratorio aún más complejas conectadas a la IoT a través (53) de los mecanismos adecuados.

El apogeo de las modernas tecnologías acomete la resolución de serios retos (54) entre los que se destacan: a) la privacidad (no se puede acceder libremente a todos los datos); b) la seguridad (el acceso o uso indebido, o mal funcionamiento puede causar daños); y c) integridad (los datos pueden ser incorrectos o manipulados), etc. Los sensores portátiles (corporales), monitores y pruebas de diagnóstico en el lugar de atención (POC) forman ya parte de nuestra vida diaria (55) llevando a cabo el seguimiento de los pacientes (contribuyendo a la mejora de su restablecimiento médico) o de los atletas (desde el conteo de pasos y la monitorización del pulso hasta el control del electrocardiograma...), mucho más allá de toda posible imaginación.



8. SENSORES CORPORALES Y TELÉFONOS CELULARES

Entre los diferentes tipos de sensores portátiles (implantables) podemos citar los parches sensor, las lentes de contacto microfluídica, los sensores de pulsera, de protección bucal, de parche ocular, de tatuaje de hidrogel, de parche portátil, etc. (56) Con la aparición de dispositivos móviles y digitales médicos, los sensores portátiles (57) reciben en estos últimos años una especial atención en las aplicaciones que se relacionan con la monitorización de las condiciones y el entorno del usuario. La introducción en estos últimos años de sensores químicos no invasivos (58-59), que proporcionan en tiempo real de forma constante la monitorización de marcadores químicos, engloba un espacio significativo en la tecnología de sensores portátiles, indispensable para una gran cantidad de aplicaciones. Esto supone un punto de inflexión en el alejamiento del laboratorio clásico enfocado en sistemas analíticos basados en pruebas analíticas “in vitro” de sangre u orina en tubos de ensayo. Tan considerable revolución permite disponer de una variedad de sensores químicos portátiles (60) que posibilitan el monitoreo continuo no invasivo de muchos analitos importantes en fluidos biológicos, como sudor, saliva, lágrimas y fluido intersticial, en lugar de sangre. Los sensores químicos portátiles constituyen un componente crucial en la química analítica descentralizada. Los sensores de aliento (61) representan una frontera en el diagnóstico no invasivo, aprovechando la detección de compuestos orgánicos volátiles (VOC) en el aliento exhalado, para la monitorización de la salud en tiempo real.

La evolución de la tecnología ha modificado muchos aspectos de nuestra vida. IoT / IoMT se utiliza en la detección de las infecciones a través de puntos de atención incluyéndose la integración en cadena de bloques (blockchain) y la tecnología celular 5G de elevado ancho de banda (62-63). Una gran parte de la población mundial, en torno al 70%, utiliza dispositivos

móviles, cifrándose en un 65% el uso de los teléfonos inteligentes, estando activas además en las plataformas de redes sociales del orden de 4 mil millones de seres humanos. En lo que respecta a la nanotecnología, su integración con sensores portátiles y teléfonos inteligentes supone un desafío, que contribuye a favorecer el diagnóstico con el auxilio de biosensores inteligentes (64). La comparación de los métodos aplicables en términos de sensibilidad, reproducibilidad, y fiabilidad requiere que se lleven a cabo un mayor número de estudios. Esto es, la validación fidedigna de las propiedades analíticas de los métodos ideados resulta trascendental cuando se pone en juego la salud humana.

Los dispositivos portátiles (biosensores, rastreadores de actividad, pulseras, cascos y relojes inteligentes), requieren fuentes de energía adecuadas (biomecánica, bioquímica, solar) y contribuyen en gran medida a la revolución que se aprecia en la asistencia sanitaria personalizada y la telemedicina (65). El acceso a sensores portátiles emergentes poco costosos (tatuajes epidérmicos, lentes de contacto, textiles, mascarillas, muñequeras y parches) extiende y mejora el ámbito de actuación, al disponerse de muestras físicas y señales bioquímicas antes inasequibles (66-67). Los sistemas electrónicos implantados, autoalimentados e integrados en el cuerpo, hacen posible, además, un seguimiento preciso (68) y a largo plazo de señales lógicas de la piel y órganos internos. Sensores de presión flexibles ultrasensibles (69) muestran un considerable potencial en aplicaciones de salud inteligente, interfases humano-máquina e Internet de las Cosas.

Disponer de una batería de dispositivos portátiles (70), uno para cada función o flujo de datos, haría que el individuo pareciera un cibernético con el consiguiente efecto de disuasión de su empleo incluso administrándose los datos de manera efectiva. El término “cibernético” es una combinación de las palabras “cibernético” y “organismo”, acuñado por Manfred Clynes (1925-2020), científico, inventor y mú-



sico austriaco y Nathan S. Kline (1916-1982), médico psiquiatra y psicólogo estadounidense en su artículo “Cyborgs and Space” (71) publicado en *Astronautics* en 1960.

La inclusión de diferentes transductores (es decir, dispositivos multimodales) o la evaluación simultánea de analitos de forma multiplexada amplían su funcionalidad. El desarrollo de tales soluciones requiere contribuciones procedentes de una amplia gama de saberes (72). Los sensores portátiles multimodales, al integrar perfectamente los datos de salud en la vida diaria, contribuirán a transformar la atención médica personalizada, permitiendo una gestión proactiva de la salud y el bienestar a través de un monitoreo no invasivo, integral y en tiempo real. Como sea, los desafíos relacionados con las compensaciones de diseño, los sensores mejorados, la potencia, el tamaño, los algoritmos de cálculo y la seguridad deben resolverse lo antes posible para hacer realidad la utilidad clínica de estos dispositivos portátiles.

9. COMENTARIOS FINALES

Es notoria la necesidad de disponer de plataformas de puntos de atención (POC) para la identificación y el diagnóstico temprano que sean rápidas, de fácil transporte y escaso coste, de uso sencillo, descentralizables y de frecuencia elevada (73). La asistencia sanitaria es uno de los sectores favorecidos a destacar (74) por el continuo avance de la IoT. La sucesiva disminución en el coste de la electrónica de silicio de baja potencia y el incremento en su potencia de cómputo, la descentralización consiguiente en el proceso de tratamiento de los datos y la capacidad de conexión de las redes inalámbricas con los actores de la atención médica acelera el proceso de la toma de decisiones. Las fibras de conversión mecanoeléctricas (75) tienen amplias aplicaciones en tres campos principales: atención médica personalizada, detección inteligente y protección, favoreciendo el uso de los dispositivos electrónicos portátiles. La inte-

gración de estos modernos materiales (76-79) dispositivos implantables inclusive dotados con funciones especiales, hacen posible el rápido desarrollo de plataformas de detección en el punto de atención (POC), sustituyendo a los procedimientos médicos convencionales. Los nanomateriales encuentran uso (80) en el diagnóstico, biosensores, liberación de fármacos, en análisis de imagen y terapia fototérmica en cáncer. Los micro/nanorobots magnéticos (MNR) surgen como candidatos terapéuticos prometedores (81) que brindan estrategias alternativas para la terapia del cáncer. La mutua conexión de los nanosensores y nanodispositivos con Internet conduce al desarrollo de un estándar de última generación basado en la IoT denominado “Internet de las nanocosas” (IoNT). La inteligencia artificial (IA) y la tecnología móvil ofrecen herramientas de recopilación de datos, a un coste reducido, que facilitan el rastreo de contactos, la verificación de síntomas, la predicción de epidemias y vulnerabilidades, y un diagnóstico más rápido de la enfermedad. Todo esto, no obstante, plantea problemas que tienen que ver con la seguridad de los datos, el cifrado, la ética y la regulación adecuada. Las máscaras faciales con sensores integrados (82-83) permiten el acceso directo a importantes parámetros (patrones y tasas de respiración, biomarcadores de inflamación, detección de patógenos en el aire).

La capacidad de realizar diagnósticos y monitoreo de la enfermedad (84) a partir de una amplia variedad de muestras con una eficiencia similar y un procesamiento mínimo pone a prueba el futuro de los dispositivos analíticos y bioanalíticos basados en los teléfonos inteligentes. La biodetección se trata de uno de los métodos con mayores perspectivas de futuro para actuar frente a las pandemias (13, 47, 65-66, 85-86). Se democratizan así las oportunidades que brindan sus modalidades, diversas y versátiles, que apuntan a una integración sin precedentes de sensores, métodos bioanalíticos, conectividad e informática. Los avances en materiales para sensores y la detección



analítica basada en el aprendizaje automático (ML) (22, 61) conforman una plataforma prometedora para el futuro de la atención médica individualizada y no invasiva. La fabricación de biosensores a escala micrométrica o nanométrica ofrece numerosas ventajas, incluidos menores costos de producción (86), menores requisitos de muestra, tiempos de reacción más cortos y la capacidad de realizar múltiples pruebas simultáneamente en el mismo dispositivo. Estas características son fundamentales para la integración y miniaturización de dispositivos de diagnóstico.

George McClelland Whitesides (1939-), químico estadounidense (MIT/ Universidad de Harvard), uno de los padres del autoensamblaje molecular (Scholar Google Citas: 431.134; Índice h: 300, Rank Top 2% Stanford University 74/ 57.118), es un admirador declarado (87) de la química analítica y en 2013 ha comentado: “La Química Analítica es extremadamente importante, probablemente incluso más importante de lo que creen los químicos analíticos. Todo en ciencia requiere medición; los químicos analíticos son expertos en la ciencia de la medición, no solo en determinar las estructuras de moléculas y la composición de mezclas de moléculas”.

Resulta fundamental aunar los esfuerzos en todos los ámbitos (88) para avanzar en el desarrollo de herramientas integradas para la prevención, diagnóstico, monitorización, y tratamiento de la enfermedad. “To deal with one’s own concerns is obsolete. It is now necessary to work in an interdisciplinary manner” (89). “Today, science has few borders, and collaboration is the name of the game” (16). Lo que ya reconocía Renato Descartes (90).

10. REFERENCIAS

- Mourtzis D, Angeloupoulos J, Panopoulos N. A literature review of the challenges and opportunities of the transition from industry 4.0 to Society 5.0. *Energies* 2022; 15(17):6276.
- Huang A, Wang B, Li X, Zheng P, Mourtzis D, Wang L. Industry 5.0 and Society 5.0 -Comparison, complementation and co-evolution. *J Manuf Syst* 2022; 64: 424-428.
- Gong S, Lu Y, Yin J, Levin A, Cheng W. Materials-driven soft wearable bioelectronic for connected healthcare. *Chem Rev* 2024; 124 (2): 455-553.
- Popov VV, Kudryatseva EV, Katiyar NK, Shishkin A, Stepanov SI, Goel S. Industry 4.0 and digitalisation in healthcare. *Materials* 2022; 15(6): 2140.
- Asuero AG (Coord.). Química y medida: de los orígenes a la miniaturización y a la nanoanalítica (una perspectiva histórica de la química analítica). Editorial Universidad de Sevilla: Sevilla, 2022.
- Marchesini M, Constantino ML, Raia L, Bono N, Candiani G. Point-of-care nucleic acid detection: from molecular design to clinical reality *ACS Omega* 2025; 10(34): 38328-38344.
- Mujawar MA, Gohel H, Bhardwaj SK, Srinivasan S, Hickman N, Kaushik A. Nano-enabled biosensing systems for intelligent healthcare: towards COVID-19 management. *Mater Today Chem* 2020; 17: 100306.
- Augustine Sm Venkadesh A, Kaushal S, Lee E, Ajaj M, Lee N-E. Point-of-care testing: the convergence of innovation and accessibility in diagnostics. *Anal Chem* 2025, 97 (18): 9569-9599.
- Adedokun G, Alipanah M, Fan ZU. Sample preparation and detection methods in point-of-care devices towards future at-home testing. *Lab Chip* 2024; 24 (15): 3626-3650.
- Peeling RW. Diagnostics in a digital age: an opportunity to strengthen health systems and improve health outcomes. *Int Health* 2015; 7 (6): 384-389.
- Liu C, Mao B, Martinez V,..., Qian P, Wu L, Li C. A facile assay for rapid detection of COVID-19 antibodies. *RSC Adv* 2020; 10(47): 28041-28048.
- Land KJ, Boeras DI, Chen X_S, Ramsay AR, Peeling RW. REASSURED diagnostics to inform disease control strategies, strengthen health systems and improve patient outcomes. *Nat Microbiol* 2019; 4: 46-54.
- Madhurantakam S, Muthukumar S, Prasad S. Emerging electrochemical biosensing trends for rapid diagnosis of COVID-19 biomarkers of point-of-care platforms. *ACS Omega* 2022; 7 (15): 12467-12473.



14. Hou F, Sun S, Abdullah SW, Tang Y, Li X, Guo H. The application of nanoparticles in point-of-care testing (POCT) immunoassays. *Anal Meth* 2023; 15(18): 2154-2180.
15. Khan AR, Hussain WL, Shum HC, Hassan SU. Point of care testing: a critical analysis of the market and future trends. *Front Lab Chip* 2024; 3: 1394752.
16. Jalali-Hervay M, Arrastra M, Gómez FA. How chemometrics improve microfluid research. *Anal Chem* 2015; 87(7): 3544-3555.
17. Canciu A, Cernat A, Tertis M, Graur F, Cristea C. Tackling the issue of healthcare associated infections through point-of-care devices. *Trends Anal Chem* 2023; 161: 116983.
18. Thimmaraju MK, Trivedi R, Hemalatha G, Thirupathy B. Microfluid revolution and its impact on pharmaceutical materials: a review. *Mater Today Proc* xxxx; xx; xxx.
19. Baker DV, Bernal-Escalante J, Traaseth C, Wang Y, Tran MB, Keenan S, Algar WR. Smartphones as a platform for molecular analysis: concepts, methods, device and future potential. *Lab Chip* 2025; 25(5): 884-955.
20. Beduk T, Beduk D, Hasan MR, ..., Narang J, Salama KN, Timur S. Smartphone-based multiplexed biosensing tools for health monitoring. *Biosensors* 2022; 12 (8): 583.
21. Ramalingam M, Jaisankar A, Cheng L, ..., Kim H-W, Shi Z, Marazza G. Impact of nanotechnology on conventional and artificial intelligence-based biosensing strategies for the detection of viruses. *Discov Nano* 2023; 18: 58.
22. Xiao X, Yin J, Xu, J, Tat T, Chen J. Advances in machine learning for wearable sensors. *ACS Nano* 2024; 18 (34): 22734-22751.
23. Udugama B, Kadhiresan P, Kozlowski HN, ..., Mubareka S, Gubbay JB, Chan WCR. Diagnosing COVID-19: the disease and tools for detection. *ACS Nano* 2020; 14(4): 3822-3835.
24. O'Callaghan J. Apple Vision Pro: what does it mean for scientists? *Nature* 2024 Feb 12. doi: 10.1038/d41586-024-00387-z. Online ahead of print.
25. Ahmed SF, Sharmín S, Kuldeep SA, Lameesa A, Alam Md SB, Liu G, Gandomi AH. Transformative impacts of the internet of medical things on modern healthcare. *Results Eng* 2025, 25: 103787.
26. Rao PM, Deebak BD. A comprehensive survey on authentication and secure key management in internet of things: challenges, countermeasures, and future directions. *Ad Hoc Netw* 2023; 146: 103159.
27. Suleiman TH, Adinoyi A. Telemedicine and Smart Healthcare - the role of artificial intelligence, 5G, Cloud services, and other enabling technologies. *Int J Commun Netw Syst Sci* 2023; 16 (3): 31-51.
28. El-Zawawy MA, Vadusev H, Conti M. BDMFA: Forensic-enabling attestation technique for Internet of Medical Things. *Internet Things* 2025; 29: 101464.
29. Lukas H, Xu C, Yu Y, Gao W. Emerging telemedicine tools for remote COVID-19 diagnosis, monitoring, and management. *ACS Nano* 2020; 14 (12): 16180-16193.
30. Guillou I L. Using genetics to personalise treatments. *Chem World* 2022; 19(7): 24-28.
31. Zovko K, Seric L, Perkovic T, Belani H, Solic P. IoT and health monitoring wearable devices as enabling technologies for sustainable enhancement of life quality in smart environments. *J Clean Prod* 2023; 413: 137506.
32. Alsabah M, Naser MA, Albahri AS, Albahri OS, Alamoodi H, Sadiq H. A comprehensive review on key technologies toward smart healthcare systems based IoT: technical aspects, challenges and future directions. *Artificial Intelligence Review* 2025; 58: 343.
33. Bruno RR, Wolf G, Wernley B, ..., Heidari H, Kelm M, Jung C. Virtual and augmented reality in critical care medicine: the patient's, clinician's and researcher's perspectives. *Critical Care* 2022; 26: 326.
34. Ahad A, Jiangbina Z, Tahir M, Shayea I, Sheikh A, Rasheed F. 6G and intelligent healthcare: taxonomy, technologies, open issues and future research directions. *Internet Things* 2024; 25: 101068.
35. Ahmad HF, Rafique W, Rasool RU, Alhumam A, Anwar Z, Qadir J. Leveraging 6G, extended reality, and IoT big data analytics for healthcare: a review. *Comput Sci Rev* 2023; 48: 100558.
36. Asuero AG. Nanociencia, nanotecnología y nanoanalítica: anotaciones, historias y anécdotas. *Real Academia Nacional de Farmacia: Madrid*, 2023, p. 21.
37. Soori M, Dastres R, Arezoo B, Jough KKG. Intelligent robotic systems in Industry 4.0: a re-



- view. *J Adv Manuf Sci Technol* 2024; 2024007.
38. Thomas MJ, Lal V, Baby AK, Vp MR, James A, Raj AK. Can technological advancements help to alleviate COVID-19 pandemic? *J Biomed Inform* 2021; 117: 103787.
 39. Khan H, Kushwah KK, Singh S, Urkude H, Maurya M, Sadasivuni KK. Smart technologies driven approaches to tackle COVID-19 pandemic: a review. *3 Biotech* 2021; 11: 50.
 40. Sikander S, Biswas P, Kulkarni P. Recent advancements in telemedicine: surgical, diagnostic and consultation devices. *Biomed Eng Adv* 2023; 6: 100096.
 41. Kalasin S, Surareungchai W. Challenges of emerging wearable sensors for remote monitoring toward telemedicine healthcare. *Anal. Chem.* 2023; 95 (3): 1773-1784.
 42. Li J, Carayon P. Health Care 4.0: a vision for smart and connected healthcare. *IISE Trans Health Syst Eng* 2021; 11(3): 171-180.
 43. ODIN H2020; <https://odin-h2020.eu/>
 44. Shabur MdA, Shahriar A, Ara MstA. From automation to collaboration: exploring the impact of industry 5.0 on sustainable manufacturing. *Discov Sustain* 2025; 6: 341.
 45. Ortega Ortiz de Apodaca F. Biosensores y Biochips: Herramientas para el diagnóstico y la terapéutica. Real Academia Nacional de Farmacia: Madrid, 2006.
 46. Kumar A, Maiti P. Paper-based sustainable biosensors. *Mater Adv* 2024; 5(9): 3563-3586.
 47. Baskar A, Madhivanan K, Atchudan R, Arya S. Nanoparticle electrochemical biosensors for virus detection. *Clin Chim Acta* 2025; 566: 120054.
 48. Bucukovski J, Miller BL. Everything0s under control: maximizing biosensor performance through negative control probe selection. *Anal. Chem.* 2025; 97: 3525-3535.
 49. Soler M, Lechuga LM. Chemistry for Next Generation Diagnostics. Key factors in the development of medical biosensors. *Metode Science Studies Journal* 2025; 15(2): e27225; <https://doi.org/10.7203/metode.15.27225>
 50. Mathkor DM, Mathkor N, Basfar Z, Bantun F, Slama P, Ahmad F, Haque S. Multirole of the internet of medical things (IoMT) in biomedical systems for managing smart healthcare systems: an overview of current and future innovative trends. *J Infect Public Health* 2024; 17: 559-572.
 51. Mayer M, Baeumner AJ. A megatrend challenging Analytical Chemistry: Biosensor and chemosensor concepts ready for the Internet of the Things. *Chem. Rev.* 2019; 119 (13): 7996-8027.
 52. Karatas M, Eriskin L, Deveci M, Pamucar D, Garg H. Big Data for healthcare Industry 4.0: applications, challenges and future perspectives. *Expert Syst Appl* 2022; 200: 116912.
 53. Capella JV, Bonastre A, Campelo JC, Ors R, Peris M. IoT& environmental analytical chemistry. *Trends Envir Anal Chem* 2020; 27: 116986.
 54. Kokila M, Reddy S. Authentication, access control and scalability models of Internet of Things security - a review. *Cyber Security and Applications* 2025; 3; 100057.
 55. Sempionatto JR, Jeerapan I, Krishnan S, Wang J. Wearable chemical sensors: emerging systems for on-body analytical chemistry. *Anal Chem* 2020; 92(1): 378-396.
 56. Chandran M, Verapandian M, Dhanasekaran B, Govindaraju S, Yun R. Advanced nanomaterials for health monitoring and diagnostics in next-generation wearable sensors. *Mater Sci Eng B* 2025; 165: 101015.
 57. Li P, Lee G-H, Kim SY, Kwon SY, Kim H-R, Park S. From diagnosis to treatment: recent advances in patient-friendly biosensors and implantable devices. *ACS Nano* 2021; 15(2): 1960-2004.
 58. He T, Wen F, Yang Y, Le X, Liu W, Lee C. Emerging wearable chemical sensors enabling advanced integrated systems towards personalized and preventive medicine. *Anal Chem* 2023; 95(1): 490-514.
 59. Wang K, Liu W, Wu J, ..., Hou C, Zhang H, Luo Y. Smart wearable sensor fuels noninvasive body fluid analysis. *ACS Appl Mater Interfaces* 2025; 17: 13279-13301.
 60. Tu D, Tang Y, Huang Y, ..., Lu M, Luo Z, Duan Y. Next-generation wearable/implanted sensors based on fiber optic and its application: from in vitro to in vivo. *ACS Sens* 2025; 10 (6): 3818-3839.
 61. Harun-Or-Rashid Md, Mirzaei S, Nasiri N. Nanomaterial innovations and machine learning in gas sensing technologies for real-time health diagnostics. *ACS Sens* 2025; 10 (3): 1620-1640.
 62. Kumar A, Yadav JP, Maheshwari S, Singh A, Srivastava V, Khalilullah H, Verma A. Revolutio-



- nizing healthcare with 5 G and AI: integrating emerging technologies for personalized care and cancer treatment. *Intel Hosp* 2025; 1: 100005.
63. Javaid M, Haleem A, Singh RP, Suman R. 5 G technology for healthcare: feature, serviceable pillars, and applications. *Intelligent Pharmacy* 2023; 1:2-10.
64. Garg M, Parihar A, Rahman Md S. A. Advanced and personalized healthcare through integrated wearable sensors (versatile). *Mater Adv* 2024; 5 (2): 432-452.
65. Faham S, Salimi A, Ghavami R. Electrochemical-based remote biomarker monitoring: toward Internet of Wearable Things in telemedicine. *Talanta* 2023; 253: 123892.
66. Chenani H, Saeidi M, Rastkhiz MA, ..., Orouji M, Hatamie A, Simchi A. Challenges and advances of hydrogel-based wearable electrochemical biosensors for real-time monitoring of biofluids: from lab to market. A review. *Anal Chem* 2024; 96 (20): 8160-8183.
67. Clark KM, Ray TR. Recent advances in skin-interfaced wearable sweat sensors: opportunities for equitable personalized medicine and global health diagnostics. *ACS Sens* 2023; 8(10): 3606-3622.
68. Gunawardhana KR DG, Simorangkir RBVB, McGuinness GB, ..., Ward TE, O'Flynn B, Coyle SM. The potential of electrospinning to enable the realization of energy-autonomous wearable sensing systems. *ACS Nano* 2024; 18(4): 2649-2684.
69. Dai J, Li H, Xie G, Que L, Yuan H, Su Y. Self-supported composite textiles for ultrasensitive physiological monitoring. *ACS Appl Electron Mater* 2025; 7(15): 7321-7329
70. Polat EO, Cetin MM, Tabak AF, ..., Kabbani A, Hamed H, Gul B. Transducer technologies for biosensors and their wearable applications. *Biosensors* 2022; 12(6): 385.
71. Clynes ME, Kline NS, Cybors and Space. *Astronautics* 1960 (September): 26-27; 74-76.
72. Ma C-B, Shang X, Sun M, No X, Bai J, Du Y, Zhou M. Emerging multifunctional wearable sensors: integrating multimodal sweat analysis and advanced material technologies for next-generation health monitoring. *ACS Sens* 2025; 10 (4): 2388-2408.
73. Linh VTN, Han S, Koh, E, Kim S, Jung HS, Koo J. Advances in wearable electronics for monitoring human organs: bridging external and internal health assessments. *Biomaterials* 2025; 314: 122865.
74. Cui S, Han D, Chen G, Liu S, Xu Y, Yu Y, Peng L. Toward stretchable flexible integrated sensor systems. *ACS Appl Mater Interfaces* 2025; 17 (8): 11397-11414.
75. Zhao J, Fan X, Xie H, ... Tao G, Wang ZL, Dong, K. Revolutionizing wearable sustainable energy enabled by mechano-electric conversion fibers. *Energy Environ Sci* 2025; 18 (8): 3955-3985.
76. Ray TR, Choi J, Bandodkar AJ, ..., Tian L, Ghafari G, Rogers JA. Bio-integrated wearable systems: a comprehensive review. *Chem Rev* 2019; 119(8): 5461-5533.
77. Mishra A, Singh PK, Chauhan N, ... Shukla YK, Jain U, Tiwari A. Emergence of integrated biosensing-enabled digital healthcare devices. *Sens Diagn* 2024; 3, 718.
78. Gong S, Yin J, Levin A, Cheng W. Materials-driven soft wearable bioelectronics for connected healthcare. *Chem. Rev.* 2024; 124 (2): 455-553.
79. Babu A, Mandal D. Roadmap to human-machine interaction through triboelectric nanogenerator and machine learning convergence. *ACS Appl Energy Mater* 2024; 7(3): 822-833.
80. Asuero AG. Nanometrología y nanoanalítica: anotación en el contexto bioanalítico y nano(biomédico)farmacéutico. *An Real Acad Farm* 2022 88(S): 377-386.
81. Zhang L, Wang S, Hou Y. Magnetic micro/nanobots in cancer theranostics: from designed fabrication to diverse applications. *ACS Nano* 2025; 19 (8): 7444-7481.
82. Park J, Lee Y, Cho S, ..., Kang D-h, Lee S, Ko H. Soft sensors and actuators for wearable human-machine interfaces. *Chem Rev* 2024; 124 (4): 1464-1534.
83. Woodland MB, Ong J, Zaman N, ..., Kamran SA, Lee AG, Tavakkoli A. Applications of extended reality in spaceflight for human health and performance. *Acta Astronautica* 2024; 214: 748-756.
84. Rossi M, Rehman S. Integrating artificial intelligence into telemedicine: evidence, challenges, and future directions. *Cureus* 2025; 17(8): e90829.
85. Junior DW, Deroco PB, Hrynieciewicz BM, Kubota LT. Strategies for electrochemical point-of-



- care biosensors. *Annu Rev Anal Chem* 2025; 18: 307-333.
86. Boukherroub R, Szunerits S. Nanotechnology-driven electrochemical and electrical point-of-care devices and diagnostic tests. *Annu Rev Anal Chem* 2024; 17: 173-195.
87. Whitesides GM. Is focus on “molecules” obsolete? *Annu Rev Anal Chem* 2013; 6:1-29.
88. Asuero AG, COVID-19: una aproximación pluridisciplinar. Editorial Universidad de Sevilla: Sevilla, en prensa.
89. Malhaire M, Lagarce F. Is translational approach becoming a reality in nanomedicine? *Eur J Nanomed* 2015; 7(2): 79-83, p. 79.
90. Descartes R. Règles pur la direction de l’esprit. *OEuvres de Descartes*, Victor Cousin, Levrault, 1826, Tome XI.

Si desea citar nuestro artículo:
**Puntos de atención. Internet de las cosas.
Salud móvil: perspectivas farmacéuticas**

Agustín García Asuero

An Real Acad Farm (Internet).

An. Real Acad. Farm. Vol. 92. nº 1 (2026) · pp. 65-79

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2026.92.01.04>



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Diseño de antagonistas del receptor purinérgico P2X7 y su versatilidad terapéutica: una visión desde la Universidad**Design of purinergic P2X7 purinergic antagonists and their therapeutic scope: a view from the University**

Cristóbal de los Ríos

Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos, Avda. Atenas s/n, 28922 Alcorcón, Madrid; Grupo de Investigación de Alto Rendimiento en Fisiopatología y Farmacología del Sistema Digestivo, Universidad Rey Juan Carlos (Neugut-URJC), Alcorcón, Madrid.

e-mail: cristobal.delosrios@urjc.es

Recibido el 13 de marzo de 2026; aceptado el 18 de marzo de 2026
Disponibile en internet el 31 de marzo de 2026

PALABRAS CLAVE

Diseño molecular
Neuroinflamación
P2X7
Purina
Química Farmacéutica
Relaciones estructura-actividad

RESUMEN

El receptor ionotrópico purinérgico P2X7 se ha visto implicado en la progresión de muchas enfermedades de corte inflamatorio, gran parte de ellas del sistema nervioso central. Si bien tiene un papel fisiológico importante, presenta como característica diferenciadora sobre otros receptores acoplados a canal iónico sensibles a ATP, su bajísima afinidad por este, de ahí que solo responda a concentraciones extracelulares muy altas, como ocurre en situaciones de daño celular o infección. Por ello, un nivel excesivo de ATP extracelular es definido como un patrón molecular asociado a daño. En esta reseña se describen los resultados obtenidos en nuestro grupo de investigación relacionados con el diseño y desarrollo de nuevos antagonistas del receptor purinérgico P2X7 y su empleo como potenciales fármacos para el tratamiento de enfermedades, fundamentalmente del sistema nervioso central y que cursan con neuroinflamación. Estos resultados fueron presentados en una conferencia en la Real Academia Nacional de Farmacia el pasado mes de marzo.

KEYWORDS

Molecular design
Neuroinflammation
P2X7
Pharmaceutical
Chemistry
Purine
Structure-activity
relationships

ABSTRACT

The purinergic P2X7 ionotropic receptor has been implicated in the progression of a plethora of inflammatory diseases, being those affecting the central nervous system of special relevance. Besides its physiological role, it presents a differential feature compared with other ATP-sensitive purinergic ionotropic receptors, that is the extremely low affinity for ATP, among other characteristics. Consequently, P2X7 only respond to very high extracellular ATP concentrations, commonly found in situations of cell damage or infection. Therefore, an excessive level of extracellular ATP is

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

defined as a damage associated molecular pattern (DAMP). This perspective describes the results obtained by our research group related to the design and development of new purinergic P2X7 receptor antagonists and their potential use as drugs for the treatment of inflammation-related diseases, with special focus on the central nervous system. These results were presented as a conference at the Royal National Academy of Pharmacy last March, 2026.

1. INTRODUCCIÓN

El interés terapéutico por el receptor P2X7 comenzó con el descubrimiento de su papel como transmisor de señales de daño en células inmunitarias (1), lo que dispara la activación de procesos inflamatorios. El carácter neuroinflamatorio que se ha otorgado a muchas enfermedades del sistema nervioso central en general (2), y en particular las neurodegenerativas (3), ha disparado el estudio de su fisiología y de la búsqueda de ligandos capaces de modular su acción neurotransmisora. A partir del descubrimiento del papel neurotransmisor del ATP por Burnstock en 1970, se ha descrito la existencia de receptores activados por nucleósidos (receptores purinérgicos P1 activa-

dos por adenosina) y nucleótidos (receptores purinérgicos P2) (4), o incluso por bases púricas como adenina (receptores P0) (5), ya en este siglo. Cada uno de estos receptores presenta varios subtipos con diferente funcionalidad y localización. En cuanto a los receptores sensibles a ATP, este es capaz de unirse a receptores metabotrópicos P2Y y a receptores ionotrópicos P2X (6). Los receptores P2X están acoplados a un canal iónico que permite la entrada de iones Na^+ y Ca^{2+} y la salida de K^+ , aunque además P2X5 es permeable a Cl^- . Estos receptores son homo- o heterotrímeros generados por la combinación de siete tipos de subunidades, desde P2X1 a P2X7, si bien es cierto que la subunidad P2X7 solo forma homotrímeros (7). En cualquier caso,

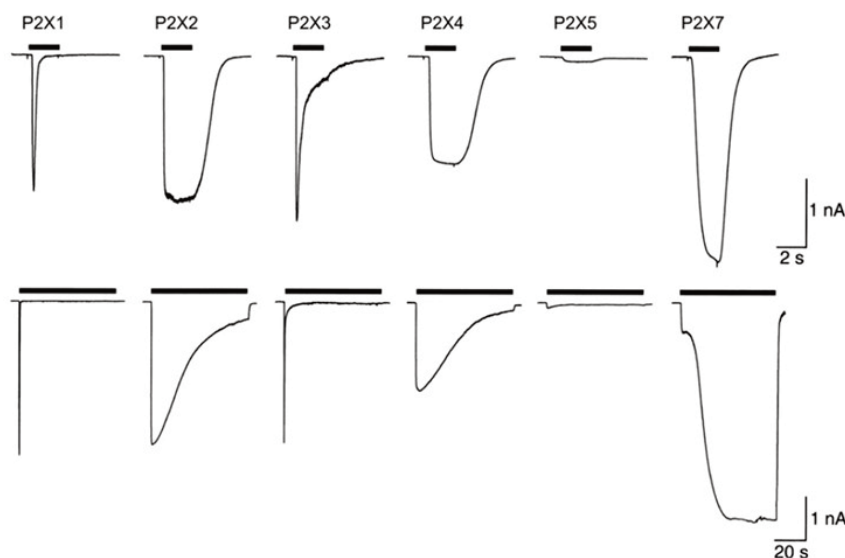


Figura 1. Diferencias en la desensibilización de la corriente para cada subtipo de receptor P2X, en pulsos de 2 s (arriba) o 20 s (abajo) de ATP 30 μM , excepto para P2X7, que fueron de 1 mM. Imagen extraída de Khakh y North, 2012 (8).

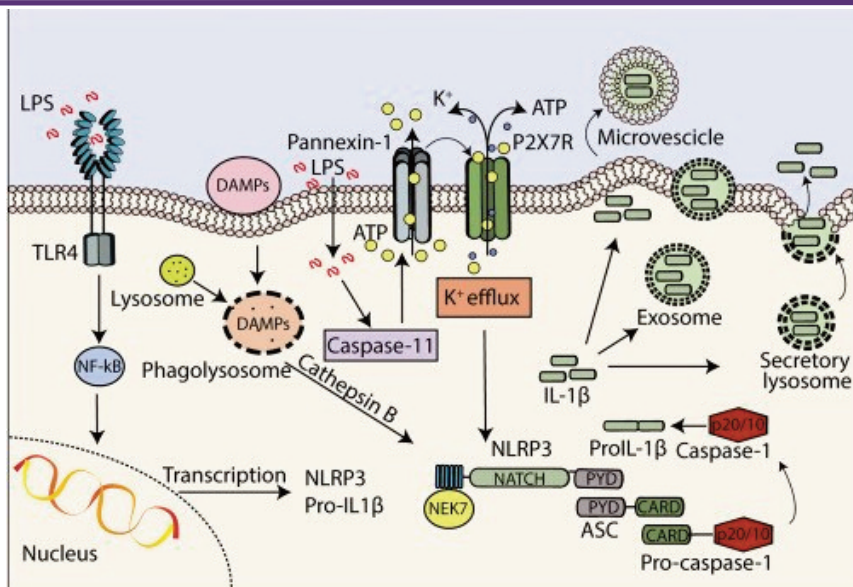


Figura 2. Representación esquemática de la estimulación de la transcripción de interleucina 1B (IL-1B), la activación de NLRP3 inducida por P2X7 y DAMP, y la liberación de IL-1B, como las principales señales inflamatorias asociadas a la activación de P2X7. Imagen tomada de Di Virgilio et al, 2017 (12).

las diferencias entre los tipos de receptores P2X se ven reflejadas en su afinidad por ATP, la cinética de activación y como se desensibilizan (8)(Figura 1). En concreto, el receptor P2X7, que tiene una cinética de activación relativamente lenta, se diferencia de los demás por su baja afinidad por ATP ($EC_{50} = 0,1 \text{ mM}$) y porque no se desensibiliza (9).

Estas características electrofisiológicas le confieren un papel primordial en la propagación de señales de daño y muerte celular por inflamación (piroptosis) (10). El receptor P2X7 está íntimamente en contacto con el inflammasoma NLRP3 (11), de tal manera que la presencia de elevadas concentraciones extracelulares de ATP provoca la activación de P2X7, con la consiguiente salida de K^+ por su canal acoplado, señal a la que responde NLRP3 con la activación de caspasa 1 y posterior liberación de citoquinas proinflamatorias (12)(Figura 2). Estas observaciones, entre otras muchas, fundamentan la validación como diana terapéutica en neuroinflamación del receptor P2X7 y justifican el desarrollo de nuevos compuestos que actúen ejerciendo un efecto antagonista potente y selectivo para su posicionamiento en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas (13).

2. CONTEXTO INSTITUCIONAL: LA BÚSQUDA DE NUEVOS FÁRMACOS DESDE LA UNIVERSIDAD

Nuestro laboratorio está en la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Rey Juan Carlos, dentro del Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, área de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Esta área, de reciente creación, participa activamente en las tareas académicas del Grado en Farmacia de nuestra Universidad, que empezó su andadura hace 6 años, gracias al tesón y esfuerzo de muchos profesores e investigadores de nuestra facultad, entre los que quiero destacar la profesora Pilar Carrasco y la profesora María Jesús Alonso, sin las cuales este grado nunca hubiera cristalizado. Es en este contexto institucional donde se sitúa nuestro grupo de investigación, que aterrizó en la Universidad Rey Juan Carlos hace un lustro, estimulado por este ilusionante proyecto académico. Nuestro interés científico se centra en la I+D de fármacos para el tratamiento de diversas patologías, fundamentalmente neurodegenerativas, que actúan a través de mecanismos singulares o innovadores que han sido poco estudiados, tanto por la industria farmacéutica como por la Acade-



mia (14). El abordaje que seguimos sigue las líneas de la Química Farmacéutica, también llamada Médica o Medicinal, y Terapéutica. De forma muy breve, esta disciplina se resume en el estudio de las relaciones estructura-química actividad biológica. Así, perseguimos la optimización de fármacos para su posible futuro uso clínico a través del entendimiento de las propiedades fisicoquímicas de las moléculas objeto de estudio y cómo estas influyen en la interacción con la diana biológica (receptor, enzima, etc.), sin dejar de lado su papel modulador del perfil farmacocinético y cómo puede influir en su absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad en el organismo. El objetivo final es conseguir posicionar nuevos fármacos para el tratamiento de enfermedades. Sin embargo, la tasa de éxito para alcanzarlo es tremendamente baja. Se suele decir que, por cada cien mil compuestos estudiados, como mucho un solo fármaco llegaría a la práctica clínica. Con esta baja eficiencia cabe preguntarse qué papel puede tener la investigación en I+D de fármacos llevada a cabo en la Academia (Universidades, Organismos Públicos de Investigación, etc.), teniendo en cuenta la limitación de recursos. Esta realidad no ha sido ignorada por nuestro grupo de investigación. Pero dentro de la asunción de que nuestro principal objetivo es el descubrimiento de nuevos fármacos, hemos encontrado un nicho muy fructífero en la obtención de nuevas herramientas farmacológicas útiles para el esclarecimiento del papel de numerosas dianas biológicas en el progreso, agravamiento o mitigación de un proceso patológico, por lo que su uso puede ser de gran interés para grupos de investigación biomédica con los que colaboramos. En suma, nuestra contribución científica ayudaría a la validación de la diana. Incluso podrían ser relevantes en la identificación de nuevas dianas, isoformas o subtipos, tal y como ha ocurrido históricamente en diversas ocasiones, siendo uno de los ejemplos más paradigmáticos el descubrimiento de los diferentes subtipos de receptores adrenérgicos (15).

Con esta idea en mente, en la última década nuestro grupo de investigación ha ayudado a esclarecer el papel que juegan diversas dianas terapéuticas en numerosas enfermedades y a sondear la elegibilidad de estrategias multi-diana, tan importantes en el tratamiento de patologías con un carácter multifactorial (16). Así, hemos contribuido a demostrar la relevancia de la activación de la fosfoproteína fosfatasa 2A en la ralentización del progreso de varias enfermedades neurodegenerativas (17), pero también su papel como supresor tumoral (18), o el papel del intercambiador sodio/calcio mitocondrial (19) y el canal CALHM-1 (20) de homeostasia de calcio en la alteración de los niveles de calcio en células excitables y cómo afectan a procesos de muerte/supervivencia neuronal.

No obstante, en los últimos años hemos puesto nuestros esfuerzos en el receptor P2X7 y su papel en la neuroinflamación, que tanto interés despierta en la actualidad. El hecho de que, a diferencia de otros receptores P2X, presente una baja afinidad por ATP, hace que se convierta en un sensor de la presencia de concentraciones elevadas de este, como consecuencia de un escenario de daño celular. Ciertamente, un elevado nivel de ATP extracelular se considera un patrón molecular asociado a daño (DAMP, del inglés “*damage associated molecular pattern*”)(21).

3. BÚSQUEDA DE ANTAGONISTAS SELECTIVOS P2X7 Y SU RELEVANCIA TERAPÉUTICA

Posterior al reconocimiento del papel de ATP como neurotransmisor y del descubrimiento de sus receptores específicos (P2Y metabotrópicos y P2X ionotrópicos), números trabajos salieron a la luz describiendo ligandos que actuaban como agonistas y antagonistas de estos receptores, con poca selectividad y potencia (22). Estos ligandos eran generalmente fármacos ya conocidos por otras actividades farmacológicas y usos, entre los que destacaban la suramina (23), el derivado de piridoxalfosfato PPADS (24), o KN-62 (25), del que se han pre-

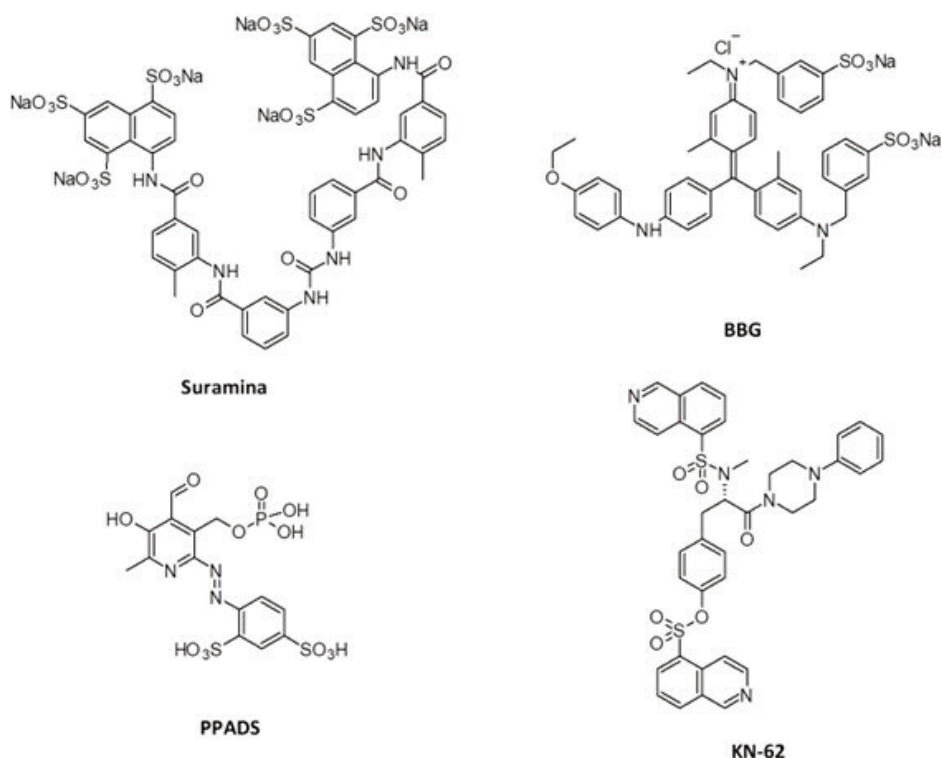


Figura 3. Estructura química de la primera generación de antagonistas de receptores P2X7. BGG, Brilliant Blue G; PPADS, ácido piridoxalfosfato-6-azofenil-2',4'-disulfónico. Elaboración propia.

parados interesantes derivados (Figura 3). Entre toda esta 1ª generación, destaca el tinte Brilliant Blue G (BBG) que, si bien adolece de falta de selectividad, ha sido el estándar usado para el estudio de P2X7 hasta la actualidad (26).

Ya en este siglo, la gran industria farmacéutica reconoció la relevancia terapéutica que podría tener el bloqueo selectivo del receptor P2X7, por lo que se embarcó en la búsqueda de nuevas entidades químicas que tuvieran mayor potencia y selectividad, pero que presentaran unas características estructurales que les hicieran elegibles como fármacos de uso clínico. En esta época, encontramos a grandes corporaciones reivindicando familias de fármacos reconocibles para su uso como antagonistas P2X7 (27), como los derivados de adamantano de Astra-Zeneca (28), que han llevado al descubrimiento de AZD9056 (29), el cual llegó a ensayos clínicos en fase II para la Artritis Reumatoide, guanidinas y tetrazoles de Abbot Laboratories (30,31), análogos de piroglutámico de GSK (32), las triazinas de Pfi-

zer, cuyo fruto más destacado ha sido CE-224,535 (33), que ha sido estudiado en ensayos clínicos de fase II para la osteoartritis y la artritis reumatoide, o las aportaciones de Janssen, probablemente la empresa que más empeño ha puesto en el desarrollo de nuevos antagonistas P2X7 (34), destacando su compuesto JNJ-54175446 (35), que se encuentra actualmente en un ensayo clínico en fase II para el trastorno depresivo mayor (36). Podemos decir que JNJ-54175446 es en estos momentos el compuesto de elección utilizado como herramienta farmacológica en la investigación biomédica dedicada a dilucidar el papel fisiológico y patológico de P2X7 (Figura 4).

4. PURINESDX (2017-2021): ANTAGONISTAS P2X7 PARA ENFERMEDADES DEL SNC

Cuando hace menos de una década nos embarcamos en el ambicioso proyecto de desarrollar nuevos antagonistas P2X7 para su uso en el estudio y tratamiento de enfermedades del sis-

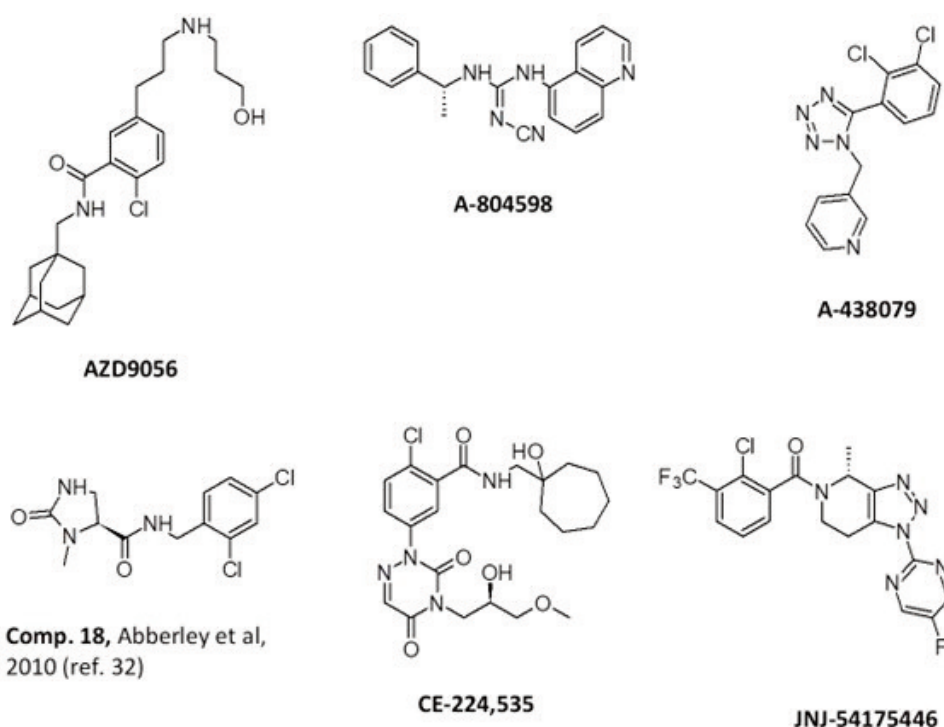


Figura 4. Estructura química de los más destacados cabezas de serie antagonistas de P2X7 desarrollados por la industria farmacéutica (2004 - 2020). Elaboración propia.

tema nervioso central, dentro de las directrices marcadas por un proyecto financiado por la Unión Europea (PurinesDX, grant agreement #766124, coordinador Prof. Tobias Engel, RCSI, Dublin), lo primero que nos sorprendió es el vastísimo trabajo realizado para la gran industria farmacéutica, pero a la vez la apreciación de una cierta fatiga, en el sentido de que después de todo el esfuerzo llevado a cabo, no se habían conseguido los frutos esperados. A finales de la segunda década del siglo XXI, solo la empresa Janssen siguen mostrando un cierto interés. Actualmente, no existe ningún fármaco en clínica que actúe mediante el bloqueo de P2X7, y el único producto en investigación es el JNJ anteriormente mencionado. Uno cabe preguntarse qué se puede aportar desde la Universidad a este conocimiento, si la industria farmacéutica no ha logrado los hitos deseados, y más aún cuando un proyecto de cuatro años vista exige un suministro rápido y continuo de potenciales compuestos, todo ello con las limitaciones económicas de los fondos públicos. Lo cierto es que esto no nos

frenó para comenzar un diseño racional de posibles activos que tuvieran propiedades farmacocinéticas balanceadas, aprovechando además toda la literatura generada en la Academia y la industria. Como se puede apreciar en algunas de las estructuras mostradas en la figura 4, en gran parte de los cabezas de serie y fármacos en clínica desarrollados por la *Big Pharma*, se encuentra una subestructura de *orto*-clorobenzamida, unida a diferentes heterociclos nitrogenados. Esta observación dio pie a nuestra hipótesis inicial, que venía a considerar que compuestos que presentaran una estructura esquemática caracterizada por un heterociclo conectado a un anillo aromática halogenado mediante un espaciador de tipo carbonilo o similar, podrían ser un punto de partida estructural para el descubrimiento de posibles antagonistas P2X7. Así, nuestra propuesta de diseño se basó en esta sencilla construcción, donde como heterociclo reclutamos esqueletos de purina careciendo de la naturaleza nucleotídica que le pudiera gene-

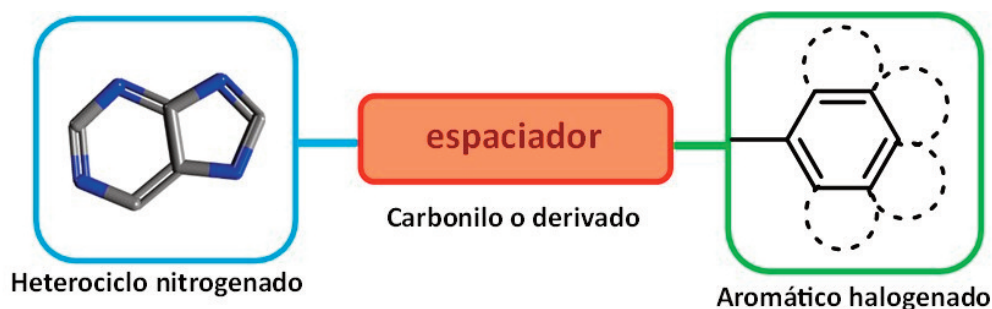


Figura 5. Esquema del diseño sintético para la obtención de nuevos antagonistas P2X7 en nuestro grupo de investigación. Elaboración propia

rar inespecificidad, recuperando así los primeros intentos de generación de ligandos hecho en la academia hace 30 años, al cual se conectarán por un puente carbonílico anillos de benceno altamente halogenados (Figura 5).

Sin embargo, lo más importante ha sido tener en cuenta la idiosincrasia propia de un proyecto a corto plazo, donde no solo es que la administración pública exija resultados a los cuatros años, sino que los propios laboratorios del consorcio demandan un suministro de nuevas entidades químicas en los primeros momentos de la ejecución del proyecto, con el fin de sondear el potencial de los nuevos compuestos en las indicaciones terapéuticas que cada colaborador estudiaba. Por esta razón, el diseño químico debía ser lo más sencillo posible, basado en métodos sintéticos fáciles, de alto rendimiento, con purificaciones eficientes y por encima de todo escalables, que permitieran la producción de un activo tanto en pocos miligramos como en cantidades multigramo, necesarias en el momento que los miembros del consorcio propusieran el estudio *in vivo* de los mejores candidatos. No obstante, para proponer qué compuestos podrían evaluar en los modelos de enfermedad, fue necesario la demostración preliminar de su posible actividad antagonista, razón por la cual nos propusimos poner a punto un modelo *in vitro* de determinación de la actividad antagonista sobre P2X7 de los derivados obtenidos. En la literatura está bien establecida la captación de la sonda fluorescente YOPRO-1 por cultivos celulares que expresan P2X7 como un

método rápido y reproducible, cuando el cultivo se estimula con altas concentraciones de ATP o del agonista más selectivo BzATP (37). La apertura del poro iónico acoplado no solo permite la salida de iones potasio, o la entrada de iones calcio y sodio, sino también la entrada de esta sonda. Así, la reducción de la fluorescencia asociada a la captación de YOPRO-1 permite estimar la potencia antagonista de compuestos, incubados a diferentes concentraciones. Para diseccionar la acción farmacológica, seleccionamos la línea celular HEK293 sobreexpresando de forma estable el receptor P2X7 humano, donado generosamente por Francesco di Virgilio, de la Universidad de Ferrara, Italia, el cual falleció en septiembre de 2024 y a quien expresamos nuestra mayor gratitud por la inestimable ayuda prestada, sin la cual no habiéramos podido realizar este trabajo.

Ciertamente, la primera familia derivadas de *N*-benzoilpurinas (1, figura 6) no resultó la más satisfactoria, tanto por la falta de actividad, como por la elevada inestabilidad química en condiciones suaves. Esta falta de estabilidad suponía un problema grave que debimos de acometer con urgencia, por lo que una segunda familia de compuestos fue preparada donde para conectar purinas y aromáticos halogenados elegimos el grupo sulfona, de bien conocida estabilidad química y metabólica (2 y 3, Figura 6). Esta serie de compuestos nos ofreció las primeras actividades bloqueadoras de la captación de YOPRO-1. En este punto, es importante mencionar que las

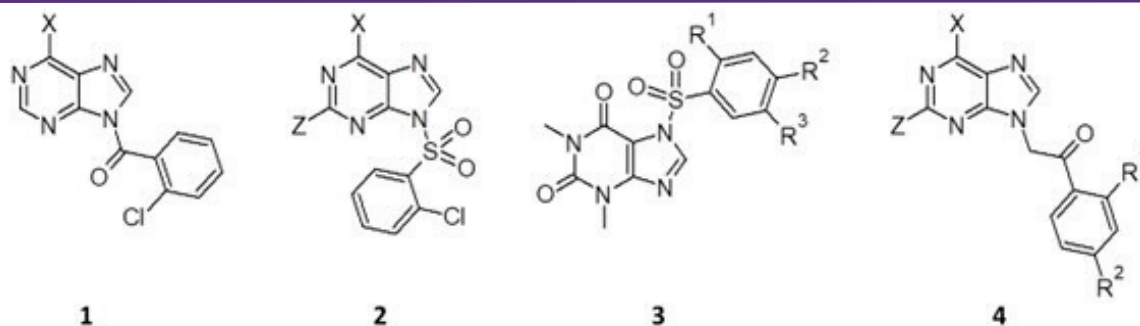


Figura 6. Familias de compuestos desarrollada por nuestro grupo de investigación (38): benzamidas (1), sulfonilpurinas (2), sulfonilteofilinas (3) y acetofenonas (4).

urgencias por descubrir un fármaco elegible para su uso en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, nos obligó a anticipar los posibles problemas farmacocinéticos que pudieran comprometer su biodisponibilidad central. Es por ello por lo que reclutamos herramientas predictivas computacionales, y sometimos a los compuestos obtenidos a la valoración de las reglas de elegibilidad establecidas por Lipinski hace tres décadas, pero también a las modificaciones propuestas por Hopkins hace unos años, las cuales valoran la posibilidad de que un fármaco tenga un efecto central. Entre los parámetros clave están el valor de log P, que no debía ser menor de 2, y la superficie de área polar, que no debía de ser menor de 90 Å². Lamentablemente, el mejor derivado de la familia 3, al igual que toda la familia de derivados de sulfonamida, fallaron en estos requisitos, lo que nos habla de compuestos muy polares, que probablemente tengan más interés en patologías periféricas. Así, el espaciador tuvo que ser reemplazado, y la siguiente elección residió en una homologación del puente amida, definida por la inserción de un grupo metileno entre el carbonilo y el nitrógeno heterocíclico (4, Figura 6) (38). La primera ventaja encontrada fue la suavidad en las condiciones de obtención, ya que no deja de ser una *N*-alquilación que se rige por un mecanismo de sustitución nucleófila bimolecular clásico, posible en condiciones suaves en la mayoría de los casos, altos rendimientos y capacidad de escalado mediante técnicas de microflujo.

Ciertamente, esta familia de compuestos mostró unos buenos parámetros predictivos físicoquímicos, y a la hora de la evaluación farmacológica, varios de los compuestos bloquearon la captación de YOPRO-1 en P2X7-HEK293, e incluso mostraron actividad en un segundo ensayo de características más precisas, como es el bloqueo de la corriente purinérgica estimulada por ATP en ovocitos de *Xenopus* expresando heterológicamente P2X7 humano, en una configuración de fijación de voltaje con doble electrodo. De entre todos los derivados, la acetofenona que hemos denominado ITH15004 (Figura 7) se posicionó como el compuesto líder de la familia por ser el más potente, ya que mostró una CI₅₀ de 9 microM en el modelo de YOPRO-1 y redujo la corriente purinérgica en *X. laevis* casi a la mitad, si bien alcanzó un 75% cuando aumentamos su periodo de incubación hasta 15 min. A destacar es el hecho de que este efecto antagonista se corroboró en *X. laevis* expresando el receptor P2X7 de rata, pero no en ovocitos transfectados con P2X1, P2X2 y P2X4, lo cual nos habla de su alta selectividad y de su robustez interespecies (38).

6. ITH15004: UN NUEVO ANTAGONISTA P2X7 CON MEJORADA PENETRACIÓN CEREBRAL

Así, ITH15004 es el compuesto que se presentó al consorcio para ser utilizado en el estudio de la influencia de P2X7 en las diferentes enfermedades del sistema nervioso central, gracias además a propiedades farmacocinéticas favo-

rables, experimentales y predictivas, que le convierten en un posible candidato terapéutico: Una buena penetración cerebral (PAMPA), reducida actividad sobre la glucoproteína P, a diferencia del compuesto estrella de Janssen, y reducidas alertas toxicológicas (predicción con Derek Nexus v6.4.1). Como nota a mejorar, se encuentra su moderada solubilidad acuosa. La reducida solubilidad acuosa de ITH15004 es en parte consecuencia de la hidrofobicidad del sitio de unión con el que interacciona en el receptor. El núcleo de purina se encuentra en contacto con Phe88, Phe108 e Ile310, tres aminoácidos de alto carácter hidrofóbico, al igual que Phe95 y Phe293, que interaccionan con el anillo de fenilo halogenado (Figura 7). Además de estas, encontramos interacciones por enlace de hidrógeno como aceptores a través de los nitrógenos aromáticos del núcleo de purina (38). Futuras optimizaciones tendrán que ir encaminadas a reducir la hidrofobicidad de los ligandos, aprovechando la planaridad de los contactos peptídicos, para lo que favoreceremos interacciones polares por transferencia de carga entre nubes de electrones pi (Figura 7). Estas directrices nos serán de gran ayuda en los próximos años para un nuevo proyecto de investigación que nos han concedido centrado en el desarrollo de nuevos fármacos para el

tratamiento de la Esclerosis lateral amiotrófica basado en el antagonismo de P2X7.

Los resultados farmacológicos que hemos obtenido estos últimos años refuerzan nuestra hipótesis, ya que los grupos de investigación biomédica que han utilizado ITH15004 han logrado interesantes frutos. El grupo de investigación de Tobias Engel, del Royal College of Surgeons of Ireland, en Dublín, ha demostrado que la administración de ITH15004 en ratones que sobreexpresan P2X7 sometidos a un modelo de *Status epilepticus*, se resensibilizan al tratamiento con antiepilépticos, pues la elevada expresión de P2X7 les hacía refractarios a Lorazepam (39). El grupo de Beáta Sperlágh de la Universidad Semmelweis de Budapest demostró que el tratamiento con ITH15004 o con JNJ-54175446 dificulta el buen desarrollo neuronal en estados embrionarios, lo cual subraya la de por sí conocida función fisiológica de P2X7 (40).

Con todo, el compuesto ITH15004 ha despertado el interés de otros grupos de investigación fuera del consorcio PurinesDX en los últimos años. El grupo de investigación del Prof. Manuel Vidal, de la Universidad de Murcia, ha demostrado que ITH15004 puede ser también utilizado para infecciones sistémicas. Ratones sometidos a un modelo de sepsis, sufrieron un daño retiniano que fue mitigado por

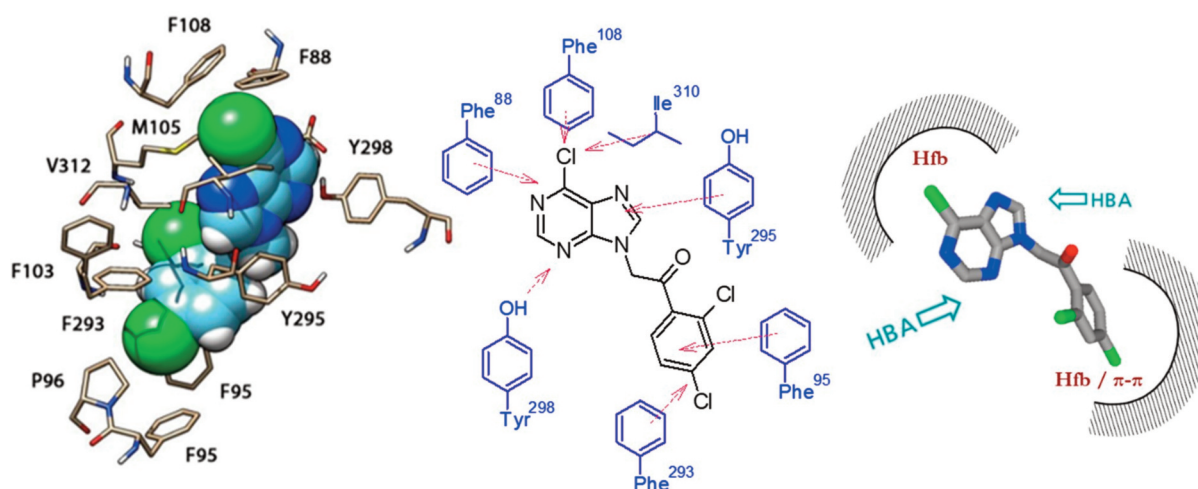


Figura 7. Modo de unión de ITH15004 en el receptor P2X7 (adaptado de Calzaferri et al, 2021, ref. 38), y representación esquemática de las interacciones con los aminoácidos cercanos. Hfb: interacción hidrofóbica. HBA: enlace de hidrógeno como aceptor (Elaboración propia).



este antagonista P2X7 solo o en compañía de un antagonista de receptores de TNF α (41). Por otra parte, el grupo de investigación del Dr. Javier Egea, interesado en los accidentes cerebrovasculares, ha publicado recientemente los resultados encontrados con varios de los derivados de purina desarrollados por nuestro grupo, encontrando que ITH15004 redujo la liberación de citoquinas proinflamatorias dependiente de P2X7, alivió la piroptosis de cultivos gliales mixtos comprometidos por LPS y ATP, y mejoró las marcas de severidad neurológica en ratones sometidos a un modelo de daño cerebral traumático (42).

6. CONCLUSIONES

En suma, podemos argumentar que hemos comenzado una línea de investigación muy prometedora con los recursos de la Academia, pero asumiendo nuestras limitaciones, tanto de espacios, dinero o tiempos. Los obstáculos presentes los hemos paliado con diversas fortalezas y oportunidades, como es la colaboración con grupos de investigación biomédica especializados. La industria farmacéutica es líder en la I+D de fármacos a través de metodologías de Química Farmacéutica, tanto es así, que en ocasiones desde esta se ha aconsejado a los laboratorios académicos que dejemos de trabajar en esta disciplina tan importante que conjuga Química y Farmacia, y que nos dediquemos únicamente a la identificación de dianas biológicas desde abordajes eminentemente de Biología Molecular. Creemos que la historia que documentamos en esta reseña refuerza la idea de no resignarnos a este rol, y seguir trabajando en la síntesis y evaluación farmacológica de nuevos fármacos, no tanto por entrar en competición con las empresas farmacéuticas, sino por aportar nuestra visión y formar de trabajar. Sin olvidar que es en la Universidad donde se van a formar los futuros profesionales que integrarán las unidades de Química Médica de las diferentes empresas farmacéuticas ubicadas en nuestra Nación.

7. REFERENCIAS

1. Burnstock G, Campbell G, Satchell D, Smythe A. Evidence that adenosine triphosphate or a related nucleotide is the transmitter substance released by non-adrenergic inhibitory nerves in the gut. *Br J Pharmacol.* 1970;40(4):668-88. doi:10.1111/j.1476-5381.1970.tb10646.x.
2. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med.* 2019;25(12):1822-32. doi:10.1038/s41591-019-0675-0.
3. Adinolfi E, Giuliani AL, De Marchi E, Pegoraro A, Orioli E, Di Virgilio F. The P2X7 receptor: A main player in inflammation. *Biochem Pharmacol.* 2018;151:234-44. doi:10.1016/j.bcp.2017.12.021.
4. Burnstock G. Do some nerve cells release more than one transmitter? *Neuroscience* 1976;1(4):239-48. doi:10.1016/0306-4522(76)90054-3.
5. Bender E, Buist A, Jurzak M, Langlois X, Baggerman G, Verhasselt P, et al. Characterization of an orphan G protein-coupled receptor localized in the dorsal root ganglia reveals adenine as a signaling molecule. *Proc Natl Acad Sci.* 2002;99(13):8573-8. doi:10.1073/pnas.122016499.
6. Burnstock G, Kennedy C. Is there a basis for distinguishing two types of P2-purinoceptor? *Gen Pharmacol.* 1985;16(5):433-40. doi:10.1016/0306-3623(85)90001-1.
7. Kopp R, Krautloher A, Ramírez-Fernández A, Nicke A. P2X7 Interactions and Signaling - Making Head or Tail of It. *Front Mol Neurosci.* 2019;12:183. doi:10.3389/fnmol.2019.00183.
8. Khakh BS, North RA. Neuromodulation by extracellular ATP and P2X receptors in the CNS. *Neuron.* 2012;76(1):51-69. doi:10.1016/j.neuron.2012.09.024.
9. Coddou C, Yan Z, Obsil T, Huidobro-Toro JP,



- Stojilkovic SS. Activation and Regulation of Purinergic P2X Receptor Channels. *Pharmacol Rev.* 2011;63(3):641-83. doi:10.1124/pr.110.003129.
10. Pelegrin P. P2X7 receptor and the NLRP3 inflammasome: Partners in crime. *Biochem Pharmacol.* 2021;187:114385. doi:10.1016/j.bcp.2020.114385.
 11. Spelágh B, Illes P. P2X7 receptor: an emerging target in central nervous system diseases. *Trends Pharmacol Sci.* 2014;35(10):537-47. doi:10.1016/j.tips.2014.08.002.
 12. Di Virgilio F, Dal Ben D, Sarti AC, Giuliani AL, Falzoni S. The P2X7 Receptor in Infection and Inflammation. *Immunity.* 2017;47(1):15-31. doi:10.1016/j.immuni.2017.06.020.
 13. Calzaferrri F, Ruiz-Ruiz C, de Diego AMG, de Pascual R, Méndez-López I, Cano-Abad MF, et al. The purinergic P2X7 receptor as a potential drug target to combat neuroinflammation in neurodegenerative diseases. *Med Res Rev.* 2020;40(6):2427-65. doi:10.1002/med.21710.
 14. de Los Ríos C, Viejo L, Carretero VJ, Juárez NH, Cruz-Martins N, Hernández-Guijo JM. Promising Molecular Targets in Pharmacological Therapy for Neuronal Damage in Brain Injury. *Antioxidants.* 2023;12(1):118. doi:10.3390/antiox12010118.
 15. Kunos G. Adrenergic receptor research: Recent developments. En: Jucker E, editor. *Progress in Drug Research [Internet].* Basel: Birkhäuser; 1989 [citado 17 de marzo de 2026]. p. 151-67. doi:10.1007/978-3-0348-9146-2_7.
 16. de Los Ríos C, Marco-Contelles J. Tacrines for Alzheimer's disease therapy. III. The Pyrido-Tacrines. *Eur J Med Chem.* 2019;166:381-9. doi:10.1016/j.ejmech.2019.02.005.
 17. Arribas RL, Viejo L, Bravo I, Martínez M, Ramos E, Romero A, et al. C-glycosides analogues of the okadaic acid central fragment exert neuroprotection via restoration of PP2A-phosphatase activity: A rational design of potential drugs for Alzheimer's disease targeting tauopathies. *Eur J Med Chem.* 2023;251:115245. doi:10.1016/j.ejmech.2023.115245.
 18. Arribas RL, Bordas A, Domènech Omella J, Cedillo JL, Janssens V, Montiel C, et al. An okadaic acid fragment analogue prevents nicotine-induced resistance to cisplatin by recovering PP2A activity in non-small cell lung cancer cells. *Bioorganic Chem.* 2020;100:103874. doi:10.1016/j.bioorg.2020.103874.
 19. Martínez-Sanz FJ, Lajarin-Cuesta R, Gonzalez-Lafuente L, Moreno-Ortega AJ, Punzon E, Cano-Abad MF, et al. Neuroprotective profile of pyridothiazepines with blocking activity of the mitochondrial Na⁺/Ca²⁺ exchanger. *Eur J Med Chem.* 2016;109:114-23. doi:10.1016/j.ejmech.2015.12.043.
 20. Moreno-Ortega AJ, Martínez-Sanz FJ, Lajarin-Cuesta R, de los Ríos C, Cano-Abad MF. Benzothiazepine CGP37157 and its 2'-isopropyl analogue modulate Ca²⁺ entry through CALHM1. *Neuropharmacology.* 2015;95:503-10. doi:10.1016/j.neuropharm.2015.02.016.
 21. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell.* 2010;140(6):805-20. doi:10.1016/j.cell.2010.01.022.
 22. Murgia M, Hanau S, Pizzo P, Rippa M, Di Virgilio F. Oxidized ATP. An irreversible inhibitor of the macrophage purinergic P2Z receptor. *J Biol Chem.* 1993;268(11):8199-203.
 23. Dunn PM, Blakeley AG. Suramin: a reversible P2-purinoceptor antagonist in the mouse vas deferens. *Br J Pharmacol.* 1988;93(2):243-5. doi:10.1111/j.1476-5381.1988.tb11427.x.
 24. Lambrecht G, Friebe T, Grimm U, Windscheif U, Bungardt E, Hildebrandt C, et al. PPADS, a novel functionally selective antagonist of P2 purinoceptor-mediated responses. *Eur J Pharmacol.* 1992;217(2-3):217-9. doi:10.1016/0014-2999(92)90877-7.



25. Gargett CE, Wiley JS. The isoquinoline derivative KN-62 a potent antagonist of the P2Z-receptor of human lymphocytes. *Br J Pharmacol.* 1997;120(8):1483-90. doi:10.1038/sj.bjp.0701081.
26. Soltoff SP, McMillian MK, Talamo BR. Coomassie Brilliant Blue G is a more potent antagonist of P2 purinergic responses than Reactive Blue 2 (Cibacron Blue 3GA) in rat parotid acinar cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989;165(3):1279-85. doi:10.1016/0006-291X(89)92741-1.
27. Bhattacharya A, Biber K. The microglial ATP-gated ion channel P2X7 as a CNS drug target. *Glia.* 2016;64(10):1772-87. doi:10.1002/glia.23001.
28. Guile SD, Alcaraz L, Birkinshaw TN, Bowers KC, Ebden MR, Furber M, et al. Antagonists of the P2X(7) receptor. From lead identification to drug development. *J Med Chem.* 2009;52(10):3123-41. doi:10.1021/jm801528x.
29. Keystone EC, Wang MM, Layton M, Hollis S, McInnes IB, D1520C00001 Study Team. Clinical evaluation of the efficacy of the P2X7 purinergic receptor antagonist AZD9056 on the signs and symptoms of rheumatoid arthritis in patients with active disease despite treatment with methotrexate or sulphasalazine. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(10):1630-5. doi:10.1136/annrheumdis-2011-143578.
30. Donnelly-Roberts DL, Namovic MT, Surber B, Vaidyanathan SX, Perez-Medrano A, Wang Y, et al. [3H]A-804598 ([3H]2-cyano-1-[(1S)-1-phenylethyl]-3-quinolin-5-ylguanidine) is a novel, potent, and selective antagonist radioligand for P2X7 receptors. *Neuropharmacology.* 2009;56(1):223-9. doi:10.1016/j.neuropharm.2008.06.012.
31. Nelson DW, Gregg RJ, Kort ME, Perez-Medrano A, Voight EA, Wang Y, et al. Structure-activity relationship studies on a series of novel, substituted 1-benzyl-5-phenyltetrazole P2X7 antagonists. *J Med Chem.* 2006;49(12):3659-66. doi:10.1021/jm051202e.
32. Abberley L, Bebius A, Beswick PJ, Billinton A, Collis KL, Dean DK, et al. Identification of 2-oxo-N-(phenylmethyl)-4-imidazolidinecarboxamide antagonists of the P2X7 receptor. *Bioorg Med Chem Lett.* 2010;20(22):6370-4. doi:10.1016/j.bmcl.2010.09.101.
33. Duplantier AJ, Dombroski MA, Subramanyam C, Beaulieu AM, Chang SP, Gabel CA, et al. Optimization of the physicochemical and pharmacokinetic attributes in a 6-azauracil series of P2X7 receptor antagonists leading to the discovery of the clinical candidate CE-224,535. *Bioorg Med Chem Lett.* 2011;21(12):3708-11. doi:10.1016/j.bmcl.2011.04.077.
34. Letavic MA, Lord B, Bischoff F, Hawryluk NA, Pieters S, Rech JC, et al. Synthesis and Pharmacological Characterization of Two Novel, Brain Penetrating P2X7 Antagonists. *ACS Med Chem Lett.* 2013;4(4):419-22. doi:10.1021/ml400040v.
35. Chrovian CC, Soyode-Johnson A, Peterson AA, Gelin CF, Deng X, Dvorak CA, et al. A Dipolar Cycloaddition Reaction To Access 6-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridines Enables the Discovery Synthesis and Preclinical Profiling of a P2X7 Antagonist Clinical Candidate. *J Med Chem.* 2018;61(1):207-23. doi:10.1021/acs.jmedchem.7b01279.
36. Recourt K, van der Aart J, Jacobs G, de Kam M, Drevets W, van Nueten L, et al. Characterisation of the pharmacodynamic effects of the P2X7 receptor antagonist JNJ-54175446 using an oral dexamphetamine challenge model in healthy males in a randomised, double-blind, placebo-controlled, multiple ascending dose trial. *J Psychopharmacol (Oxf).* 2020;34(9):1030-42. doi:10.1177/0269881120914206.
37. Rat P, Olivier E, Tanter C, Wakx A, Dutot M. A fast and reproducible cell- and 96-well plate-based method for the evaluation of



- P2X7 receptor activation using YO-PRO-1 fluorescent dye. *J Biol Methods*. 2017;4(1):e64. doi:10.14440/jbm.2017.136.
38. Calzaferri F, Narros-Fernández P, de Pascual R, de Diego AMG, Nicke A, Egea J, et al. Synthesis and Pharmacological Evaluation of Novel Non-nucleotide Purine Derivatives as P2X7 Antagonists for the Treatment of Neuroinflammation. *J Med Chem*. 2021;64(4):2272-90. doi:10.1021/acs.jmedchem.0c02145.
39. Beamer E, Morgan J, Alves M, Menéndez Méndez A, Morris G, Zimmer B, et al. Increased expression of the ATP-gated P2X7 receptor reduces responsiveness to anti-convulsants during status epilepticus in mice. *Br J Pharmacol*. 2022;179(12):2986-3006. doi:10.1111/bph.15785.
40. Mut-Arbona P, Huang L, Baranyi M, Tod P, Iring A, Calzaferri F, et al. Dual Role of the P2X7 Receptor in Dendritic Outgrowth during Physiological and Pathological Brain Development. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2023;43(7):1125-42. doi:10.1523/JNEUROSCI.0805-22.2022.
41. Rodríguez-Ramírez KT, Norte-Muñoz M, Lucas-Ruiz F, Gallego-Ortega A, Calzaferri F, García-Bernal D, et al. Retinal response to systemic inflammation differs between sexes and neurons. *Front Immunol*. 2024;15:1340013. doi:10.3389/fimmu.2024.1340013.
42. Valencia I, Pastor-Martínez A, Decouty-Pérez C, Lopez-Rodríguez AB, Álvarez-Rubal M, Ramos E, et al. Pharmacological evaluation of non-nucleotide purine derivatives as P2X7 antagonists for the treatment of neuroinflammation in traumatic brain injury. *Br J Pharmacol*. 2025;182(19):4693-709. doi:10.1111/bph.70108.

Si desea citar nuestro artículo:
Diseño de antagonistas del receptor purinérgico P2X7 y su versatilidad terapéutica: una visión desde la Universidad
 Cristóbal de los Ríos
 An Real Acad Farm (Internet).
 An. Real Acad. Farm. Vol. 92. nº 1 (2026) · pp. 81-93
 DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2026.92.01.05>



ARTÍCULO DE REVISIÓN

MOFs y el Nobel de Química 2025: estructura y aplicaciones farmacéuticas
MOFs and the 2025 Nobel Prize in Chemistry: Structure and Pharmaceutical Applications

Celia Castillo-Blas, Felipe Gándara

Instituto de Ciencia de Materiales de Madrid (ICMM-CSIC), C/ Sor Juana Inés de la Cruz 3, 28049, Madrid, España.

e-mail: castillo@icmm.csic.es; gandara@icmm.csic.es

Recibido el 12 de marzo de 2026; aceptado el 16 de marzo de 2026
Disponible en internet el 31 de marzo de 2026**PALABRAS CLAVE**Redes metalorgánicas
Premio Nobel Química 2025
Química reticular
Porosidad
Liberación controlada de fármacos**RESUMEN**

En 2025, el Premio Nobel de Química reconoció el desarrollo de las redes metalorgánicas conocidas como MOFs por sus siglas en inglés *Metal-organic frameworks*, una familia de materiales porosos que combina ingeniosamente química de coordinación y diseño molecular. Los MOFs están formados por iones metálicos o clústeres unidos a ligandos orgánicos, generando estructuras tridimensionales con cavidades internas accesibles y altamente ordenadas. Las unidades estructurales secundarias (SBUs) actúan como nodos rígidos, conectados por ligandos orgánicos que permiten modular porosidad, tamaño de cavidades y funcionalidad química.

Este premio reconoce los avances clave en la historia de los MOFs incluyen los trabajos de Richard Robson, que construyó las primeras redes tridimensionales con topologías seleccionadas mediante el uso de ligandos multidentados; Susumu Kitagawa, quien demostró que ciertos MOFs conservan su estructura tras evacuar disolventes y pueden expandirse o contraerse en respuesta a estímulos externos; y Omar M. Yaghi, pionero de la química reticular, la isoreticularidad y los MOFs multivariantes, estrategias que permiten diseñar estructuras estables con porosidad permanente y múltiples funcionalidades químicas.

Gracias a su gran superficie interna, versatilidad y poros uniformes, los MOFs se aplican en captura de gases, sistemas de almacenamiento de energía, purificación de agua, catálisis o liberación controlada de fármacos. Su comportamiento dinámico y funcionalización los convierte también en plataformas para sensores y terapias dirigidas. Este Premio Nobel celebra cómo la química moderna puede diseñar materiales desde la molécula a las redes, generando soluciones innovadoras para desafíos ambientales, energéticos y biomédicos del siglo XXI.

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**

MOFs
2025 Chemistry
Nobel Prize
Reticular chemistry
Porosity
Drug delivery

ABSTRACT

Summary: The 2025 Nobel Prize in Chemistry recognized the development of metal-organic frameworks (MOFs), a groundbreaking class of porous materials that merges coordination chemistry with molecular design. MOFs consist of metal ions or clusters linked by organic ligands, forming highly ordered three-dimensional networks with accessible internal cavities. Secondary Building Units (SBUs) serve as rigid nodes, connected by organic ligands that allow precise control of pore size, porosity, and chemical functionality.

This award recognized key historical advances, including those by Richard Robson, who built the first extended 3D networks with selected topologies using multidentate ligands; Susumu Kitagawa, who showed that certain MOFs retain structural integrity after solvent removal and can expand or contract in response to external stimuli; and Omar M. Yaghi, pioneer of reticular chemistry, isorecticular design, and multivariate MOFs, enabling stable frameworks with permanent porosity and multiple chemical functionalities.

Thanks to their enormous surface area, tunability, and uniform pore structures, MOFs are applied in gas capture, energy storage, water purification, catalysis, and controlled drug delivery. Their dynamic behaviour and chemical versatility also make them promising platforms for sensors and targeted therapies. The 2025 Nobel Prize highlights how modern chemistry can design materials from the molecular to the reticular level, creating innovative solutions to environmental, energy, and biomedical challenges of the 21st century.

1. INTRODUCCIÓN

Las redes metalorgánicas, conocidas internacionalmente como MOFs (*Metal-Organic Frameworks*), constituyen una de las familias de materiales más fascinantes desarrolladas en las últimas décadas dentro de la química de materiales (1). Estos materiales están formados por la unión de iones metálicos o agrupamientos de metales con moléculas orgánicas denominadas ligandos, que actúan como conectores moleculares, a través de enlaces de coordinación. La repetición periódica de estas unidades da lugar a estructuras cristalinas que forman redes tridimensionales altamente ordenadas que contienen cavidades o poros accesibles en su interior.

Un concepto fundamental para comprender la arquitectura de los MOFs es el de unidad estructural secundaria, conocida en inglés como *Secondary Building Unit* (SBU) (2). Una SBU es un pequeño agrupamiento estable de átomos

metálicos frecuentemente coordinado con oxígenos o grupos carboxilato que se comporta como un bloque estructural rígido dentro de la red cristalina (3). Estas unidades funcionan como nodos de conexión a los que se unen los ligandos orgánicos, permitiendo construir redes tridimensionales extensas (**Figura 1.a**). Desde un punto de vista conceptual, los MOFs pueden imaginarse como estructuras de ingeniería o edificios llevados a la escala molecular. En esta analogía, las SBUs actúan como los puntos de unión en un andamio, mientras que los ligandos orgánicos se comportan como vigas o muros de carga que conectan dichos nodos. La repetición periódica de estas unidades genera redes cristalinas con cavidades internas bien definidas, que pueden albergar moléculas de diferentes tamaños, de manera similar a la construcción de un bloque de pisos donde cada habitación puede albergar moléculas y donde se puede hacer química en cada una de ellas de manera controlada

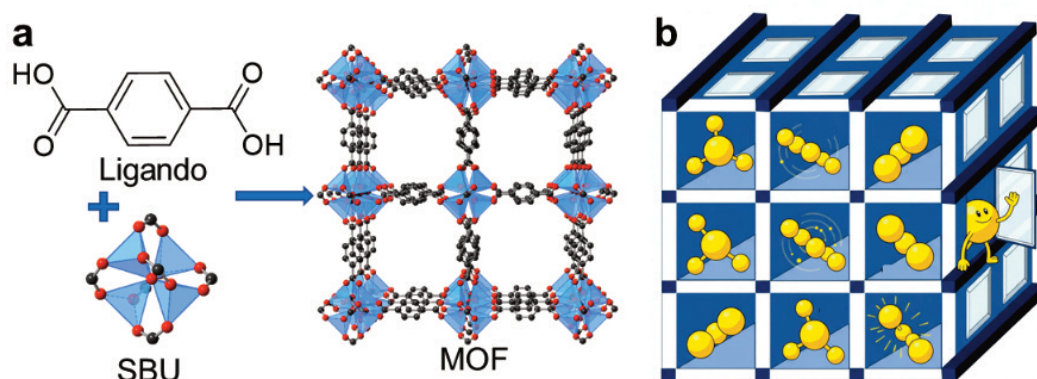


Figura 1. a. Esquema de la formación de la estructura de un MOF mostrando nodos metálicos (SBUs), ligandos orgánicos y cavidades internas. b. Representación de los MOFs que permiten el paso de moléculas y que se puedan alojar en los poros.

(Figura 1.b). Siguiendo esta analogía, y al igual que los edificios pueden ser diseñados con diferentes tipos de habitaciones y estancias adecuadas para uso, las cavidades de los MOFs pueden también ser ajustadas de la manera más apropiada para la función que se les pretenda dar. Precisamente, una de las características más llamativas de los MOFs es su extraordinaria porosidad. Algunos de estos materiales presentan superficies internas superiores a 6000 m² por gramo, lo que significa que una pequeña cantidad de material puede contener una superficie interna comparable a la de varios campos de fútbol. Esta enorme superficie, combinada con la posibilidad de modificar químicamente tanto los centros metálicos como los ligandos orgánicos, confiere a los MOFs una versatilidad química excepcional. Como consecuencia, estos materiales han despertado un enorme interés en campos muy diversos, que abarcan desde la captura de gases de efecto invernadero y la purificación de agua hasta la catálisis heterogénea, la separación de moléculas y el desarrollo de sistemas avanzados de liberación de

2. ANTECEDENTES Y DESARROLLO HISTÓRICO DE LOS MOFS

El reconocimiento mediante el Premio Nobel de Química 2025 de los trabajos en redes metalorgánicas o MOFs representa la culminación de más de tres décadas de investigación en química de coordinación y ciencia de materiales.

El desarrollo de los MOFs se basa en un concepto fundamental: el diseño reticular racional (4). Este principio establece que es posible obtener materiales con un tipo de red buscada seleccionando cuidadosamente sus bloques constructivos, de la misma manera que se arma una torre con piezas de juguete, colocando cada bloque en el lugar correcto para que la estructura no colapse. En el caso de los MOFs, estos bloques son centros metálicos y ligandos orgánicos con geometrías definidas, que al combinarse bajo condiciones adecuadas dan lugar a materiales cuya estructura tiene la arquitectura deseada.

Este enfoque supuso un cambio conceptual profundo respecto a la síntesis tradicional de materiales. Durante gran parte del siglo XX, muchos materiales se descubrieron mediante procedimientos relativamente empíricos, donde el producto final no siempre podía predecirse con precisión. En contraste, los MOFs representan un ejemplo paradigmático de materiales diseñados desde la molécula, donde la estructura final puede preverse mediante principios geométricos y químicos.

Los tres investigadores que impulsaron decisivamente este campo - Richard Robson, Susumu Kitagawa y Omar M. Yaghi - convirtieron un concepto teórico en una plataforma de materiales con un impacto científico y tecnológico extraordinario.

2.1. Richard Robson: los primeros marcos metalorgánicos

Los orígenes del campo de los MOFs se remontan a finales de los años ochenta, cuando el químico británico Richard Robson, de la Universidad de Melbourne, propuso una idea innovadora basada en la química de coordinación. En 1989, Robson y su equipo exploraron la posibilidad de obtener compuestos de coordinación, cuya estructura forme una red tridimensional con una conectividad y topología específicamente buscada, utilizando iones metálicos y ligandos orgánicos multidentados (5). En uno de sus trabajos más influyentes, combinaron iones de cobre (Cu^+) con ligandos orgánicos neutros diseñados específicamente para actuar como conectores tetradentados. Estos ligandos poseían cuatro brazos con grupos funcionales ciano ($-\text{CN}$) capaces de coordinar simultáneamente varios centros metálicos. Cuando estos componentes se combinaban en disolución bajo condiciones controladas, dieron lugar a cristales, cuya estructura resultante presentaba la misma topología que el diamante, donde los iones de cobre y los átomos centrales del ligando orgánico ocupan las posiciones de los nodos en la red, dando lugar a cavidades internas interco-

nectadas. Sin embargo, la red tenía una naturaleza catiónica, al poseer ligandos neutros, Cu^+ como único centro metálico y los contraniones de la sal de cobre quedaban dentro de las cavidades para mantener la electro-neutralidad del material. La obtención deliberada de una topología específica, representó un avance conceptual notable, ya que demostraba que era posible sintetizar materiales cristalinos con redes extensas, y que al formarse estas redes se generan cavidades moleculares (6). Sin embargo, estos primeros materiales presentaban un problema importante: su estabilidad estructural era limitada. Los poros de estas redes estaban inicialmente ocupados por moléculas de disolvente y de los contraniones de la sal metálica, que estabilizaban la estructura. Cuando dichos disolventes se eliminaban, el marco cristalino colapsaba, perdiendo su porosidad. Aunque esta limitación parecía restringir las posibles aplicaciones prácticas, los trabajos de Robson establecieron por primera vez las bases conceptuales del campo y demostraron que la química de coordinación podía utilizarse para construir redes cristalinas tridimensionales prediseñadas. La forma en que estas limitaciones iniciales fueron abordadas marcaron nuevos hitos en el desarrollo del campo.

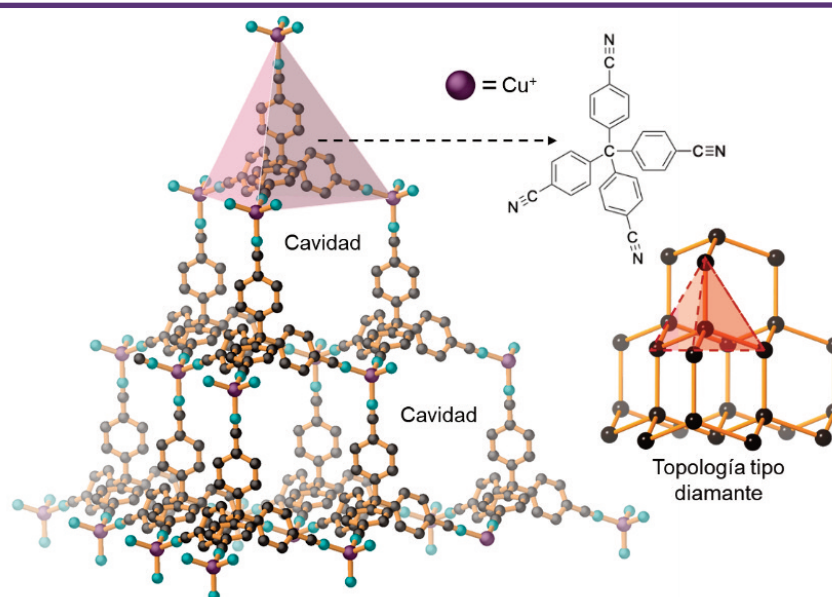


Figura 2. Representación simplificada de las primeras redes metalorgánicas propuestas por Robson.



2.2. Susumu Kitagawa: porosidad y flexibilidad

El siguiente gran avance en el desarrollo de los marcos metalorgánicos (MOFs) se produjo gracias al trabajo del químico japonés Susumu Kitagawa, profesor de la Universidad de Kioto y uno de los investigadores que transformó profundamente la comprensión de estos materiales. A comienzos de la década de 1990, cuando el campo de los MOFs, también conocidos como polímeros de coordinación, todavía se encontraba en una fase relativamente temprana, Kitagawa y su grupo comenzaron a investigar de forma sistemática las propiedades estructurales y funcionales de redes cristalinas formadas por la coordinación entre centros metálicos y ligandos orgánicos.

Entre principios de los años noventa y comienzos del siglo XXI, las investigaciones de su grupo demostraron que estos materiales no solo podían formar estructuras cristalinas extensas, sino que también podían presentar porosidad accesible y propiedades dinámicas, lo que representó un cambio conceptual muy importante. Hasta ese momento, muchos polímeros de coordinación se consideraban estructuras curiosas desde el punto de vista cristalográfico, pero con escasa utilidad práctica debido a su limitada estabilidad estructural una vez eliminadas las moléculas de disolvente o contraniones presentes en sus cavidades. Uno de los descubrimientos más relevantes del grupo de Kitagawa fue demostrar de manera experimental que determinadas redes metalorgánicas podían adsorber moléculas gaseosas dentro de sus poros sin que la estructura cristalina colapsara (7). Este resultado fue crucial, ya que indicaba que la estabilidad estructural de estos materiales no dependía necesariamente de la presencia permanente de moléculas huésped o disolventes que actuaran como soportes internos del entramado cristalino. En otras palabras, el esqueleto del MOF, en ese momento llamado polímero de coordinación poroso, podía mantenerse intacto incluso tras la evacuación del

disolvente, conservando cavidades accesibles capaces de alojar nuevas moléculas. Este comportamiento estructural estable y reversible permitió comenzar a considerar los MOFs como materiales porosos funcionales, comparables a otros sólidos microporosos como las zeolitas, pero con una versatilidad química y estructural mucho mayor debido a la enorme variedad de combinaciones posibles entre metales y ligandos orgánicos (8).

Además de demostrar la estabilidad estructural de estos materiales, Kitagawa también descubrió que muchos MOFs presentan flexibilidad estructural significativa (9,10). En contraste con la rigidez característica de muchos sólidos inorgánicos cristalinos, algunos MOFs son capaces de experimentar cambios estructurales reversibles cuando se exponen a estímulos externos. Este fenómeno dinámico, conocido posteriormente como *breathing behaviour* o comportamiento de “respiración”, (11) se caracteriza por la expansión o contracción del volumen de los poros del material en respuesta a factores como la presión, la temperatura o la presencia de determinadas moléculas adsorbidas (12,13). Desde el punto de vista estructural, este comportamiento se origina en la relativa flexibilidad de los enlaces de coordinación metal-ligando que constituyen la red cristalina. A diferencia de los enlaces rígidos que dominan en muchos materiales puramente inorgánicos, los enlaces de coordinación pueden permitir pequeñas rotaciones, distorsiones geométricas o reorganizaciones cooperativas que facilitan cambios en la arquitectura global del material sin destruir la conectividad del entramado. De hecho, en algunos MOFs flexibles, la adsorción de moléculas huésped puede inducir transiciones estructurales cooperativas, en las que la estructura cristalina cambia de una fase más compacta a otra más abierta (14). Estas transformaciones pueden modificar de forma significativa el volumen accesible de los poros, lo que influye directamente en las propiedades de adsorción y separación de moléculas. El descubrimiento de estos fenómenos dinámicos abrió nuevas posibilidades para el desarrollo

de materiales inteligentes capaces de responder de forma selectiva a estímulos químicos o físicos (15). En particular, los MOFs flexibles comenzaron a considerarse candidatos prometedores para aplicaciones en almacenamiento de gases (16), separación molecular (17) y sensores químicos (18), donde la respuesta estructural del material puede utilizarse para mejorar la selectividad o la eficiencia de los procesos de adsorción.

Las contribuciones de Kitagawa fueron por tanto fundamentales para demostrar que los MOFs no solo son estructuras cristalinas altamente ordenadas, sino también materiales dinámicos capaces de adaptarse a su entorno, una característica que continúa siendo objeto de intensa investigación en el campo de los materiales porosos avanzados.

2.3. Omar M. Yaghi: diseño racional y química reticular

El desarrollo definitivo de las redes metal-orgánicas como una plataforma robusta de materiales porosos se debe en gran medida a las contribuciones del químico jordano-estadounidense Omar M. Yaghi, cuya investigación sentó las bases conceptuales para el diseño racional de estos materiales y, al que se le considera el padre de la química reticular (19). La química reticular es la disciplina que diseña y construye estructuras tridimensionales ordenadas mediante la unión predecible de blo-

ques moleculares como nodos metálicos y ligandos orgánicos (20,21). Su objetivo es crear materiales con propiedades controladas, como porosidad, funcionalización química y estabilidad estructural.

Durante la década de 1990, paralelamente a los experimentos de Robson y Kitagawa, Yaghi y sus colaboradores demostraron que era posible sintetizar redes de coordinación con cavidades a los que denominó *Metal-organic frameworks* ahora ya conocidos popularmente como MOFs (22). Estos poseían porosidad permanente y estabilidad estructural incluso después de eliminar completamente las moléculas de disolvente presentes en los poros. Este avance fue particularmente importante, ya que, como observaron Kitagawa o Robson, muchos de los polímeros de coordinación conocidos hasta ese momento perdían su estructura cristalina cuando se intentaba evacuar el disolvente atrapado en las cavidades internas. Para conseguir esa mayor estabilidad, Yaghi utilizó ligandos con grupos coordinantes aniónicos, tales como ácidos carboxílicos. El uso de estos ligandos, por un lado permitió obtener redes neutras, sin presencia de contraiones en los poros, y por otro lado, proveer una mayor fortaleza de enlace con los metales. Como resultado, el grupo de Yaghi mostró por primera vez que es posible realizar isotermas de adsorción de gases en régimen de baja presión en MOFs. Esta técnica permite cuantificar la superficie específica de

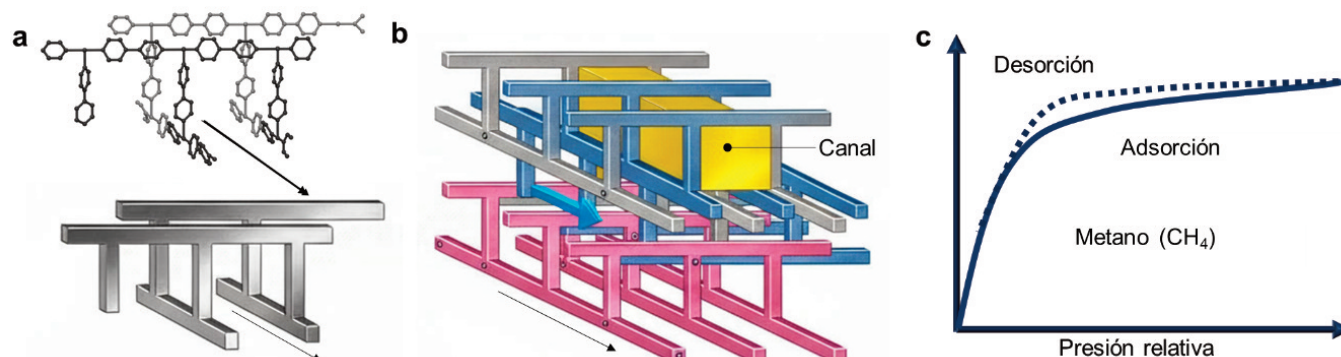


Figura 3. a. Equivalencia de los polímeros de coordinación porosos formados por Kitagawa y su simplificación estructural. b. Figura de cómo se forman los canales de abiertos que fueron descritos por Kitagawa por primera vez en 1997. c. Isotherma de adsorción de este material que era capaz de adsorber de manera reversible metano.



cualquier sólido microporoso, lo que puso a los MOFs de lleno en el centro de interés del campo de materiales porosos.

Uno de los ejemplos más emblemáticos de esta nueva generación de materiales es MOF-5, también conocido como IRMOF-1. Este material está formado por unidades metálicas Zn_4O que actúan como SBUs cuando se coordinan a los grupos carboxílicos de los ligandos orgánicos (23). Estas SBUs se conectan entre sí mediante el ligando tereftalato (1,4-bencendicarboxilato), forma desprotonada del ácido tereftálico, formando una red tridimensional altamente ordenada y extremadamente porosa. La estructura resultante, que presenta una red primitiva cúbica (pcu) y genera cavidades internas amplias y accesibles ya que cuenta con una gran superficie específica ($\sim 2500 \text{ m}^2/\text{g}$), lo que permite la difusión y adsorción de moléculas pequeñas dentro del material. Además, el MOF-5 presenta una estabilidad estructural notable tras la activación del material, es decir, tras la eliminación del disolvente atrapado en los poros.

Uno de los conceptos más influyentes introducidos por Yaghi fue el principio de isorecticularidad, que constituye uno de los pilares del diseño moderno de MOFs. Este principio establece que es posible construir familias completas de materiales que comparten la misma topología estructural, es decir, que mantiene la misma conectividad entre SBUs y ligandos, modificando únicamente la longitud o la funcionalidad de los ligandos orgánicos que conectan las unidades metálicas. Siguiendo esta estrategia, si los ligandos orgánicos de MOF-5 se sustituyen por moléculas más largas pero con la misma geometría de coordinación, se obtienen estructuras análogas conocidas como IRMOFs (*Isorecticular Metal-Organic Frameworks*). En estas estructuras, el tamaño de los poros aumenta progresivamente a medida que se incrementa la longitud de los ligandos, mientras que la conectividad global de la red cristalina permanece esencialmente inalterada (24). Este enfoque permitió a los investigadores diseñar materiales con tamaños de poro controlados de forma precisa, lo que resultó fundamental para aplicaciones en alma-

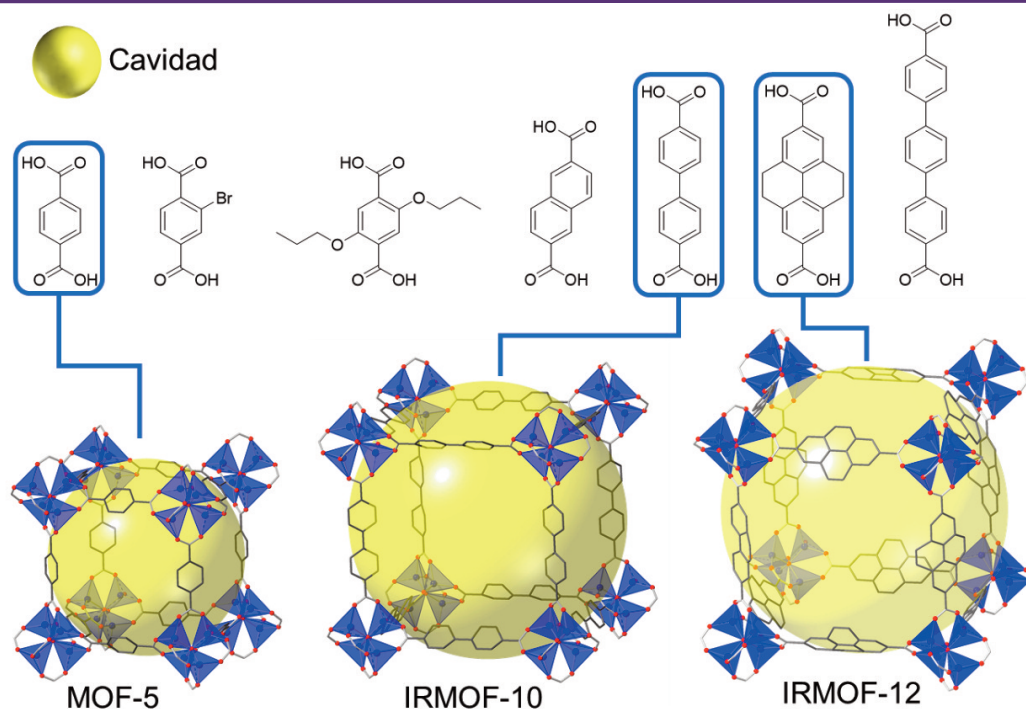


Figura 4. Estructura cristalina del MOF-5 y sus derivados usando el principio de la isorecticularidad mostrando la red tridimensional y sus cavidades internas, al mismo tiempo que la topología de la red se mantiene.



cenamiento de gases o captura de dióxido de carbono y moléculas más grande, llegando incluso a encapsularse proteínas dentro de los poros de un MOF gracias a este principio (25).

Otro desarrollo importante derivado de esta filosofía de diseño ha sido el concepto de MOFs multivariado o MTV-MOFs (26). En estos materiales, diferentes ligandos orgánicos o incluso diferentes metales se incorporan simultáneamente dentro de la misma estructura cristalina (27). Como resultado, el interior de los poros puede presentar múltiples entornos químicos y funcionalidades, lo que aumenta significativamente la complejidad y versatilidad funcional del material, llegando a controlarse las secuencias de los metales en la SBU (28,29).

Esta estrategia permite crear materiales con propiedades altamente ajustables, capaces de combinar múltiples funciones dentro de un mismo sólido poroso, lo que resulta particularmente atractivo para aplicaciones en catálisis, separación molecular o captura selectiva de contaminantes.

2.4. Arquitectura y propiedades de los MOFs

Los marcos metalorgánicos presentan una combinación de propiedades estructurales y químicas que los distingue claramente de otros materiales porosos tradicionales, como las zeolitas, los carbones activados o los materiales mesoporosos de sílice. Como hemos visto, una de las características más destacadas de los MOFs es que su arquitectura puede diseñarse racionalmente a nivel molecular. La selección adecuada de los centros metálicos y de los ligandos orgánicos permite controlar parámetros estructurales fundamentales como la conectividad de la red, la geometría de los poros y la distribución espacial de los sitios activos.

Desde el punto de vista estructural, los MOFs se construyen mediante la repetición periódica de unidades estructurales secundarias (SBUs) que actúan como nodos de conexión dentro de la red cristalina. Estas unidades

pueden adoptar diversas geometrías de coordinación, incluyendo configuraciones tetraédricas, octaédricas o más complejas como la presencia de oxoclusters discretos (30) o *oxoclusters* con forma de bastones (31) que se extienden a lo largo de una o dos dimensiones (3). Los ligandos orgánicos, por su parte, funcionan como puentes que enlazan estas unidades metálicas, dando lugar a redes tridimensionales altamente ordenadas. La versatilidad de esta química es extraordinaria (32). Los nodos metálicos pueden estar formados por prácticamente cualquier metal de transición, metales alcalinos, alcalinotérreos, lantánidos e incluso mezclas de metales, lo que permite ajustar la estabilidad química, la reactividad y la afinidad por moléculas huéspedes. Por su parte, los ligandos orgánicos también ofrecen una diversidad enorme: se emplean ácidos carboxílicos, imidazolatos, fosfonatos, tetrazolatos, bipyridinas, poliarilos y muchas otras estructuras aromáticas o alifáticas, lineales o angulares, que determinan la topología, tamaño y forma de los poros. Gracias a esta combinación casi ilimitada de metales y ligandos, los MOFs pueden adoptar una enorme variedad de topologías y tamaños de poro, desde estructuras ultramicroporosas hasta redes con cavidades mesoporosas, adaptándose a funciones específicas como almacenamiento de gases, (33) catálisis selectiva, (34) transporte de moléculas y liberación controlada de fármacos (35). Esta modularidad estructural convierte a los MOFs en una plataforma extraordinariamente versátil dentro de la química de materiales.

Una consecuencia directa de esta arquitectura modular es la extraordinaria porosidad que pueden alcanzar estos materiales. En muchos MOFs, el volumen de poro representa una fracción significativa del volumen total del cristal, lo que se traduce en superficies internas extremadamente grandes. Por ejemplo, el MOF-5 presenta valores de área superficial del orden de 2600-3000 m²/g, aunque algunos MOFs más recientes han superado ampliamente estos valores, superando los 7000 m²/g



reportados de manera experimental en el MOF conocido como NU-110 (36).

Otra propiedad fundamental es la posibilidad de funcionalizar químicamente los ligandos orgánicos que forman la estructura del material. Mediante la introducción de grupos funcionales específicos como aminas, grupos hidroxilo o grupos sulfonato es posible modificar las interacciones químicas entre el marco cristalino y las moléculas adsorbidas (37). Esta capacidad de modificación química permite adaptar el comportamiento del material para aplicaciones muy diversas, desde procesos catalíticos hasta separación selectiva de gases o captura de contaminantes.

Asimismo, la naturaleza cristalina de los MOFs implica que los poros presentan una distribución extremadamente regular y ordenada, lo que facilita tanto el transporte de moléculas dentro del material como la posibilidad de modificar post-sintéticamente el material para inducir nuevas propiedades (38,39). Esta uniformidad estructural y el control a nivel atómico que se consigue contrasta con la distribución más heterogénea de poros y la naturaleza amorfa que se encuentra en otros materiales adsorbentes, como el carbón activado.

2.5. Aplicaciones y perspectivas

Las propiedades estructurales y químicas de las redes metalorgánicas han generado un enorme interés en múltiples áreas científicas y tecnológicas. Gracias a su elevada porosidad, su capacidad de funcionalización química y su estructura altamente ordenada, estos materiales se consideran candidatos prometedores para una amplia variedad desde aplicaciones industriales a aplicaciones medioambientales y biomédicas.

Una de las aplicaciones más estudiadas es la captura de gases, como el dióxido de carbono, un problema de gran relevancia en el contexto del cambio climático global. Diversos MOFs presentan afinidad selectiva por moléculas de CO₂ debido a la presencia de sitios metálicos

abiertos o grupos funcionales polares dentro de los poros. Estos materiales pueden utilizarse para capturar dióxido de carbono procedente de emisiones industriales o incluso directamente de la atmósfera mediante procesos de adsorción selectiva (40). Además, los MOFs se investigan intensamente para el almacenamiento de gases como hidrógeno o metano (41,42). La elevada superficie interna y la gran capacidad de adsorción de estos materiales permiten almacenar cantidades significativas de gas en volúmenes relativamente pequeños, lo que resulta especialmente interesante para aplicaciones energéticas. De manera análoga, ciertos MOFs con alta estabilidad en agua muestran un gran potencial para la captura de agua en fase vapor directamente del ambiente, incluso en condiciones de baja humedad relativa, lo que permite extraer agua del aire en regiones áridas (43). Esta propiedad se debe a la combinación de poros hidrofílicos y alta superficie interna, que favorece la condensación de vapor y su posterior liberación mediante calentamiento controlado, ofreciendo soluciones innovadoras para la producción sostenible de agua potable a través de dispositivos que contienen estos materiales en condiciones desérticas (44).

En el ámbito de la protección química y seguridad industrial, algunos MOFs han demostrado ser eficaces para la captura y neutralización de compuestos tóxicos, incluyendo cloro, amoníaco o compuestos organofosforados (45). Estas propiedades los convierten en materiales potencialmente útiles para sistemas de filtración avanzada o dispositivos de protección personal.

Finalmente, en el campo de la catálisis heterogénea, los MOFs pueden actuar como microreactores en los que las reacciones químicas se producen dentro de los poros del material. La presencia de centros metálicos catalíticamente activos o grupos funcionales específicos dentro de la estructura permite promover reacciones químicas con alta selectividad e incluso con quiralidad deseada (46, 47).



2.6. Aplicaciones biomédicas y en el campo de la farmacia

El desarrollo de las redes metalorgánicas no solo ha tenido un impacto significativo en áreas como la captura de gases o la catálisis, sino que también ha abierto nuevas oportunidades en el ámbito de la farmacia, la medicina y la salud. Gracias a su elevada porosidad, superficie interna masiva y versatilidad química, los MOFs se han convertido en una plataforma muy prometedora para abordar algunos de los desafíos más importantes relacionados con la presencia de tóxicos emergentes en el medio ambiente, como disruptores endocrinos o compuestos farmacéuticos y con el desarrollo de nuevas estrategias de administración de fármacos (48,49).

Una de las áreas de investigación más activas es la eliminación de residuos en general y residuos farmacéuticos de manera particular presentes en aguas residuales, un problema creciente asociado al uso masivo de medicamentos (50). Tras su consumo, muchos fármacos no se metabolizan completamente en el organismo y son excretados en forma activa o como metabolitos. Estas moléculas llegan a las redes de saneamiento y, aunque los sistemas convencionales de tratamiento de aguas eliminan una fracción importante de contaminantes, numerosos compuestos farmacéuticos permanecen en el efluente final. Entre las sustancias detectadas con mayor frecuencia se encuentran antibióticos, analgésicos, antiinflamatorios, hormonas sintéticas, antidepresivos y fármacos antiepilépticos. La presencia continuada de estos compuestos en el medio acuático plantea riesgos ambientales y sanitarios, incluyendo el desarrollo de resistencias bacterianas a antibióticos, alteraciones endocrinas en organismos acuáticos y posibles efectos a largo plazo en la salud humana.

Para abordar este problema, en los últimos años se ha desarrollado el concepto de tratamiento cuaternario de aguas, una etapa adicional posterior al tratamiento terciario que busca eliminar contaminantes emergentes me-

dante tecnologías avanzadas de adsorción, oxidación o membranas (51). En este contexto, los MOFs han emergido como adsorbentes altamente eficientes para la captura de moléculas farmacéuticas (52). La elevada superficie interna de estos materiales, combinada con la posibilidad de modificar químicamente los ligandos orgánicos, permite diseñar MOFs capaces de interactuar selectivamente con determinados compuestos farmacológicos. Las interacciones responsables de la adsorción pueden incluir interacciones electrostáticas, enlaces de hidrógeno, interacciones π - π entre anillos aromáticos y fuerzas de van der Waals, dependiendo de la naturaleza química del fármaco y del entorno químico del material. Diversos estudios han demostrado la capacidad de ciertos MOFs para capturar eficientemente diclofenaco, ibuprofeno, sulfametoxazol, carbamazepina o estradiol, entre otros compuestos (52,53). En algunos casos, las capacidades de adsorción superan ampliamente las obtenidas con materiales tradicionales como el carbón activado o determinadas zeolitas. Además, debido a su naturaleza cristalina, la distribución de poros en los MOFs es altamente uniforme, lo que facilita el acceso de las moléculas contaminantes a los sitios activos internos. Otro aspecto de gran interés es la posibilidad de regenerar los MOFs tras el proceso de adsorción, permitiendo su reutilización en ciclos sucesivos de purificación de agua. Esta característica resulta fundamental desde el punto de vista económico y medioambiental, ya que reduce la necesidad de reemplazar constantemente el material adsorbente.

Más allá de las aplicaciones ambientales, los MOFs también han despertado un enorme interés en el campo de la administración controlada de fármacos (*drug delivery*) (54). Los sistemas tradicionales de administración farmacológica suelen presentar limitaciones relacionadas con la baja solubilidad de algunos principios activos, la rápida eliminación del organismo o la falta de selectividad hacia el tejido diana. Como consecuencia, se requieren



dosis relativamente elevadas, lo que puede incrementar el riesgo de efectos secundarios. Los MOFs ofrecen una alternativa interesante gracias a su biocompatibilidad y a su capacidad para encapsular moléculas farmacéuticas dentro de sus cavidades internas (55). Este proceso, conocido como *drug loading*, permite almacenar cantidades significativas de principio activo dentro del material. Posteriormente, el fármaco puede liberarse de manera controlada mediante distintos mecanismos, como la difusión a través de los poros, la degradación progresiva del material o la respuesta a estímulos externos.

Uno de los aspectos más atractivos de estos sistemas es la posibilidad de diseñar materiales con liberación controlada y sostenida en el tiempo. Esto puede lograrse ajustando el tamaño de los poros, modificando químicamente los ligandos o seleccionando centros metálicos con diferentes estabilidades químicas. En algunos casos, los MOFs pueden responder a estímulos específicos del entorno biológico, como cambios de pH, presencia de determinadas enzimas o condiciones redox particulares (56). Por ejemplo, ciertos MOFs han sido diseñados para liberar fármacos de manera preferencial en entornos ligeramente ácidos, como los que se encuentran en algunos tumores sólidos. Este tipo de comportamiento permite desarrollar estrategias de liberación dirigida, donde el medicamento se libera mayoritariamente en el tejido enfermo por un estímulo como puede ser el pH, reduciendo su impacto sobre células sanas (57). Además de su uso como sistemas de liberación de fármacos, los MOFs también están siendo investigados como plataformas multifuncionales en nanomedicina. Algunos materiales pueden combinar simultáneamente funciones de transporte de fármacos, diagnóstico por imagen y terapia (58). Por ejemplo, ciertos MOFs que incorporan metales con propiedades magnéticas o fluorescentes pueden utilizarse como agentes de contraste en técnicas de imagen médica, mientras transportan simultáneamente moléculas terapéuticas (59).

Otra aplicación emergente es el uso de MOFs en terapias antimicrobianas avanzadas (60). Algunos materiales liberan lentamente iones metálicos con actividad bactericida, como plata o cobre, mientras que otros pueden actuar como plataformas para la liberación controlada de antibióticos. Esta aproximación podría contribuir al desarrollo de nuevas estrategias para combatir infecciones resistentes a múltiples fármacos.

En el campo de la oncología, también se están explorando MOFs capaces de actuar como agentes para terapia fotodinámica o fototérmica (61,62). En estos sistemas, el material incorpora moléculas fotosensibilizadoras que, al ser activadas mediante radiación luminosa, generan especies reactivas capaces de destruir células tumorales.

El potencial de los MOFs en biomedicina se extiende incluso a áreas como la ingeniería de tejidos o el desarrollo de biosensores (63). Su elevada área superficial y su capacidad de funcionalización permiten inmovilizar biomoléculas como enzimas, anticuerpos o fragmentos de ADN, lo que facilita el diseño de dispositivos de detección altamente sensibles (64). En conjunto, estas aplicaciones ilustran cómo los MOFs pueden desempeñar un papel importante en la intersección entre química de materiales, farmacia, medicina y tecnología ambiental. A medida que se profundiza en la comprensión de su estabilidad biológica, su toxicidad potencial y su comportamiento en entornos fisiológicos, es probable que estos materiales continúen expandiendo su presencia en el desarrollo de nuevas soluciones tecnológicas para la salud humana y la protección del medio ambiente.

3. CONCLUSIONES

Las redes metalorgánicas representan un ejemplo notable de cómo la investigación fundamental en química de materiales puede contribuir al desarrollo de soluciones tecnológicas para algunos de los desafíos más importantes del siglo XXI. Su desarrollo ha sido posible gracias a la convergencia de diferentes



áreas de la química, incluyendo la química de coordinación, química orgánica, y la ciencia de materiales, lo que ha permitido diseñar estructuras cristalinas altamente ordenadas con propiedades ajustables a escala molecular.

Los trabajos pioneros de Richard Robson demostraron que era posible construir redes tridimensionales con topologías previamente seleccionadas mediante la combinación de iones metálicos y ligandos orgánicos. Posteriormente, las investigaciones de Susumu Kitagawa pusieron de manifiesto que estos materiales podían presentar estabilidad estructural y comportamientos dinámicos complejos, ampliando significativamente su potencial funcional. Finalmente, el desarrollo del concepto de química reticular y el principio de isorectividad introducidos por Omar M. Yaghi permitieron establecer estrategias de diseño racional que impulsaron el crecimiento exponencial del campo, y su translación a aplicaciones a nivel industrial.

Gracias a su extraordinaria porosidad, su elevada superficie interna y su capacidad de funcionalización química, los MOFs se han consolidado como materiales altamente versátiles con aplicaciones potenciales en numerosos ámbitos tecnológicos. Entre ellos destacan la captura de gases de efecto invernadero, la purificación de agua, el almacenamiento energético, la catálisis heterogénea y el desarrollo de sistemas avanzados de liberación de fármacos. Asimismo, el creciente interés en aplicaciones biomédicas y farmacéuticas, junto con el desarrollo de estrategias de síntesis más sostenibles, sugiere que los MOFs continuarán desempeñando un papel relevante en el desarrollo de tecnologías destinadas a afrontar desafíos globales relacionados con la salud, la energía y el medio ambiente.

En conjunto, los MOFs constituyen una plataforma científica de enorme proyección futura. El continuo descubrimiento de nuevas estructuras, la mejora de sus propiedades funcionales y el desarrollo de métodos de caracterización más avanzados permitirán ampliar aún más su impacto en múltiples disciplinas científicas y tecnológicas.

4. REFERENCIAS

1. Furukawa H, Cordova KE, O'Keeffe M, Yaghi OM. The Chemistry and Applications of Metal-Organic Frameworks. *Science* 2013; 341: 1230444.
2. Férey G. Building Units Design and Scale Chemistry. *J Solid State Chem* 2000; 152: 37-48.
3. Eddaoudi M, Moler DB, Li H, Chen B, Reinecke TM, O'Keeffe M, Yaghi OM. Modular Chemistry: Secondary Building Units as a Basis for the Design of Highly Porous and Robust Metal-Organic Carboxylate Frameworks. *Acc Chem Res* 2001; 34: 319-330.
4. Férey G. Microporous Solids: From Organically Templated Inorganic Skeletons to Hybrid Frameworks...Ecumenism in Chemistry. *Chem Mater* 2001; 13(10): 3084-3098.
5. Hoskins BF, Robson R. Infinite polymeric frameworks consisting of three dimensionally linked rod-like segments. *J Am Chem Soc* 1989; 111(15): 5962-5964.
6. Hoskins BF, Robson R. Design and construction of a new class of scaffolding-like materials comprising infinite polymeric frameworks of 3D-linked molecular rods. A reappraisal of the zinc cyanide and cadmium cyanide structures and the synthesis and structure of the diamond-related frameworks $[N(CH_3)_4][CuZnII(CN)_4]$ and $CuI[4,4',4'',4''']$ -tetracyanotetraphenylmethane $BF_4 \cdot xC_6H_5NO_2$. *J Am Chem Soc* 1990; 112(4): 1546-1554.
7. Kitagawa S, Kitaura R, Noro S. Functional Porous Coordination Polymers. *Angew Chem Int Ed* 2004; 43: 2334-2375. Kondo M, Yoshitomi T, Matsuzaka H, Kitagawa S, Seki K. Three-Dimensional Framework with Channeling Cavities for Small Molecules: $\{[M_2(4,4'$ -bpy) $_3(NO_3)_4] \cdot xH_2O\}_n$ ($M = Co, Ni, Zn$). *Angew Chem Int Ed* 1997; 36: 1725-1727.
8. Kitagawa S, Kitaura R, Noro S. Functional Porous Coordination Polymers. *Angew Chem Int Ed* 2004; 43: 2334-2375.
9. Horike S, Shimomura S, Kitagawa S. Soft porous crystals. *Nat Chem* 2009; 1: 695-704.
10. Uemura K, Matsuda R, Kitagawa S. Flexible microporous coordination polymers. *J Solid State Chem* 2005; 178: 2420-2429.
11. Serre C, Borelly S, Vimont A, Ramsahye NA, Maurin G, Llewellyn PL, Daturi M, Filinchuk Y, Leynaud O, Barnes P, Férey G. An Explana-



- tion for the Very Large Breathing Effect of a Metal-Organic Framework during CO₂ Adsorption. *Adv Mater* 2007; 19: 2246-2251.
12. Schneemann A, Bon V, Schwedler I, Senkovska I, Kaskel S, Fischer RA. Flexible metal-organic frameworks. *Chem Soc Rev* 2014; 43: 6062-6096.
 13. Takashima Y, Martínez VM, Furukawa S, Kondo M, Shimomura S, Uehara H, Nakahama M, Sugimoto K, Kitagawa S. Molecular decoding using luminescence from an entangled porous framework. *Nat Commun* 2011; 2: 168.
 14. Seo J, Bonneau C, Matsuda R, Takata M, Kitagawa S. Soft Secondary Building Unit: Dynamic Bond Rearrangement on Multinuclear Core of Porous Coordination Polymers in Gas Media. *J Am Chem Soc* 2011; 133: 9005-9013.
 15. Yanai N, Kitayama K, Hijikata Y, Sato H, Matsuda R, Kubota Y, Takata M, Mizuno M, Uemura T, Kitagawa S. Gas detection by structural variations of fluorescent guest molecules in a flexible porous coordination polymer. *Nat Mater* 2011; 10: 787-793.
 16. Senkovska I, Bon V, Mosberger A, Wang Y, Kaskel S. Adsorption and Separation by Flexible MOFs. *Adv Mater* 2025; 37: 2414724.
 17. Sato H, Kosaka W, Matsuda R, Hori A, Hijikata Y, Belosludov RV, Sakaki S, Takata M, Kitagawa S. Self-Accelerating CO Sorption in a Soft Nanoporous Crystal. *Science* 2014; 343: 167-170.
 18. Gong D, Li X, Chen Y, Jiao T. Recent progress in MOF-based flexible sensors: A review. *Sustain Mater Technol* 2025; 44: e01429.
 19. Yaghi OM. Reticular Chemistry in All Dimensions. *ACS Cent Sci* 2019; 5: 1295-1300.
 20. Jiang H, Alezi D, Eddaoudi M. A reticular chemistry guide for the design of periodic solids. *Nat Rev Mater* 2021; 6: 466-487.
 21. O'Keeffe M, Eddaoudi M, Li H, Reineke T, Yaghi OM. Frameworks for Extended Solids: Geometrical Design Principles. *J Solid State Chem* 2000; 152: 3-20.
 22. Yaghi OM, Li G, Li H. Selective binding and removal of guests in a microporous metal-organic framework. *Nature* 1995; 378: 703-706.
 23. Li H, Eddaoudi M, O'Keeffe M, Yaghi OM. Design and synthesis of an exceptionally stable and highly porous metal-organic framework. *Nature* 1999; 402: 276-279.
 24. Furukawa H, Ko N, Go YB, Aratani N, Choi SB, Choi E, Yazaydin AÖ, Snurr RQ, O'Keeffe M, Kim J, Yaghi OM. Ultrahigh Porosity in Metal-Organic Frameworks. *Science* 2010; 329: 424-428.
 25. Deng H, Grunder S, Cordova KE, Valente C, Furukawa H, Hmadeh M, Gándara F, Whalley AC, Liu Z, Asahina S, Kazumori H, O'Keeffe M, Terasaki O, Stoddart JF, Yaghi OM. Large-Pore Apertures in a Series of Metal-Organic Frameworks. *Science* 2012; 336: 1018-1023.
 26. Deng H, Doonan CJ, Furukawa H, Ferreira RB, Towne J, Knobler CB, Wang B, Yaghi OM. Multiple Functional Groups of Varying Ratios in Metal-Organic Frameworks. *Science* 2010; 327: 846-850.
 27. Burigana M, Wang H, Elmroth Nordlander J, Yaghi OM. Multivariate Metal-Organic Framework-5 with 36 Different Linkers. *Inorg Chem* 2025; 64: 5561-5567.
 28. Castillo-Blas C, de la Peña-O'Shea VA, Puente-Orench I, de Paz JR, Sáez-Puche R, Gutiérrez-Puebla E, Gándara F, Monge Á. Addressed realization of multication complex arrangements in metal-organic frameworks. *Sci Adv* 2017; 3: e1700773.
 29. Castillo-Blas C, López-Salas N, Gutiérrez MC, Puente-Orench I, Gutiérrez-Puebla E, Ferrer ML, Monge MÁ, Gándara F. Encoding Metal-Cation Arrangements in Metal-Organic Frameworks for Programming the Composition of Electrocatalytically Active Multimetal Oxides. *J Am Chem Soc* 2019; 141: 1766-1774.
 30. Cavka JH, Jakobsen S, Olsbye U, Guillou N, Lamberti C, Bordiga S, Lillerud KP. A New Zirconium Inorganic Building Brick Forming Metal Organic Frameworks with Exceptional Stability. *J Am Chem Soc* 2008; 130: 13850-13851.
 31. Rosi NL, Kim J, Eddaoudi M, Chen B, O'Keeffe M, Yaghi OM. Rod Packings and Metal-Organic Frameworks Constructed from Rod-Shaped Secondary Building Units. *J Am Chem Soc* 2005; 127: 1504-1518.
 32. Moosavi SM, Nandy A, Jablonka KM, Ongari D, Janet JP, Boyd PG, Lee Y, Smit B, Kulik HJ. Understanding the diversity of the metal-organic framework ecosystem. *Nat Commun* 2020; 11: 4068.
 33. Jia T, Gu Y, Li F. Progress and potential of metal-organic frameworks (MOFs) for gas storage and separation: A review. *J Environ Chem Eng* 2022; 10: 108300.



34. Pal TK, De D, Bharadwaj PK. Metal-organic frameworks as heterogeneous catalysts for the chemical conversion of carbon dioxide. *Fuel* 2022; 320: 123904.
35. Jiao L, Seow JYR, Skinner WS, Wang ZU, Jiang HL. Metal-organic frameworks: Structures and functional applications. *Mater Today* 2019; 27: 43-68.
36. Farha OK, Eryazici I, Jeong NC, Hauser BG, Wilmer CE, Sarjeant AA, Snurr RQ, Nguyen ST, Yazaydin AÖ, Hupp JT. Metal-Organic Framework Materials with Ultrahigh Surface Areas: Is the Sky the Limit? *J Am Chem Soc* 2012; 134: 15016-15021.
37. Jiang J, Gándara F, Zhang YB, Na K, Yaghi OM, Klempner WG. Superacidity in Sulfated Metal-Organic Framework-808. *J Am Chem Soc* 2014; 136: 12844-12847.
38. He W, Lv D, Guan Y, Yu S. Post-synthesis modification of metal-organic frameworks: synthesis, characteristics, and applications. *J Mater Chem A* 2023; 11: 24519-24550.
39. Castillo-Blas C, Romero-Muñiz I, Mavrandonakis A, Simonelli L, Platero-Prats AE. Unravelling the local structure of catalytic Fe-oxo clusters stabilized on the MOF-808 metal organic-framework. *Chem Commun* 2020; 56: 15615-15618.
40. Wei R, Zhao T, Xu H, Gao J. Recent advances and challenges of metal-organic frameworks for CO₂ capture. *Dalton Trans* 2025; 54: 8385-8391.
41. Qiao L, Lu C, Fan W, Xue Z, Wang X, Kang Z, Sun D. Metal-organic framework for hydrogen storage: Advances and challenges brought by the new technologies. *Int J Hydrogen Energy* 2024; 93: 805-821.
42. Ursueguía D, Díaz E, Ordóñez S. Metal-Organic Frameworks (MOFs) as methane adsorbents: From storage to diluted coal mining streams concentration. *Sci Total Environ* 2021; 790: 148211.
43. Nguyen HL, Darù A, Chheda S, Alawadhi AH, Neumann SE, Wang L, Bai X, Alawad MO, Borgs C, Chayes JT, Sauer J, Gagliardi L, Yaghi OM. Pinpointing the Onset of Water Harvesting in Reticular Frameworks from Structure. *ACS Cent Sci* 2025; 11: 665-671.
44. Shi L, Kirlikovali KO, Chen Z, Farha OK. Metal-organic frameworks for water vapor adsorption. *Chem* 2024; 10: 484-503.
45. Yang J, Gao M, Zhang M, Zhang Y, Gao M, Wang Z, Xu L, Wang X, Shen B. Advances in the adsorption and degradation of chemical warfare agents and simulants by Metal-organic frameworks. *Coord Chem Rev* 2023; 493: 215289.
46. Wang YM, Lin JT, Ning GH, Li D. Recent advances in metal-organic frameworks for catalysing organic transformation. *Chem Commun* 2025; 61: 7563-7572.
47. Bavykina A, Kolobov N, Khan IS, Bau JA, Ramirez A, Gascon J. Metal-Organic Frameworks in Heterogeneous Catalysis: Recent Progress, New Trends, and Future Perspectives. *Chem Rev* 2020; 120: 8468-8535.
48. Abánades Lázaro I, Chen X, Ding M, Eskandari A, Fairen-Jimenez D, Giménez-Marqués M, Gref R, Lin W, Luo T, Forgan RS. Metal-organic frameworks for biological applications. *Nat Rev Methods Primers* 2024; 4: 42.
49. Rojas S, Horcajada P. Metal-Organic Frameworks for the Removal of Emerging Organic Contaminants in Water. *Chem Rev* 2020; 120: 8378-8415.
50. Aziz KHH, Mustafa FS, Hama S. Pharmaceutical removal from aquatic environments using multifunctional metal-organic frameworks (MOFs) materials for adsorption and degradation processes: a review. *Coord Chem Rev* 2025; 542: 216875.
51. Ianes J, Piraldi S, Cantoni B, Antonelli M. Micropollutants removal, residual risk, and costs for quaternary treatments in the framework of the Urban Wastewater Treatment Directive. *Water Res X* 2025; 29: 100334.
52. Svensson Grape E, Chacón-García AJ, Rojas S, Pérez Y, Jaworski A, Nero M, Åhlén M, Martínez-Ahumada E, Galetsa Feindt AE, Pepillo M, Narongin-Fujikawa M, Ibarra IA, Cheung O, Baresel C, Willhammar T, Horcajada P, Inge AK. Removal of pharmaceutical pollutants from effluent by a plant-based metal-organic framework. *Nat Water* 2023; 1: 433-442.
53. Chacón-García AJ, Rojas S, Grape ES, Salles F, Willhammar T, Inge AK, Pérez Y, Horcajada P. SU-101 for the removal of pharmaceutical active compounds by the combination of adsorption/photocatalytic processes. *Sci Rep* 2024; 14: 7882.



54. Horcajada P, Serre C, Maurin G, Ramsahye NA, Balas F, Vallet-Regí M, Sebban M, Taulelle F, Férey G. Flexible Porous Metal-Organic Frameworks for a Controlled Drug Delivery. *J Am Chem Soc* 2008; 130: 6774-6780.
55. Rojas S, Devic T, Horcajada P. Metal organic frameworks based on bioactive components. *J Mater Chem B* 2017; 5: 2560-2573.
56. Rojas S, Arenas-Vivo A, Horcajada P. Metal-organic frameworks: A novel platform for combined advanced therapies. *Coord Chem Rev* 2019; 388: 202-226.
57. Abánades Lázaro I, Wells CJR, Forgan RS. Multivariate Modulation of the Zr MOF UiO-66 for Defect-Controlled Combination Anticancer Drug Delivery. *Angew Chem* 2020; 132: 5249-5255.
58. Zhu M, Ke M, Zhao W, Wu Q, Li S, Li H, Xia F. Application of Metal-Organic Frameworks in Imaging-Guided Therapy. *Analysis & Sensing* 2024; 4: e202300052.
59. Picchi DF, Biglione C, Horcajada P. Nanocomposites Based on Magnetic Nanoparticles and Metal-Organic Frameworks for Therapy, Diagnosis, and Theragnostics. *ACS Nanosci Au* 2024; 4: 85-114.
60. Gao W, Han X, Li L, Xu Y, Gao Z, Wang C. Design of composite strategies for metal-organic frameworks in bacterial detection and antibacterial therapy: a review. *J Mater Chem B* 2025; 13: 13221-13244.
61. Luo T, Fan Y, Mao J, Yuan E, You E, Xu Z, Lin W. Dimensional Reduction Enhances Photodynamic Therapy of Metal-Organic Nanophotosensitizers. *J Am Chem Soc* 2022; 144: 5241-5246.
62. Luo T, Nash GT, Xu Z, Jiang X, Liu J, Lin W. Nanoscale Metal-Organic Framework Confines Zinc-Phthalocyanine Photosensitizers for Enhanced Photodynamic Therapy. *J Am Chem Soc* 2021; 143: 13519-13524.
63. Xin C, Li Z, Hao L, Li Y. A comprehensive review on additive manufacturing of glass: Recent progress and future outlook. *Mater Des* 2023; 227: 111736.
64. Mohanty B, Kumari S, Yadav P, Kanoo P, Chakraborty A. Metal-organic frameworks (MOFs) and MOF composites based biosensors. *Coord Chem Rev* 2024; 519: 216102.

Si desea citar nuestro artículo:
MOFs y el Nobel de Química 2025: estructura y aplicaciones farmacéuticas

Celia Castillo-Blas, Felipe Gándara

An Real Acad Farm (Internet).

An. Real Acad. Farm. Vol. 92. nº 1 (2026) · pp. 95-109
DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2026.92.01.06>

