

A N A L E S
D E L A
R E A L A C A D E M I A
N A C I O N A L
D E F A R M A C I A

VOLUMEN 88. NÚMERO 1 (2022) · ENERO - MARZO
ACCESO ABIERTO

Nrf2

Keap1-BTB

Cullin3

Nedd8

D





ANALES

RANF

REAL ACADEMIA
NACIONAL DE FARMACIA

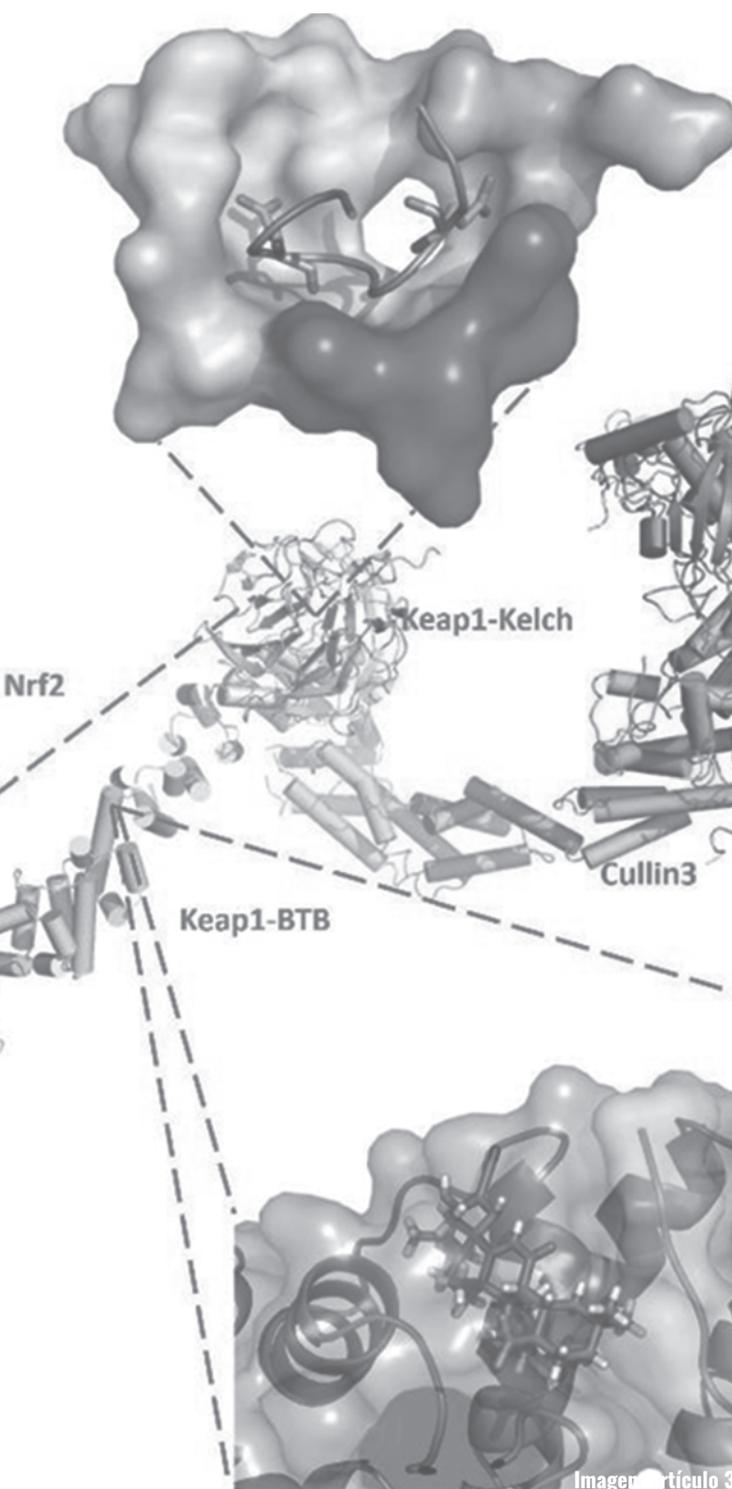
REVISTA CIENTÍFICA

AÑO 2022 · NÚMERO 01

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

J.S.S.N. 1697-428X / E-ISSN: 1697-428X

VOLUMEN 88. NÚMERO 1 (2022) · ENERO - MARZO



SUMARIO

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

ONCOMICROARNS Y SUS FUTURAS APLICACIONES FARMACOLÓGICAS

PEDRO PABLO MEDINA VICO

LA RETINA, UNA VENTANA DE LA ENFERMEDAD

CEREBROVASCULAR EN LA DIABETES

SARA BENEDITO CASTELLOTE

EPISTEMOLOGÍA DE LA MEDICIÓN

SANTIAGO CUÉLLAR RODRÍGUEZ

PROTAC: REDIRIGIENDO LOS SISTEMAS DE DEGRADACIÓN

DE PROTEÍNAS A NUEVOS SUSTRATOS

ÁNGEL CORES Y MERCEDES VILLACAMPA

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

MARCO LEGAL COMPARADO DE LA DISPENSACIÓN DE MEDICAMENTOS

EN LAS OFICINAS DE FARMACIA DE LOS DISTINTOS

ESTADOS MIEMBROS DE LA UNIÓN EUROPEA

SILVIA ENRIQUEZ FERNÁNDEZ

ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR Y GASTROINTESTINAL

DE LOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS INHIBIDORES SELECTIVOS

Y NO SELECTIVOS DE CICLOOXIGENASA

ANTONIO MARTÍN GONZÁLEZ

NOTICIAS

FÁRMACOS DE NUEVA APROBACIÓN

MEDICAMENTOS NOVEDOSOS AUTORIZADOS RECIENTEMENTE

POR LA EMA Y LA FDA (1º TRIMESTRE DE 2022)

SANTIAGO CUÉLLAR RODRÍGUEZ

Revista editada por:

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



Presidente Comité Editorial

Doadrio Villarejo, Antonio L.
Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia

Directora Ejecutiva

Salaices Sánchez, Mercedes.
Vicesecretaria de la Real Academia Nacional de Farmacia

Editor Científico

Menéndez Ramos, José Carlos
Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

Consejo Editorial

Avendaño López, Carmen
Ribas Ozonas, Bartolomé
Villar del Fresno, Ángel María
Lacadena Calero, Juan Ramón
Rodríguez-Boto, Gregorio
Salinas Sánchez, Jesús
Académicos de la Real Academia Nacional de Farmacia

Coordinación

Edición online RANF

Manuel Tirado Juárez

Coordinación ARP

Luis Javier Aróstegui Plaza

Diseño web

Montse López Ferres

Diseño revista

M. Nieves Gallardo Collado

Consejo Editorial

Tamargo Menéndez, Juan
Mayor Zaragoza, Federico
Rodríguez Artalejo, Antonio
Puerto Sarmiento, Javier
García Sacristán, Albino
Vilas Sánchez, Vicente
Nombela Cano, César
del Castillo García, Benito
Sentandreu Ramón, Rafael
Sánchez Muniz, Francisco José
Abelló Gallo, Juan
Ortega Ortiz de Apodaca, Fidel
Basante Pol, Rosa
Alonso Fernández, María José
Ortiz Melón, José Miguel
Giménez Gallego, Guillermo
Medina Jiménez, José M^a
Cerdán García-Esteller, Sebastián
Barcina Angulo, Yolanda
Domínguez-Gil Hurlé, Alfonso
Esteban Rodríguez, Mariano
Cabezas Fernández del Campo, J. Antonio
Sanz Pérez, Bernabé
Guinovart Cirera, Joan J.
Vallet Regí, María
Martínez Fernández, Antonio Ramón
Manzanares Robles, Jorge
Gómez-Serranillos Cuadrado, M^a Pilar
González Bueno, Antonio I.
Molina Martín, María
Martínez Lanao, José
Daniel de la Cruz Sánchez Mata
Tomás Girbes Juan

Comité Científico Internacional

Prof. Aquiles Arancibia Orrego (Chile)
Prof. Lucette Bardet (Francia)
Kazuhiro Imai (Japón)
Vincenzo Tortorella (Italia)
Bernard Portha (Francia)
Joaquim Alexandre Ribeiro (Portugal)
Herbert Zimmermann (Alemania)
Adolfo Pérez Miravete (Méjico)
Carl - Göran Eden (Suecia)

ÍNDICE

REVISIONES

p. 07

ONCOMICROARNS Y SUS FUTURAS APLICACIONES FARMACOLÓGICAS
PEDRO PABLO MEDINA VICO

p. 19

LA RETINA, UNA VENTANA DE LA ENFERMEDAD
CEREBROVASCULAR EN LA DIABETES
SARA BENEDITO CASTELLOTE

p. 31

EPISTEMOLOGÍA DE LA MEDICIÓN
SANTIAGO CUÉLLAR RODRÍGUEZ

p. 45

PROTAG: REDIRIGIENDO LOS SISTEMAS DE DEGRADACIÓN
DE PROTEÍNAS A NUEVOS SUSTRATOS
ÁNGEL CORES Y MERCEDES VILLACAMPA

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

p. 61

MARCO LEGAL COMPARADO DE LA DISPENSACIÓN DE MEDICAMENTOS
EN LAS OFICINAS DE FARMACIA DE LOS DISTINTOS
ESTADOS MIEMBROS DE LA UNIÓN EUROPEA
SILVIA ENRIQUEZ FERNÁNDEZ

p. 85

ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR Y GASTROINTESTINAL DE LOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS INHIBIDORES SE-
LECTIVOS
Y NO SELECTIVOS DE CICLOOXIGENASA
ANTONIO MARTÍN GONZÁLEZ

NOTICIAS

FÁRMACOS DE NUEVA APROBACIÓN

p. 105

MEDICAMENTOS NOVEDOSOS AUTORIZADOS RECIENTEMENTE
POR LA EMA Y LA FDA (1º TRIMESTRE DE 2022)
SANTIAGO CUÉLLAR RODRÍGUEZ

ONCOMICROARNS Y SUS FUTURAS APLICACIONES FARMACOLÓGICAS

ONCOMICRORNAS AND THEIR FUTURE PHARMACOLOGICAL APPLICATIONS

Pedro Pablo Medina Vico

GENYO. Centre for Genomics and Oncological Research: Pfizer / University of Granada / Andalusian Regional Government, PTS Granada - Avenida de la Ilustración, 114 - 18016 GRANADA, Spain

corresponding author: pedro.medina@genyo.es / pedromedina@ugr.es

REVISIÓN

Trabajo ganador del premio de la Real Academia Nacional de Farmacia en el Concurso Científico 2021

RESUMEN

Desde el descubrimiento del dogma central de la Biología Molecular, el ácido ribonucleico (ARN) se postuló como una molécula mensajera, que transmitía la información de la síntesis de proteínas del ADN, en núcleo de la célula, al citoplasma. Sin embargo, trabajos de investigación posteriores, han puesto de manifiesto que el ARN también ejerce funciones más allá de la de actuar como mensajero. Así, hoy en día se conoce que existe una gran cantidad de moléculas de ARN no codificantes de proteína que ejercen un papel fundamental en la célula. Los microARNs (miARNs), pertenecen a este ARN no codificante de proteínas y su estudio ha revolucionado nuestro conocimiento sobre la funcionalidad de los ARNs. Los microARNs son moléculas reguladoras de la expresión de génica que colaboran para determinar cuando o donde los genes se traducen a proteína. Como su nombre indica estas moléculas están compuestas por ácidos nucleicos (ARN) y no por proteína, en contraste con los reguladores de la expresión génica previamente conocidos. Debido a su pequeño tamaño (los genes humanos están codificados por miles de nucleótidos y los microARNs por sólo una veintena) y su naturaleza peculiar, los microARNs fueron descubiertos una vez se secuenció el genoma humano.

Los microARNs juegan un papel fundamental en el establecimiento de la identidad celular. Componentes de la maquinaria de síntesis de microARNs o microARNs *per se*, han sido asociados con patologías humanas. Se ha descubierto que los microARNs juegan un papel importante en muchos procesos celulares que están alterados en cáncer como: diferenciación, proliferación y apoptosis. Así, genes que codifican para los microARNs se han encontrado en regiones cromosómicas frecuentemente ganadas o perdidas en cáncer. Algunos microARNs presentan niveles de expresión alterados en cáncer y han demostrado su capacidad para afectar la transformación celular, carcinogénesis y metástasis actuando como oncogenes o tumores supresores. Estos microARNs que está implicados en el desarrollo tumoral se han denominado onco-microARNs, y su nombre da título a este trabajo.

Estamos sólo al principio de comprender las repercusiones funcionales de la ganancia o pérdida de un microARN particular en cáncer, y aun se están ensayando las primeras aplicaciones farmacológicas para el tratamiento del cáncer. A pesar de todo, este campo está aportando una serie de prometedoras aplicaciones médicas en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer que podrían aportar nuevas herramientas a la medicina del futuro.

ABSTRACT

Since the discovery of the central dogma of Molecular Biology, ribonucleic acid (RNA) was postulated as a messenger molecule, which transmitted the information of protein synthesis from DNA, in the cell nucleus, to the cytoplasm. However, research work has shown that RNA also performs functions beyond that of acting as a messenger. Thus, today it is known that there is a large number of non-protein coding RNA molecules that play a fundamental role in the cell. MicroRNAs (miRNAs) belong to this non-protein-coding RNA and their study has revolutionized our knowledge about the functionality of RNAs.

MicroRNAs are gene expression regulatory molecules that help determine when or where genes are translated into protein. As their name indicates, these molecules are composed of nucleic acids (RNA) and not protein, in contrast to previously known regulators of gene expression. Due to their small size (human genes are encoded by thousands of nucleotides and microRNAs by only twenty) and their peculiar nature, microRNAs were discovered in the human genome once it was sequenced.

*MicroRNAs play a fundamental role in establishing cell identity. Components of the microRNA synthesis machinery, or microRNAs *per se*, have been associated with human pathologies. MicroRNAs have been found to play an important role in many cellular processes that are altered in cancer, such as differentiation, proliferation, and apoptosis. Thus, genes that code for microRNAs have been found in chromosomal regions frequently gained or lost in cancer. Some microRNAs have altered expression levels in cancer and have demonstrated their ability to affect cell transformation, carcinogenesis, and metastasis by acting as oncogenes or tumor suppressors. These microRNAs that are involved in tumor development have been called onco-microRNAs, and their name gives the title to this work.*

We are only at the beginning of understanding the functional implications of the gain or loss of a particular microRNA in cancer, and early pharmacological applications for cancer treatment are still being tested. Despite everything, this field is providing a series of promising medical applications in the diagnosis, prognosis and treatment of cancer that could provide new tools for the medicine of the future.

Palabras Clave:

microARN
cáncer
terapias anti-tumorales
terapias experimentales

Keywords:

microRNA
cancer
anti-tumor therapies
experimental therapies



1. INTRODUCCIÓN A LOS MICROARNs

Los microARNs (miARNs) son una clase de moléculas de ARN pequeñas que regulan la expresión génica a nivel post-transcripcional. Descubiertas inicialmente en el gusano *C. elegans* (1, 2), se consideraron una peculiaridad de los nematodos hasta que se observó que algunos de ellos estaban filogenéticamente conservados en una amplia variedad de organismos, incluyendo humanos (3-5). Hoy en día se está observando progresivamente el importante valor que desempeñan los microARNs como reguladores de la expresión génica. A nivel celular los microARNs son importantes en el mantenimiento de la identidad celular (6, 7). De hecho, niveles anormales de los microARNs a menudo resultan en una pérdida de la diferenciación celular, un proceso común en el desarrollo tumoral. Por lo tanto, como cabría de esperar, disfunciones en la vía de los miARNs afectan a muchos procesos celulares que están recurrentemente alterados en cáncer como proliferación, diferenciación, apoptosis, metástasis y mantenimiento de los telómeros (8) (9) (10).

1.1. microARNs: Genómica, Biogénesis y modo de acción

Los microARNs conforman una extensa y homogénea familia de ARN no codificantes de proteína, con un tamaño comprendido de 19-25 nucleótidos actualmente están creciendo en número, diversidad y función (11, 12). En el 2022 la base de datos de microARNs (13) tenía registradas 48 860 secuencias maduras de microARNs descubiertos en 271 organismos (mirbase.org v22.5). Actualmente (Enero 2022) el genoma humano contiene 2654 secuencias maduras de microARNs documentadas en humanos, pero modelos computacionales predicen más (14).

Alrededor de la mitad de los genes que codifican microARNs están organizados en grupos de transcritos policistrónicos, los cuales son procesados para constituir los microARNs individuales (15, 16). Los restantes microARNs se generan a partir de transcritos individuales. Más de dos terceras partes de los microARNs comparten unidades transcripcionales con genes codificantes para proteína o ARNs largos no codificantes. Estos pueden transcribirse a partir de sus propios promotores, promotores de genes cercanos o promotores de sus genes hospedadores (17). Gran parte de los microARNs que surgen de genes codificantes para proteínas están localizados en intrones, mientras que los que surgen de ARN codificantes más largos pueden estar localizados en intrones o exones (18). Al menos un tercio de las familias de microARNs están altamente conservadas entre especies (19) y el 60% de los loci de microARNs están conservadas de ratones a humanos (13).

El esquema básico de la biogénesis de los microARN se encuentra detallado en la Figura 1. La mayor parte de los microARNs se transcriben a partir de la ARN polimerasa II como transcritos primarios (pri-miARNs) que contienen una estructura 5' CAP y una

cola 3' poliadenilada (20). Los pri-miARNs que pueden ser de varios miles de nucleótidos, son procesados por la enzima ARNasa III llamada Drosha y la proteína de unión a ARN de doble cadena DGCR8 (21-23) generándose uno o más precursores (pre-miARN).

Los pre-microARNs están formados por alrededor de 65 a 85 nucleótidos y presentan una fuerte complementariedad interna que les hace plegarse sobre sí y establecer estructuras de horquilla, que asimilan a las que tienen los ARN de doble cadena. Los pre-miARN son exportados al citoplasma por medio del factor de exportador nuclear Exportin-5 y su cofactor RAN-GTP (24, 25). Una vez en el citoplasma los pre-microARNs son procesados de nuevo por otra enzima ARNasa III llamada Dicer generando ARNs de doble cadena de unos 22 nucleótidos (26-28). La proteína Argonaute 2 es reclutada completándose el complejo silenciador inducido por ARN (RISC) (29, 30). Sólo una de las dos cadenas (cadena guía) quedará en el complejo RISC. El factor que parece determinar cual de estas cadenas permanece en el complejo RISC es la estabilidad del anillamiento formado (31-34).

La represión de la expresión del ARN mensajero (ARNm) puede darse de dos formas dependiendo de la complementariedad que presenten el microARN y su diana. Si el microARN se une con una complementariedad perfecta o casi perfecta al ARNm es fragmentado por el complejo RISC y degradado. Este mecanismo se da principalmente en plantas (35) aunque ha sido también observado en ocasiones en animales (36). Si la unión del microARN y su ARNm es imperfecta se inhibe la traducción proteica seguido por un grado variable de degradación del mensajero. Este último escenario es el que se ha observado más común en células animales y la interacción se da más frecuentemente a nivel de las regiones sin traducir 3'(UTR) (37, 38). Se ha sugerido varios mecanismos mediante los cuales los microARNs producen la inhibición de la traducción que incluyen: a) el bloqueo del inicio de la traducción, el bloque de la elongación, b) el secuestro de los ARNm en los cuerpos P (P-bodies), compartimentos especializados en el citoplasma donde se da la represión transcripcional y c) la degradación de los ARNm (37, 39-41).

Además se ha observado que los microARNs pueden presentar una regulación post-transcripcional en respuesta a un estímulo proliferativo y de diferenciación celular (42). Así, por ejemplo, se ha observado que al menos en el caso de la familia de microARNs *let-7*, la proteína de unión a ARN llamada Lin28, regula su maduración y es necesaria y suficiente para bloquear el proceso de maduración de *let-7* (43).

1.2. Las funciones de los MicroARNs como reguladores: sus dianas.

No todos los genes codificantes de proteínas están regulados por los microARNs. Algunos genes que desempeñan funciones

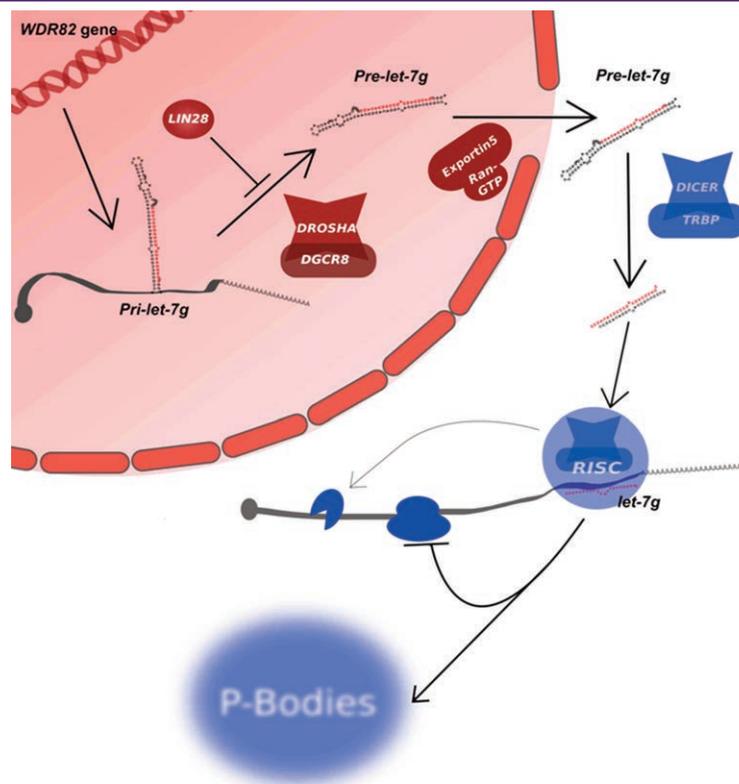


Figura 1. Esquema que muestra la biogénesis básica de los microARNs. Se ha tomado *let-7g* tomado como ejemplo representativo. *let-7g* está codificado en la secuencia intrónica del gen codificante de proteína WDR82. El gen es transcrito por la ARN polimerasa II que añade la modificación 5' (CAP) y la cola poli-A en la región 3'. Dicho transcrito contiene un ARN primario llamado *pri-let-7g* (pri-miARN) que es reconocido y cortado por el complejo formado por la ARNasa III llamada Drosha y la proteína de unión a ARN DGCR8 resultando en un ARN plegado en horquilla debido a su alta autocomplementariedad de bases de 84 nucleótidos llamado pre-miARN. La Exportina-5 y la Ran-GTP transportan el pre-miARN al citoplasma donde otra ARNasa III, DICER, en asociación con la proteína de unión a ARN TRBP procesan al pre-miARN para formar un ARN de doble cadena con 2 nucleótidos protuberantes que es reclutado por el complejo silenciador inducido por ARN (RISC). A continuación, una de las cadenas, la cadena pasajera, se elimina del complejo y es degradada, y el ARN maduro *let-7g* (UGAGGUAGUAGUUUGUACAGUU), guía a RISC hacia los ARNm diana para inhibir su traducción (44). La biogénesis de los microARNs puede ser regulada a varios niveles, en este ejemplo LIN28 inhibe la maduración de let-7. La inhibición de la traducción de los ARNm puede realizarse en unas regiones citoplasmáticas especializadas llamados cuerpos P (ver el texto para detalles adicionales). (45).

del metabolismo celular fundamental presentan una región 3'UTR corta que no presenta apenas regiones de unión a los microARNs (46). Sin embargo, se ha estimado que gran parte de los genes codificantes de proteínas presentan regulada su expresión mediante microARNs (47). Por lo tanto, es concebible que los microARNs, regulen gran parte de las rutas biológicas celulares.

La predicción de los mensajeros diana a los que los microARN regulan es difícil debido a que la gran mayoría de las veces la unión microARN-transcrito diana se realiza de forma parcialmente complementaria. Como complejidad añadida, algunos genes presentan 3'UTR alternativas, lo cual puede hacer que estén regulados por grupos de microARNs diferentes. Se han desarrollado varios algoritmos bioinformáticos para predecir dianas de los microARNs (48-50), la mayor parte de los cuales se basan en la presencia de una secuencia llamada semilla de 7 nucleótidos situados entre las posiciones 2 a la 8 del microARN maduro (47). Otro factor utilizado en estos algoritmos es la conservación filogenética de estos sitios de unión a los microARNs de las regiones 3'UTR de las dianas y la ausencia de estructuras secundarias estables (50). Se ha esti-

mado que un único microARN puede regular 200 genes diferentes (47). De esta forma los microARN tienen una cualidad pleiotrópica intrínseca. Así una función aberrante de los microARN podría desencadenar una ruptura del balance homeostático celular que podría contribuir a una patología sistémica.

2. MICROARNs Y CÁNCER

2.1. Introducción: microARN y cáncer

El cáncer es una enfermedad compleja donde un grupo de células anormales pierden identidad y crecen sin control, siendo capaz de invadir y colonizar otros tejidos. Este comportamiento invasivo puede resultar en una disfunción orgánica que puede desembocar en el fallo orgánico fatal. Existen múltiples líneas de evidencia que indican que la carcinogénesis es un proceso secuencial de múltiples pasos donde las células malignas acumulan alteraciones genéticas y epigenéticas que conducen a una transformación progresiva en células malignas (51). De esta forma, las poblaciones tumorales seleccionan alteraciones en genes que promueven la pro-



gresión tumoral (oncogenes) o genes que la dificultan (genes supresores tumorales). Al final del proceso de transformación, las células malignas pierden la identidad celular, adquieren independencia en el crecimiento, invasión y resistencia a la senescencia y la apoptosis.

Dado a que los microARNs pueden alterar la expresión génica son candidatos al mantenimiento del balance en la proliferación celular (Figura 2). Estudios pioneros han mostrado la existencia de una expresión diferencial de los microARNs entre tejido tumoral y tejidos normales (52-54). Sin embargo, esto no significa que todos los microARNs perturbados estén directamente implicados funcionalmente en el desarrollo tumoral. Muchos de ellos podrían ser simplemente espectadores indirectamente alterados por los cambios genómicos y epigenómicos que surgen durante la carcinogénesis sin ser los agentes causantes de la misma. Los microARNs que están realmente implicados en la carcinogénesis son denominados oncomiRs (55), y su descubrimiento actualmente ha revolucionado la oncología molecular actual, y son el título de este trabajo.

No sólo microARN específicos se han relacionado con el cáncer (como veremos más adelante), también componentes de la maquinaria de biogénesis de los microARN han sido implicados en el desarrollo tumoral. Así, se han observado que mutaciones de Drosha, DGCR8 o Dicer (proteínas básicas de la biogénesis) colaboran en la transformación tumoral (56). Estos hallazgos concuer-

dan con resultados anteriores de la pérdida de expresión de Dicer en algunos tumores (57), y una pérdida global de expresión de microARNs en tumores cuando se comparan con tejidos normales (53). Por otra parte, la pérdida condicional de Dicer (58, 59) o DGCR8 (60) en células madre embrionarias de ratón (ES) impiden la diferenciación y proliferación celular lo que podría conducir a procesos neoplásicos.

Otros componentes de la maquinaria de biosíntesis de los microARNs han sido implicados en cáncer incluyendo los miembros de la familia de proteínas Argonauta: hAgo1/EIF2C1, hAgo3/EIF2C3, hAgo4 e Hiwi. hAgo1, hAgo3 y hAgo4 se agrupan en la región cromosómica 1p34-35 que es frecuentemente delecionada en algunos tumores humanos que incluyen: tumor de Wilms, neuroblastoma y carcinomas de pecho, hígado y colon (61). Por otra parte, la sobreexpresión de Hiwi (que pertenece al grupo de la familia de proteínas Argonauta implicadas en el mantenimiento de la línea germinal) (62) ha sido relacionada, entre otros, con tumores germinales, (63-65).

Los microARNs pueden clasificarse en oncogenes o supresores tumores desde un punto de vista clásico según promuevan o impidan el desarrollo tumoral (Figura 3). Sin embargo, ya que los efectos de los microARN son intrínsecamente pleotrópicos, esta clasificación debería considerarse flexible.

| microARNs | Papel | Genes dianas importantes en cáncer, testados experimentalmente | Referencias |
|------------------------------------|-------|--|-------------|
| miR-26a | TS | Cyclin D2, Cyclin E2 | (66) |
| miR-15a | TS | BCL2 | (67) |
| miR-16-1 <i>let-7</i> (familia) | TS | RAS familia, HGMA2, MYC, CDK6, CDC25. | (68-73) |
| miR-34 (familia) | TS | E2F3, CDK4, CDK6, CCNE2, BIR3, DCR3, BCL2 | (74-77) |
| miR-17-92-1 | OG | E2F familia | (78-80) |
| miR-21 | OG | PTEN, TPM1, PDCD4 | (81-85) |
| <i>miR-155</i> | OG | TP53INP1 | (86) |
| miR-372 | OG | LAST2 | (87) |
| miR-373 | | | |

Figura 3: MicroARNs representativos implicados en cáncer, papel tumoral propuesto (TS: tumor supresor, OG: oncogén) y genes dianas importantes en cáncer que pueden explicar su actividad en cáncer. (45).

2.2. MicroARNs como supresores tumorales

MicroARN-15a y MicroARN-16-1

Estudios sobre la leucemia linfocítica crónica (CLL) revelaron la primera evidencia directa que relacionaba a los microARNs con el cáncer. La mayor parte de las CLL de células B presentaban una deleción recurrente en la región cromosómica 13q14 que sugerían la presencia en dicha región de un gen supresor tumoral. Durante años varios grupos estudiaron esta región cromosómica en busca de genes supresores tumorales codificantes, aunque sin hallar un candidato sólido. Un estudio pormenorizado de dicha región delectó una secuencia delecionada mínima común de 30kb. En esta región se hallaba el gen no codificante de proteínas LEU2 (88). Calin y colaboradores se percataron que LEU2 contenían a miR-15a y miR-16-1 en su primer intrón. Consecuentemente, la pérdida de expresión de estos dos microARNs fue documentada en el 68% de los casos de CLL analizados (89). Por otra parte, se encontraron mutaciones asociadas con la pérdida de expresión de estos microARNs en la línea germinal de pacientes CLL (90).

Un análisis funcional encontró al gen anti-apoptótico BCL2 como una de las dianas reguladas por miR-15a y miR-16-1. Los niveles de estos microARNs se correlacionaban inversamente con los

niveles de expresión de BCL2 y los ensayos de fusión de UTR con proteínas reporteras determinaron que ambos microARN son capaces de controlar transcripcionalmente a BCL2. Además la represión de Bcl2 por estos microARNs inducía la apoptosis en líneas celulares de CLL (67).

Ya que la región 13q14 se pierde en otros tipos de cáncer es concebible que la función supresora tumoral de ambos microARNs miR-15a and miR-16-1 se extienda a otros tipos de tumores.

Familia de microARNs *let-7*

Let-7 fue inicialmente descubierto en el nematodo (*C. elegans*) donde su expresión está regulada durante en el desarrollo y controla el desarrollo temporal de la diferenciación, actuando como un gen importante que regula a múltiples genes requeridos para la salida del ciclo celular (3). *Let-7* fue el primer microARN identificado en humanos y su familia comprende a 12 genes en el genoma humano. Varios estudios han mostrado que la expresión de *let-7* se pierde en muchos tumores (52, 68, 91, 92). Además, los niveles de expresión de *let-7* se han correlacionado con el pronóstico tumoral (52, 91, 93, 94). El papel biológico de supresor tumoral de *let-7* fue provisto por el descubrimiento que importantes oncogenes como RAS (68), HGMA2 (69, 70), myc (71), CDK6 y CDC25 (72).



Familia MicroARN-34

En vertebrados la familia mir-34 está compuesta de tres miembros evolutivamente conservados (miR-34a, miR-34b and miR-34c). En humanos, miR-34a se encuentra en la región cromosómica 1p36 y mir-34b y mir-34c se transcriben de mismo transcrito situado en la región cromosómica 11q23.1. Su relación con el cáncer se encontró inicialmente mediante una pérdida de expresión diferencial en neuroblastomas (75). En este trabajo se reintrodujo miR-34 en una línea celular de neuroblastoma lo que condujo a una pérdida drástica en la proliferación debido a una activación de apoptosis dependiente de caspasas. Poco después de esta observación inicial diferentes laboratorios publicaron casi simultáneamente trabajos que vinculaban mir-34 a la vía de p53 (74, 77, 95-97). Así la expresión de los miembros de la familia de mir-34 está regulada directamente con p53, y consecuentemente la expresión de los miembros de la familia de mir-34 puede reflejar la actividad de p53. Coherentemente, estos microARNs actúan como genes supresores de tumores y su reintroducción en células defectivas promueve el arresto del ciclo celular, la senescencia y la apoptosis dependiendo del fondo genético. Análisis experimentales y predicciones bioinformáticas han implicado a la familia de miR-34 en la regulación de importantes genes implicados en el control del ciclo celular que incluyen E2F3, CDK4, CDK6, CCNE2, BIR3, DCR3 y BCL2 (74-77).

MicroARNs-26a

miR-26a es un microARN que se expresa a niveles altos en diversos tejidos. Inicialmente se observó que este microARN perdía su expresión en hepatocarcinomas (66). La administración sistémica de miR-26a usando adenovirus en un modelo de hepatocarcinoma en ratones resultó en una dramática protección contra el desarrollo tumoral sin efectos tóxicos, inhibiendo la proliferación tumoral y promoviendo una apoptosis específica del tumor (66). miR-26a parece realizar estos efectos uniéndose a las regiones 3' UTR de las ciclinas D2 y E2 y regulando su expresión. Estos resultados sugieren que la reintroducción de la expresión de determinados microARNs pueden ser de utilidad terapéutica.

2.3. MicroARNs como oncogenes

MicroARNs 17-92-1

Mir-17-92-1 es una agrupación de microARNs (miR-17-5p, miR-17-3p, miR-18, miR-19a, miR-20a, miR-19b-1 y miR-92-1) que nacen del mismo transcrito policistrónico situado en la región cromosómica 13q31.3. Esta región cromosómica se observó frecuentemente amplificada en linfomas de células B y otros tumores, lo que se correlacionaba con una sobreexpresión de los microARNs de la agrupación mir-17-92-1 (98, 99). Se ha observado que los microARNs miR-17-92-1 actúan en sinergia aumentando las propie-

dades oncogénicas del factor de transcripción MYC acelerando el desarrollo tumoral e incrementado la resistencia a la apoptosis celular (79, 99, 100).

Por otra parte, se observó que MYC se unía directamente al locus de los microARNs mir-17-92-1 activando su expresión. Además se mostró que E2F1 es regulado negativamente por dos microARNs de la agrupación mir-17-92-1: miR-17-5 y miR-20a (79). E2F1 es un miembro de la familia de factores de transcripción E2F implicados en la transición del ciclo celular de las fases G1 a S. Además, E2F1 es una diana transcripcional de MYC. Así MYC regula la expresión de E2F1 a diferentes niveles, por una parte, directamente activando la transcripción de E2F1 pero por otra parte limita su traducción indirectamente a través de la actividades de los microARNs miR-17-92-1. Por otra parte, los factores de transcripción E2F1, E2F2, y E2F3 en sistema de retro-regulación pueden unirse al promotor de los microARNs miR-17-92-1 activando su transcripción (78-80). De esta forma se consigue una férrea regulación del control de la señal proliferativa

Aunque MYC aumenta la expresión de los microARN miR-17-92-1 la actividad predominante de MYC es una represión general de la expresión de los microARNs. Gran parte de esta represión es probablemente debida al resultado de la unión directa de MYC a los promotores de los microARNs. Coherentemente, la re-activación de la expresión de los microARNs reprimidos por MYC, disminuyen su tumorigenicidad en línea celulares (101).

MicroARN-372 & MicroARN-373

Un estudio genético donde se investigaban microARNs que cooperaban con oncogenes en la transformación tumoral identificó propiedades oncogénicas de miR-372 y miR-373 en tumores testiculares de células germinales humanas. (102). Estudios mecanísticos determinaron que estos microARNs podrían interferir en la vía de p53 a través de la inhibición de CDK2, posiblemente mediante de la inhibición directa del supresor tumoral LATS2 (large tumor suppressor homologue 2). De esta forma estos microARNs pueden hacer que las células sean inmunes a los acciones supresoras de p53 y así ser capaces de resistir a la senescencia o apoptosis. Las habilidades de miR-372 y miR-373 para promover el desarrollo tumoral en células que presentan un p53 activo que podría explicar el por qué las mutaciones de p53 no son frecuentes en cánceres testiculares (87).

MicroARN-21

El microARN-21 se encuentra frecuentemente sobreexpresado en los perfiles de expresión de gran variedad de tumores, incluyendo: neuroblastoma, glioblastoma, cáncer de colon, de pulmón, de mama o de páncreas (103-108). Además, diversos estudios han encontrado de utilidad los niveles de expresión de mir-



21 para el diagnóstico y pronóstico tumoral (108). Estudios *in vitro* mir-21 han sugerido que miR-21 tiene habilidades anti-apoptóticas ya que su bloqueo mediante tecnología antisentido desencadena en un aumento de apoptosis (103, 107). Estudios funcionales han identificado varias dianas de *miR-21*, que incluyen supresores tumorales como PTEN (81), TPM1 (82) y PDCD4 (83, 84), lo que podría explicar su papel oncogénico en la carcinogénesis.

MicroARN-155

Estudios pioneros detectaron que el microARN-155 forma parte de una secuencia conservada evolutivamente que formaba parte de un gen no codificante de proteínas llamado BIC (B-cell integration cluster). BIC se había relacionado con la patología tumoral ya que se había identificado como un sitio frecuente de integración de un virus (llamado de la leucosis aviar), que induce linfomas de células B (109-111). Estudios posteriores, relacionaron un aumento de la expresión de *miR-155* tanto en neoplasias hematológicas (112, 113) como en tumores sólidos (52, 54). Posteriormente estudios desarrollados en modelos animales, le atribuyéndosele actividades oncogénicas. Así, cuando se aumentaron experimentalmente los niveles de expresión de *miR-155* en modelos animales se observó el desarrollo de leucemia de células B. Demostrándose experimentalmente que altos niveles de *miR-155* pueden inducir expansión policlonal, facilitando la posterior adquisición de modificaciones genéticas que desemboquen en la transformación tumoral (114). Otros trabajos pusieron de manifiesto que la importancia funcional de *miR-155* en el mantenimiento del sistema inmune (115-117). Así, modelos experimentales *in vivo*, en los que se eliminaba genéticamente a *miR-155* se demostraron inmunodeficientes y con anomalías en la maduración de su linaje linfocítico. Un análisis de perfiles de expresión alterados en estos modelos experimentales puso de manifiesto que un amplio abanico de genes relacionados con el sistema inmune está regulado por *miR-155*. En otra línea de investigación se ha desvelado que el gen no codificante de proteína miR-K12-11 del virus KSHV (Kaposi's-sarcoma-associated herpes virus) está relacionado evolutiva y funcionalmente con *miR-155*. Así, se ha observado que ambos comparten gran parte de las dianas a las que regulan, muchas de las cuales están relacionadas con procesos carcinogénicos (118).

2.4. MicroARNs: utilidad clínica y aplicaciones farmacéuticas

Aunque la era del estudio y descubrimiento de los microARN abarca sólo unas décadas, ha sido muy prometedora para el diagnóstico, el pronóstico y la terapia en biomedicina. Se espera que el rápido desarrollo de potentes técnicas para su análisis y estudio, como la realización de secuenciación profunda del microRNA nome celular, PCR cuantitativa específica de microARN y tecnologías

antisentido de utilidad *in vivo*, tenga una importancia significativa en la oncología clínica en un futuro próximo. Ya que los microARNs juegan un papel importante en la determinación de la identidad celular, uno de los procesos afectados en la carcinogénesis se pensó que podrían tener un valor significativo en el diagnóstico del cáncer. Estudios pioneros realizados comparando perfiles de expresión de microARNs entre muestras sanas y tumorales identificaron patrones únicos que podrían discernir entre células tumorales y no tumorales (52, 54, 119). De hecho, los perfiles de expresión de microARN parecen ser más informativos, y más potentes a la hora de clasificar las muestras tumorales por su origen tisular (algo que puede ser complicado cuando se diagnostica tumores en etapas avanzadas), su tumorigenicidad y su grado de diferenciación que los perfiles de ARN mensajero (ARNm) usados tradicionalmente. Así, por ejemplo, en trabajos pioneros a este respecto se ha observado que el perfil de tan sólo doscientos microARNs es suficiente para clasificar tumores poco diferenciados (una problemática frecuente en la clínica) con mayor precisión que utilizando la información de más de dieciséis mil ARN mensajeros (53). Otro de estos estudios consiguió clasificar con una mayor precisión el tejido de origen de cuatrocientas muestras tumorales proveniente de veintidós tipos de tejido diferentes (120). De igual forma, otro trabajo demostró la efectividad de los perfiles de microARNs para determinar el tejido de origen de cánceres secundarios de origen desconocido, un problema frecuente en la clínica actual (121).

Sin embargo, los perfiles de expresión de los microARNs también proveen una importante información clínica sobre el pronóstico de los pacientes. De esta forma, trabajos pioneros demostraron que los perfiles de microARN se correlacionaban con la supervivencia de diversos tipos tumorales incluyendo aquellos en estados patológicos precoces. De esta forma, niveles bajos de expresión de genes de la familia *let-7* y altos de de *miR-155* mostraron una correlación con mal pronóstico en tumores de cáncer de pulmón (52). Otro estudio en el mismo tipo tumoral, identificó la importancia pronostica de 5 microARNs: así altos niveles de miR-137, miR-372, and miR-182 se correlacionaron con mal pronóstico mientras que altos niveles de miR-221 y *let-7a* parecen ser protectores. Además, los niveles de este conjunto de microARNs fueron de utilidad para predecir la recaída tumoral (93). De forma similar, otro estudio pionero demostró que niveles altos de expresión de *miR-21* se asociaron a una baja respuesta terapéutica y con mal pronóstico de los pacientes (108).

Pero, además, de forma más relevante para la clínica y la farmacia multitud de trabajos científicos han puesto de manifiesto el potencial terapéutico de los microARNs. Así trabajos pioneros que restituían la función supresora tumoral de microARNs cuya expresión se perdía en la carcinogénesis han mostrado su eficacia terapéutica en modelos animales (66, 122-124). De igual forma, la inhibición de la actividad de microARNs oncogénicos ha demostrado tener un valor clínico. Esta inhibición específica de los microARNs

let 7-g 5' U G AGGUAGUAGUUUGUACA G U 3'

anti-let7-g 5' A*C*UGUACAAACUACCU*C*A 3'

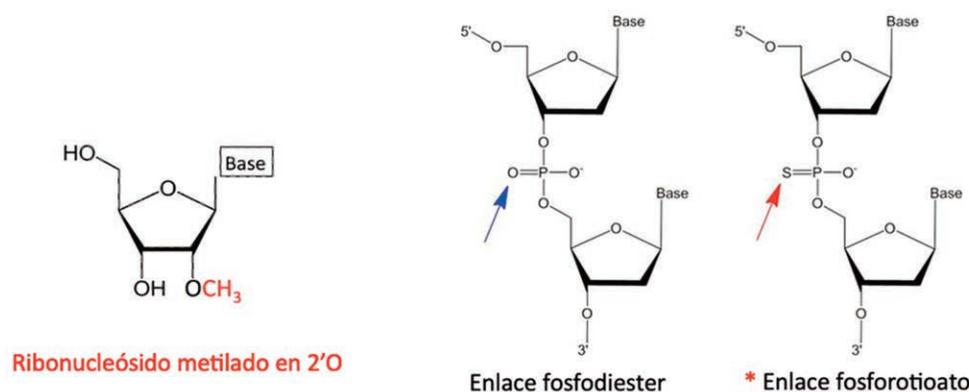


Figura 4. Anti-miRs: Oligonucleótidos antisentidos utilizados para inhibir la actividad de *let-7g* en (Trang* & Medina* et al., 2010). La vida media de los anti-miRs *in vivo* sin modificaciones químicas es corta, así su resistencia a las nucleasas es aumentada por modificaciones químicas. Algunas de las modificaciones más utilizadas son los enlaces fosforotioato (señalados como asteriscos en la secuencia anti-*let-7-g* e indicados en flecha roja en la imagen de abajo derecha) y las metilaciones de las ribosas (2'-O-Me) (señalados con letras rojas en la secuencia anti-*let-7-g* e indicados en rojo en la imagen de abajo izquierda).

oncogénicos se basan en tecnologías de oligonucleótidos anti-sentido que pueden bloquear su actividad patogénica. Los llamados generalmente anti-miRs son oligonucleótidos complementarios a la secuencia de los microARNs con modificaciones químicas que mejoran su estabilidad y capacidad inhibitoria (Figura 4). Entre las modificaciones más utilizadas que se encuentran: la metilación del segundo oxígeno del anillo de la ribosa (2'-O-Methyl), la sustitución del enlace fosfato por el enlace fosforotioato, o la adición de un enlace puente adicional entre dos carbonos del anillo de la ribosa (los llamados *locked nucleic acid*, LNA) (121). Los anti-miRs han sido ampliamente utilizados por la comunidad científica para realizar ensayos funcionales para determinar las repercusiones biológicas de la inhibición de microARN específicos (73). Esta tecnología antisentido ha demostrado una alta eficacia en cultivo celular, aunque algunos estudios pioneros han mostrado su eficacia en modelos animales, utilizándose diferentes estrategias para mejorar su eficacia. Así, se ha observado que la adición de una molécula de colesterol al extremo 3' del anti-miRs aumentaba su efectividad en modelo de ratones (125). De esta forma, una inyección intravenosa de estos anti-miRs (llamados antagomirs) resultaba en una eficaz reducción del correspondiente miARN en todos los tejidos analizados, con la excepción del cerebro. Estudios pioneros que usaron anti-miRs modificados mediante LNA (*locked nucleic acid*) demostraron su eficacia en primates (126, 127) por lo que se presume que pueden tener utilidad en humanos. No obstante, como cada microARN puede regular la expresión de múltiples ARN mensajeros, la utilización de drogas inhibitorias podría causar efectos secundarios, con lo que la industria farmacéutica tendría que trabajar. Asimismo, di-

versos trabajos científicos han puesto de manifiesto que la saturación de la maquinaria de ARN de interferencia, que comparten los siARN y los microARNs, puede causar efectos tóxicos (128). A pesar de estas posibles dificultades, intrínsecas al desarrollo de fármacos, las aplicaciones clínicas de los microARNs arrojan una prometedora esperanza. De hecho, en 2018, se aprobó por primera vez por la entidad reguladora de fármacos de Estados Unidos (la FDA) el uso terapéutico de un ARN de interferencia pequeño (siARN) llamado patisiran (129). Este fármaco tiene su utilidad terapéutica para el tratamiento de una enfermedad poco frecuente (una polineuropatía causada por amiloidosis hereditaria mediada por transtiretina, hATTR) y funciona uniéndose y degradando el transcrito de ARN mensajero del gen de la transtiretina (Kristen et al., 2018; Yang, 2019). Esta noticia ha supuesto un impulso relevante para las terapias farmacológicas basadas en el ARN de interferencia, donde se engloban a los microARNs. Así, aunque la aparición de la terapéutica mediada directamente por los microARNs aún no se ha traducido en candidatos aprobados por la FDA para intervención médica, existen fármacos en desarrollo clínico y se prevé que puedan seguir el camino del patisiran. De hecho, actualmente existen compañías de biotecnología centradas exclusivamente en las aplicaciones de fármacos relacionados con miARNs, como *Miragen*, *MiRNA Therapeutics* (ahora Synlogic) y *Regulus Therapeutics* (129). Actualmente laboratorios académicos, empresas de biotecnología y la industria farmacéutica están involucrados en los esfuerzos de investigación clínica relacionada con la actividad biológica de los microARNs. Esperemos que este desarrollo se traduzca en una utilidad farmacológica tangible para su uso en la clínica en un futuro cercano.



3. REFERENCIAS

1. B. Wightman, I. Ha, G. Ruvkun, Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. *Cell* 75, 855-862 (1993).
2. R. C. Lee, R. L. Feinbaum, V. Ambros, The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 75, 843-854 (1993).
3. B. J. Reinhart et al., The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 403, 901-906 (2000).
4. A. E. Pasquinelli et al., Conservation of the sequence and temporal expression of *let-7* heterochronic regulatory RNA. *Nature* 408, 86-89 (2000).
5. M. Kato, F. J. Slack, microRNAs: small molecules with big roles - *C. elegans* to human cancer. *Biol Cell* 100, 71-81 (2008).
6. B. M. Stadler, H. Ruohola-Baker, Small RNAs: keeping stem cells in line. *Cell* 132, 563-566 (2008).
7. G. Stefani, F. J. Slack, Small non-coding RNAs in animal development. *Nat Rev Mol Cell Biol* 9, 219-230 (2008).
8. R. Benetti et al., A mammalian microRNA cluster controls DNA methylation and telomere recombination via Rbl2-dependent regulation of DNA methyltransferases. *Nat Struct Mol Biol* 15, 268-279 (2008).
9. S. F. Tavazoie et al., Endogenous human microRNAs that suppress breast cancer metastasis. *Nature* 451, 147-152 (2008).
10. L. Sinkkonen et al., MicroRNAs control de novo DNA methylation through regulation of transcriptional repressors in mouse embryonic stem cells. *Nat Struct Mol Biol* 15, 259-267 (2008).
11. K. C. Pang et al., RNAdb 2.0--an expanded database of mammalian non-coding RNAs. *Nucleic Acids Res* 35, D178-182 (2007).
12. S. He et al., NONCODE v2.0: decoding the non-coding. *Nucleic Acids Res* 36, D170-172 (2008).
13. Ana Kozomara, Maria Birgaoanu, Sam Griffiths-Jones. *Nucleic Acids Research*, Volume 47, Issue D1, 08 January 2019, Pages D155–D162,
14. E. Berezikov et al., Many novel mammalian microRNA candidates identified by extensive cloning and RAKE analysis. *Genome Res* 16, 1289-1298 (2006).
15. M. Lagos-Quintana, R. Rauhut, W. Lendeckel, T. Tuschl, Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. *Science* 294, 853-858 (2001).
16. N. C. Lau, L. P. Lim, E. G. Weinstein, D. P. Bartel, An abundant class of tiny RNAs with probable regulatory roles in *Caenorhabditis elegans*. *Science* 294, 858-862 (2001).
17. Y. Zeng, Principles of micro-RNA production and maturation. *Oncogene* 25, 6156-6162 (2006).
18. A. Rodriguez, S. Griffiths-Jones, J. L. Ashurst, A. Bradley, Identification of mammalian microRNA host genes and transcription units. *Genome Res* 14, 1902-1910 (2004).
19. L. P. Lim et al., The microRNAs of *Caenorhabditis elegans*. *Genes Dev* 17, 991-1008 (2003).
20. D. P. Bartel, MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 116, 281-297 (2004).
21. R. I. Gregory, R. Shiekhattar, MicroRNA biogenesis and cancer. *Cancer Res* 65, 3509-3512 (2005).
22. J. Han et al., The Drosha-DGCR8 complex in primary microRNA processing. *Genes Dev* 18, 3016-3027 (2004).
23. A. M. Denli, B. B. Tops, R. H. Plasterk, R. F. Ketting, G. J. Hannon, Processing of primary microRNAs by the Microprocessor complex. *Nature* 432, 231-235 (2004).
24. E. Lund, S. Guttinger, A. Calado, J. E. Dahlberg, U. Kutay, Nuclear export of microRNA precursors. *Science* 303, 95-98 (2004).
25. R. Yi, Y. Qin, I. G. Macara, B. R. Cullen, Exportin-5 mediates the nuclear export of pre-microRNAs and short hairpin RNAs. *Genes Dev* 17, 3011-3016 (2003).
26. G. Hutvagner, P. D. Zamore, A microRNA in a multiple-turnover RNAi enzyme complex. *Science* 297, 2056-2060 (2002).
27. R. F. Ketting et al., Dicer functions in RNA interference and in synthesis of small RNA involved in developmental timing in *C. elegans*. *Genes Dev* 15, 2654-2659 (2001).
28. S. M. Hammond, Dicing and slicing: the core machinery of the RNA interference pathway. *FEBS Lett* 579, 5822-5829 (2005).
29. R. I. Gregory, T. P. Chendrimada, N. Cooch, R. Shiekhattar, Human RISC couples microRNA biogenesis and posttranscriptional gene silencing. *Cell* 123, 631-640 (2005).
30. T. P. Chendrimada et al., TRBP recruits the Dicer complex to Ago2 for microRNA processing and gene silencing. *Nature* 436, 740-744 (2005).
31. T. A. Rand, S. Petersen, F. Du, X. Wang, Argonaute2 cleaves the anti-guide strand of siRNA during RISC activation. *Cell* 123, 621-629 (2005).
32. C. Matranga, Y. Tomari, C. Shin, D. P. Bartel, P. D. Zamore, Passenger-strand cleavage facilitates assembly of siRNA into Ago2-containing RNAi enzyme complexes. *Cell* 123, 607-620 (2005).
33. J. Martinez, A. Patkaniowska, H. Urlaub, R. Luhrmann, T. Tuschl, Single-stranded antisense siRNAs guide target RNA cleavage in RNAi. *Cell* 110, 563-574 (2002).
34. D. S. Schwarz et al., Asymmetry in the assembly of the RNAi enzyme complex. *Cell* 115, 199-208 (2003).
35. G. Tang, B. J. Reinhart, D. P. Bartel, P. D. Zamore, A biochemical framework for RNA silencing in plants. *Genes Dev* 17, 49-63 (2003).
36. S. Yekta, I. H. Shih, D. P. Bartel, MicroRNA-directed cleavage of



- HOXB8 mRNA. *Science* 304, 594-596 (2004).
37. R. S. Pillai et al., Inhibition of translational initiation by *let-7* MicroRNA in human cells. *Science* 309, 1573-1576 (2005).
 38. P. H. Olsen, V. Ambros, The *lin-4* regulatory RNA controls developmental timing in *Caenorhabditis elegans* by blocking LIN-14 protein synthesis after the initiation of translation. *Dev Biol* 216, 671-680 (1999).
 43. S. R. Viswanathan, G. Q. Daley, R. I. Gregory, Selective blockade of microRNA processing by *Lin28*. *Science* 320, 97-100 (2008).
 44. S. Bagga et al., Regulation by *let-7* and *lin-4* miRNAs results in target mRNA degradation. *Cell* 122, 553-563 (2005).
 45. P. P. Medina, F. J. Slack, microRNAs and cancer: an overview. *Cell Cycle* 7, 2485-2492 (2008).
 46. A. Stark, J. Brennecke, N. Bushati, R. B. Russell, S. M. Cohen, Animal MicroRNAs confer robustness to gene expression and have a significant impact on 3'UTR evolution. *Cell* 123, 1133-1146 (2005).
 47. B. P. Lewis, C. B. Burge, D. P. Bartel, Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell* 120, 15-20 (2005).
 48. B. John et al., Human MicroRNA targets. *PLoS Biol* 2, e363 (2004).
 49. A. Krek et al., Combinatorial microRNA target predictions. *Nat Genet* 37, 495-500 (2005).
 50. A. Grimson et al., MicroRNA targeting specificity in mammals: determinants beyond seed pairing. *Mol Cell* 27, 91-105 (2007).
 51. D. Hanahan, R. A. Weinberg, The hallmarks of cancer. *Cell* 100, 57-70 (2000).
 52. N. Yanaihara et al., Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Cell* 9, 189-198 (2006).
 53. J. Lu et al., MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature* 435, 834-838 (2005).
 54. S. Volinia et al., A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 2257-2261 (2006).
 55. A. Esquela-Kerscher, F. J. Slack, Oncomirs - microRNAs with a role in cancer. *Nat Rev Cancer* 6, 259-269 (2006).
 56. M. S. Kumar, J. Lu, K. L. Mercer, T. R. Golub, T. Jacks, Impaired microRNA processing enhances cellular transformation and tumorigenesis. *Nat Genet* 39, 673-677 (2007).
 57. Y. Karube et al., Reduced expression of *Dicer* associated with poor prognosis in lung cancer patients. *Cancer Sci* 96, 111-115 (2005).
 58. E. P. Murchison, J. F. Partridge, O. H. Tam, S. Cheloufi, G. J. Hannon, Characterization of *Dicer*-deficient murine embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102, 12135-12140 (2005).
 59. C. Kanellopoulou et al., *Dicer*-deficient mouse embryonic stem cells are defective in differentiation and centromeric silencing. *Genes Dev* 19, 489-501 (2005).
 60. Y. Wang, R. Medvid, C. Melton, R. Jaenisch, R. Blelloch, *DGCR8* is essential for microRNA biogenesis and silencing of embryonic stem cell self-renewal. *Nat Genet* 39, 380-385 (2007).
 61. R. Koesters et al., Human eukaryotic initiation factor *EIF2C1* gene: cDNA sequence, genomic organization, localization to chromosomal bands 1p34-p35, and expression. *Genomics* 61, 210-218 (1999).
 62. A. Aravin et al., A novel class of small RNAs bind to MILI protein in mouse testes. *Nature* 442, 203-207 (2006).
 63. H. Taubert et al., Expression of the stem cell self-renewal gene *Hiwi* and risk of tumour-related death in patients with soft-tissue sarcoma. *Oncogene* 26, 1098-1100 (2007).
 64. X. Liu et al., Expression of *hiwi* gene in human gastric cancer was associated with proliferation of cancer cells. *Int J Cancer* 118, 1922-1929 (2006).
 65. D. Qiao, A. M. Zeeman, W. Deng, L. H. Looijenga, H. Lin, Molecular characterization of *hiwi*, a human member of the *piwi* gene family whose overexpression is correlated to seminomas. *Oncogene* 21, 3988-3999 (2002).
 66. J. Kota et al., Therapeutic microRNA delivery suppresses tumorigenesis in a murine liver cancer model. *Cell* 137, 1005-1017 (2009).
 67. A. Cimmino et al., miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting *BCL2*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102, 13944-13949 (2005).
 68. S. M. Johnson et al., *RAS* is regulated by the *let-7* microRNA family. *Cell* 120, 635-647 (2005).
 69. C. Mayr, M. T. Hemann, D. P. Bartel, Disrupting the pairing between *let-7* and *Hmga2* enhances oncogenic transformation. *Science* 315, 1576-1579 (2007).
 70. Y. S. Lee, A. Dutta, The tumor suppressor microRNA *let-7* represses the *HMGA2* oncogene. *Genes Dev* 21, 1025-1030 (2007).
 71. V. B. Sampson et al., MicroRNA *let-7a* down-regulates *MYC* and reverts *MYC*-induced growth in Burkitt lymphoma cells. *Cancer Res* 67, 9762-9770 (2007).
 72. C. D. Johnson et al., The *let-7* microRNA represses cell proliferation pathways in human cells. *Cancer Res* 67, 7713-7722 (2007).
 73. P. P. Trang* & Medina* et al., Regression of murine lung tumors by the *let-7* microRNA. *Oncogene* 29, 1580-1587 (2010).
 74. G. T. Bommer et al., p53-mediated activation of miRNA34 candidate tumor-suppressor genes. *Curr Biol* 17, 1298-1307 (2007).
 75. C. Welch, Y. Chen, R. L. Stallings, MicroRNA-34a functions as a potential tumor suppressor by inducing apoptosis in neuroblastoma cells. *Oncogene* 26, 5017-5022 (2007).
 76. H. Tazawa, N. Tsuchiya, M. Izumiya, H. Nakagama, Tumor-suppressive miR-34a induces senescence-like growth arrest through modulation of the E2F pathway in human colon cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 15472-15477 (2007).
 77. L. He et al., A microRNA component of the p53 tumour suppressor network. *Nature* 447, 1130-1134 (2007).



78. K. Woods, J. M. Thomson, S. M. Hammond, Direct regulation of an oncogenic micro-RNA cluster by E2F transcription factors. *J Biol Chem* 282, 2130-2134 (2007).
79. K. A. O'Donnell, E. A. Wentzel, K. I. Zeller, C. V. Dang, J. T. Mendell, c-Myc-regulated microRNAs modulate E2F1 expression. *Nature* 435, 839-843 (2005).
80. Y. Sylvestre et al., An E2F/miR-20a autoregulatory feedback loop. *J Biol Chem* 282, 2135-2143 (2007).
81. F. Meng et al., MicroRNA-21 regulates expression of the PTEN tumor suppressor gene in human hepatocellular cancer. *Gastroenterology* 133, 647-658 (2007).
82. S. Zhu, M. L. Si, H. Wu, Y. Y. Mo, MicroRNA-21 targets the tumor suppressor gene tropomyosin 1 (TPM1). *J Biol Chem* 282, 14328-14336 (2007).
83. L. B. Frankel et al., Programmed Cell Death 4 (PDCD4) Is an Important Functional Target of the MicroRNA miR-21 in Breast Cancer Cells. *J Biol Chem* 283, 1026-1033 (2008).
84. I. A. Asangani et al., MicroRNA-21 (miR-21) post-transcriptionally downregulates tumor suppressor Pcd4 and stimulates invasion, intravasation and metastasis in colorectal cancer. *Oncogene*, (2007).
85. P. P. Medina, M. Nolde, F. J. Slack, OncomiR addiction in an *in vivo* model of microRNA-21-induced pre-B-cell lymphoma. *Nature* 467, 86-90 (2010).
86. M. Gironella et al., Tumor protein 53-induced nuclear protein 1 expression is repressed by miR-155, and its restoration inhibits pancreatic tumor development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 16170-16175 (2007).
87. H. Q. Peng et al., Mutations of the p53 gene do not occur in testis cancer. *Cancer Res* 53, 3574-3578 (1993).
88. F. Bullrich et al., Characterization of the 13q14 tumor suppressor locus in CLL: identification of ALT1, an alternative splice variant of the LEU2 gene. *Cancer Res* 61, 6640-6648 (2001).
89. G. A. Calin et al., Frequent deletions and down-regulation of microRNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99, 15524-15529 (2002).
90. G. A. Calin et al., A MicroRNA signature associated with prognosis and progression in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 353, 1793-1801 (2005).
91. J. Takamizawa et al., Reduced expression of the *let-7* microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival. *Cancer Res* 64, 3753-3756 (2004).
92. G. A. Calin et al., Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101, 2999-3004 (2004).
93. S. L. Yu et al., MicroRNA Signature Predicts Survival and Relapse in Lung Cancer. *Cancer Cell* 13, 48-57 (2008).
94. S. Shell et al., *let-7* expression defines two differentiation stages of cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 11400-11405 (2007).
95. V. Tarasov et al., Differential regulation of microRNAs by p53 revealed by massively parallel sequencing: miR-34a is a p53 target that induces apoptosis and G1-arrest. *Cell Cycle* 6, 1586-1593 (2007).
96. D. C. Corney, A. Flesken-Nikitin, A. K. Godwin, W. Wang, A. Y. Nikitin, MicroRNA-34b and MicroRNA-34c Are Targets of p53 and Cooperate in Control of Cell Proliferation and Adhesion-Independent Growth. *Cancer Res* 67, 8433-8438 (2007).
97. T. C. Chang et al., Transactivation of miR-34a by p53 broadly influences gene expression and promotes apoptosis. *Mol Cell* 26, 745-752 (2007).
98. A. Ota et al., Identification and characterization of a novel gene, C13orf25, as a target for 13q31-q32 amplification in malignant lymphoma. *Cancer Res* 64, 3087-3095 (2004).
99. L. He et al., A microRNA polycistron as a potential human oncogene. *Nature* 435, 828-833 (2005).
100. M. Dews et al., Augmentation of tumor angiogenesis by a Myc-activated microRNA cluster. *Nat Genet* 38, 1060-1065 (2006).
101. T. C. Chang et al., Widespread microRNA repression by Myc contributes to tumorigenesis. *Nat Genet* 40, 43-50 (2008).
102. P. M. Voorhoeve et al., A genetic screen implicates miRNA-372 and miRNA-373 as oncogenes in testicular germ cell tumors. *Adv Exp Med Biol* 604, 17-46 (2007).
103. M. L. Si et al., miR-21-mediated tumor growth. *Oncogene* 26, 2799-2803 (2007).
104. M. F. Corsten et al., MicroRNA-21 Knockdown Disrupts Glioma Growth *in vivo* and Displays Synergistic Cytotoxicity with Neural Precursor Cell Delivered S-TRAIL in Human Gliomas. *Cancer Res* 67, 8994-9000 (2007).
105. C. Roldo et al., MicroRNA expression abnormalities in pancreatic endocrine and acinar tumors are associated with distinctive pathologic features and clinical behavior. *J Clin Oncol* 24, 4677-4684 (2006).
106. M. V. Iorio et al., MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer. *Cancer Res* 65, 7065-7070 (2005).
107. J. A. Chan, A. M. Krichevsky, K. S. Kosik, MicroRNA-21 is an antiapoptotic factor in human glioblastoma cells. *Cancer Res* 65, 6029-6033 (2005).
108. A. J. Schetter et al., MicroRNA expression profiles associated with prognosis and therapeutic outcome in colon adenocarcinoma. *Jama* 299, 425-436 (2008).
109. W. Tam, D. Ben-Yehuda, W. S. Hayward, bic, a novel gene activated by proviral insertions in avian leukosis virus-induced lymphomas, is likely to function through its noncoding RNA. *Mol Cell Biol* 17, 1490-1502 (1997).
110. T. Zhang, K. Nie, W. Tam, BIC is processed efficiently to microRNA-155 in Burkitt lymphoma cells. *Leukemia*, (2008).
111. B. E. Clurman, W. S. Hayward, Multiple proto-oncogene activations



- in avian leukosis virus-induced lymphomas: evidence for stage-specific events. *Mol Cell Biol* 9, 2657-2664 (1989).
112. J. Kluiver et al., BIC and *miR-155* are highly expressed in Hodgkin, primary mediastinal and diffuse large B cell lymphomas. *J Pathol* 207, 243-249 (2005).
113. P. S. Eis et al., Accumulation of *miR-155* and BIC RNA in human B cell lymphomas. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102, 3627-3632 (2005).
114. S. Costinean et al., Pre-B cell proliferation and lymphoblastic leukemia/high-grade lymphoma in E(mu)-miR155 transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 7024-7029 (2006).
115. T. H. Thai et al., Regulation of the germinal center response by microRNA-155. *Science* 316, 604-608 (2007).
116. A. Rodriguez et al., Requirement of bic/microRNA-155 for normal immune function. *Science* 316, 608-611 (2007).
117. E. Vigorito et al., microRNA-155 Regulates the Generation of Immunoglobulin Class-Switched Plasma Cells. *Immunity* 27, 847-859 (2007).
118. E. Gottwein et al., A viral microRNA functions as an orthologue of cellular miR-155. *Nature* 450, 1096-1099 (2007).
119. C. G. Liu et al., An oligonucleotide microchip for genome-wide microRNA profiling in human and mouse tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101, 9740-9744 (2004).
120. N. Rosenfeld et al., MicroRNAs accurately identify cancer tissue origin. *Nat Biotechnol* 26, 462-469 (2008).
121. M. E. Gleave, B. P. Monia, Antisense therapy for cancer. *Nat Rev Cancer* 5, 468-479 (2005).
122. M. S. Kumar et al., Suppression of non-small cell lung tumor development by the *let-7* microRNA family. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 3903-3908 (2008).
123. A. Esquela-Kerscher et al., The *let-7* microRNA reduces tumor growth in mouse models of lung cancer. *Cell Cycle* 7, (2008).
124. F. Yu et al., *let-7* regulates self renewal and tumorigenicity of breast cancer cells. *Cell* 131, 1109-1123 (2007).
125. J. Krutzfeldt et al., Silencing of microRNAs *in vivo* with 'antagomirs'. *Nature* 438, 685-689 (2005).
126. J. Elmen et al., LNA-mediated microRNA silencing in non-human primates. *Nature* 452, 896-899 (2008).
127. R. E. Lanford et al., Therapeutic silencing of microRNA-122 in primates with chronic hepatitis C virus infection. *Science* 327, 198-201 (2010).
128. D. Grimm et al., Fatality in mice due to oversaturation of cellular microRNA/short hairpin RNA pathways. *Nature* 441, 537-541 (2006).

Si desea citar nuestro artículo:

ONCOmicroARNs y sus futuras aplicaciones farmacológicas

Pedro Medina Vico

An Real Acad Farm [Internet].

An. Real Acad. Farm. Vol. 88. nº 1 (2022) · pp 7-18

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2022.88.01.00>

LA RETINA, UNA VENTANA DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR EN LA DIABETES

RETINA, A WINDOW OF CEREBROVASCULAR DISEASE IN DIABETES

Sara Benedito Castellote

Departamento de Fisiología. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Plaza Ramón y Cajal s/n, 28040-Madrid.

corresponding author: sbenedi@ucm.es

REVISIÓN

Discurso de ingreso como AcadémicaCorrespondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia

RESUMEN

La enfermedad cerebrovascular es una de las complicaciones de la diabetes mellitus de larga duración. Mientras que la estructura y función de los grandes vasos cerebrales puede ser más fácilmente estudiada, la microcirculación cerebral es difícil de evaluar. Sin embargo, con una simple exploración de fondo de ojo con un oftalmoscopio se pueden visualizar las anomalías microvasculares que caracterizan a la retinopatía diabética, que es la complicación microvascular más frecuente de la diabetes. La similitud anatómica y funcional entre ambas circulaciones justifica la hipótesis de que las alteraciones en la reactividad vascular retiniana podrían considerarse un marcador temprano de disfunción microvascular cerebral en la diabetes.

El factor iniciador de las angiopatías diabéticas es la disfunción endotelial. La disfunción endotelial se traduce en una reducida biodisponibilidad de óxido nítrico (NO), como consecuencia de una disminución en su síntesis o por el incremento en la producción de radicales libres de oxígeno, secuestradores de NO. La diabetes también estimula la producción de factores contráctiles derivados de endotelio. Los aniones superóxido y los radicales hidroxilos producen un efecto contráctil, así como la endotelina y ciertos derivados de la ciclooxigenasa (COX). La activación de la COX está relacionada con un elevado nivel de estrés oxidativo. El estrés oxidativo colabora con la respuesta inflamatoria determinando la disfunción vascular diabética. Estas afirmaciones han sido comprobadas tanto en arterias cerebrales como retinianas, fundamentalmente a través de estudios de reactividad vascular in vitro, sugiriendo que la diabetes induce un profundo cambio en los mecanismos de regulación microvascular. La asociación entre el grado de perfusión retiniana, las lesiones cerebrales y la alteración de la función cognitiva, indican un cierto paralelismo en el grado de afectación de ambas circulaciones. Además, estudios prospectivos concluyen que la retinopatía diabética predice la enfermedad cerebrovascular isquémica independientemente de otros factores de riesgo, avalando la importancia de la enfermedad cerebral microvascular en los diabéticos.

Es necesario seguir investigando las alteraciones vasculares para comprender la fisiopatología subyacente de las retinopatías y de las enfermedades cerebrovasculares en la diabetes. En un futuro cercano el uso de métodos completamente automatizados de detección de signos de retinopatía no sólo facilitará la evaluación eficiente de los cambios vasculares en la retina, sino que también colaborará en la reducción de la morbilidad y mortalidad vascular cerebral.

ABSTRACT

Cerebrovascular disease is one of the complications of long-term diabetes mellitus. While the structure and function of the great cerebral vessels may be more easily studied, the cerebral microcirculation is difficult to assess. However, a simple eye fundus examination with an ophthalmoscope enables to visualize the microvascular abnormalities that characterize diabetic retinopathy, which is the most common microvascular complication of diabetes. The anatomical and functional similarity between retinal and cerebral microcirculation supports the hypothesis that alterations in retinal vascular reactivity could be considered as an early marker of cerebral microvascular dysfunction in diabetes.

The initiating factor of diabetic angiopathies is endothelial dysfunction. Endothelial dysfunction results in a reduced bioavailability of nitric oxide (NO), as a consequence of decreased NO synthesis and/or increased production of free oxygen radicals that are NO scavengers. Diabetes also stimulates the production of endothelial-derived contractile factors such as superoxide anions and hydroxyl radicals, endothelin and certain cyclooxygenase (COX) derivatives. COX activation is related to a high level of oxidative stress. Oxidative stress participates in the inflammatory response involved in the diabetic vascular dysfunction. These pathogenic mechanisms have been shown in both cerebral and retinal arteries, mainly through in vitro vascular reactivity studies, suggesting that diabetes induces a profound change in microvascular regulatory mechanisms. The association between the degree of retinal perfusion, brain injuries and altered cognitive function indicates a certain parallelism in the degree of impairment of both retinal and brain circulations. In addition, prospective studies conclude that diabetic retinopathy predicts ischemic cerebrovascular disease independently of other risk factors, supporting the importance of cerebral microvascular disease in diabetics.

Further research on the vascular abnormalities is needed to understand the pathogenic mechanisms underlying retinopathies and cerebrovascular disease in diabetes. In the near future, the use of fully automated methods to detect signs of retinopathy will not only facilitate the efficient evaluation of vascular changes in the retina but will also help to reduce cerebral vascular morbidity and mortality.

Palabras Clave:

retinopatía diabética
enfermedad microvascular cerebral
disfunción endotelial
estrés oxidativo

Keywords:

Diabetic retinopathy
cerebral small vessel disease
endothelial dysfunction
oxidative stress



1. LA DIABETES MELLITUS COMO ENFERMEDAD VASCULAR

El término diabetes mellitus, según la O.M.S. describe una enfermedad metabólica de etiología múltiple caracterizada por hiperglucemia crónica y la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas, consecuencia de defectos en la secreción de insulina, en su acción o en ambas (1). Es la enfermedad metabólica grave más frecuente en los seres humanos.

Existen diferentes tipos de diabetes: la diabetes mellitus tipo 1 en la que se observa un déficit absoluto en la secreción de insulina, por destrucción autoinmune de las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas y que afecta principalmente a niños y jóvenes.

La causa de la diabetes mellitus tipo 2 es una combinación de la resistencia a la acción de la insulina y una inadecuada respuesta compensadora. Esta forma afecta especialmente a los adultos y ancianos. Guarda una estrecha relación con factores como la obesidad y un estilo de vida sedentario, que junto con el envejecimiento se consideran como los principales responsables del aumento constante de la diabetes mellitus tipo 2. Es el tipo de diabetes más común, el 90% de los individuos diagnosticados de diabetes presentan este tipo de diabetes.

En cuanto a la diabetes gestacional, se diagnostica por primera vez durante la gestación y suele desaparecer tras el parto. Sin embargo, las pacientes que la sufren presentan una mayor predisposición a desarrollar diabetes mellitus tipo 2 conforme envejecen, al igual que los bebés nacidos en este entorno.

Aunque la diabetes puede manifestarse con una serie de complicaciones agudas como la cetoacidosis diabética, el síndrome hiperglucémico hiperosmolar y la hipoglucemia grave, nos vamos a referir únicamente a las llamadas complicaciones tardías o crónicas. En una diabetes de larga evolución, sobre todo si no está bien controlada, es habitual el desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares, es decir, micro y macroangiopatías, así como lesiones directas del sistema nervioso periférico. Las manifestaciones clínicas de las microangiopatías se deben a la afectación preferente de las microcirculaciones de determinados tejidos, dando lugar a la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía diabéticas. Las manifestaciones de las macroangiopatías son las debidas principalmente al desarrollo de placas de ateroma expresándose, dependiendo de la localización de la placa, como una enfermedad arterial periférica, una cardiopatía coronaria o una enfermedad cerebrovascular.

Los mecanismos subyacentes que justifican estas complicaciones tardías son puestos en marcha por la hiperglucemia y los factores genéticos y entre ellos se encuentran (2):

a) La alteración de la vía de los polioles

Que además de ser responsable de la catarata diabética por el efecto osmótico del sorbitol, también es culpable de la al-

teración funcional de la proteína cinasa C, lo que deriva en múltiples consecuencias, desde la alteración de la bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ asa, la resistencia a la insulina, la liberación de citocinas inflamatorias, además de las alteraciones vasculares por aumento en la proliferación, contractilidad y permeabilidad de las células vasculares. Todo ello es importante porque justifica la alteración de la función celular y de la conducción nerviosa.

b) Alteraciones hemorreológicas

En la diabetes mellitus aumenta la viscosidad plasmática y la agregación plaquetaria, por lo que se produce un estado de hipercoagulabilidad que facilita el desarrollo de macroangiopatías.

c) La glicación no enzimática de proteínas

Las macroangiopatías también son la consecuencia de la glicación no enzimática de proteínas. Se glican muchos tipos de proteínas, entre ellas, las lipoproteínas de baja densidad (LDL), que al ser glicadas, modificadas, se pone en marcha un mecanismo anómalo de captación por parte de los macrófagos transformándose en células espumosas que constituyen la primera etapa en el proceso aterogénico de formación de placas de ateroma.

La glicación de la hemoglobina hace que esta molécula aumente su afinidad por el oxígeno, lo que unido a la respuesta alterada del 2-3 difosfoglicerato conduce a una hipoxia por dificultad de la hemoglobina para ceder el oxígeno. La alteración del colágeno tipo IV y otras proteínas de matriz extracelular ocasionan el característico engrosamiento de las membranas basales.

d) El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor transformante beta (TGF- β).

El papel patogénico del VEGF y del TGF- β se basa en que son responsables de la formación de nuevos vasos, es decir, son moléculas con propiedades angiogénicas que se ponen de manifiesto especialmente en la nefropatía y retinopatía diabéticas.

Por todo ello, es fácil entender por qué muchos autores consideran a la diabetes mellitus como una verdadera enfermedad vascular. Pero antes de hablar de enfermedad, de la disfunción de los vasos sanguíneos, veamos cómo se lleva a cabo la regulación del tono vascular en condiciones fisiológicas.

2. REGULACIÓN DEL TONO VASCULAR

Existen tres tipos de mecanismos de regulación del diámetro vascular; los humorales, los nerviosos y los locales (Fig. 1). Entre los mecanismos locales se encuentran los endoteliales. El endotelio forma parte de la capa más interna de los vasos sanguíneos y va a actuar como una interfase entre la sangre y la pared vascular. Cuando el endotelio se encuentra sano es un órgano paracrino,

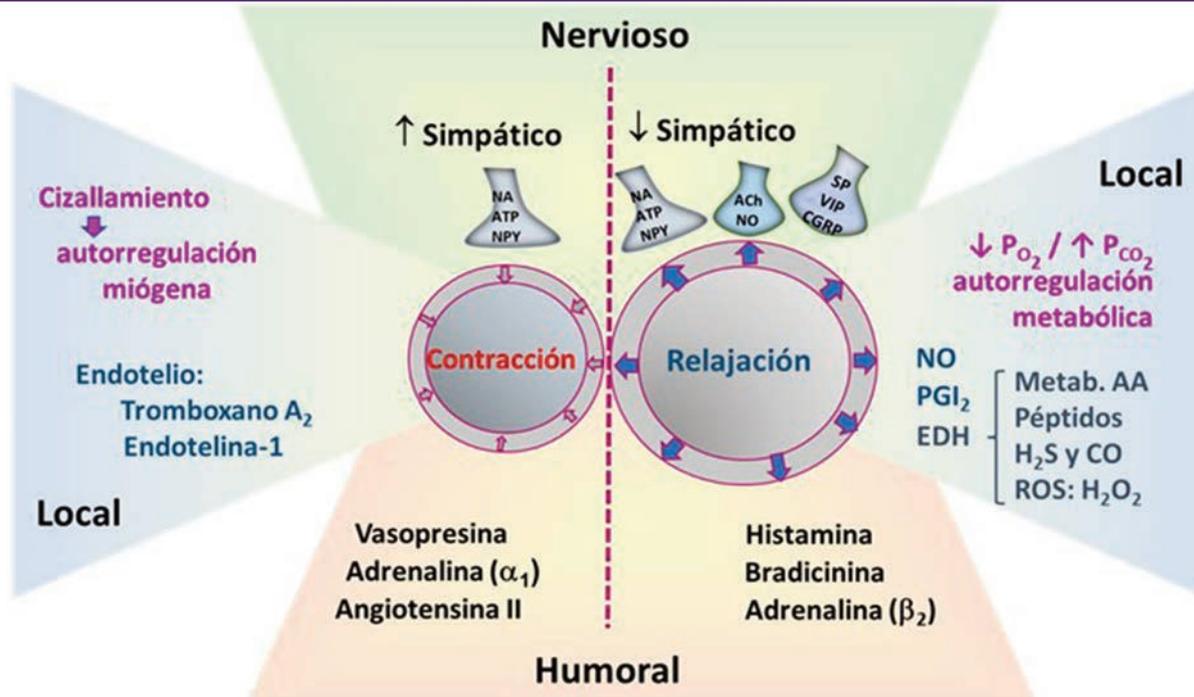


Figura 1. Regulación local, humoral y nerviosa del tono vascular en condiciones fisiológicas.

autocrino y endocrino, que juega un papel clave en la homeostasis secretando moléculas vasoconstrictoras, con acciones proliferativas y proagregantes como el tromboxano A₂ (TXA₂) y la endotelina (ET-1), pero sobre todo en condiciones fisiológicas, secreta moléculas vasodilatadoras, anticoagulantes y antiinflamatorios como el óxido nítrico (NO) y la prostaciclina (PGI₂). Además, el endotelio también es capaz de liberar factores que hiperpolarizan el músculo liso vascular activando canales de K⁺ para producir una vasodilatación, como es el caso de algunos metabolitos del ácido araquidónico, algunos péptidos, gases como el H₂S y el CO, y también especies reactivas de oxígeno (ROS) como el H₂O₂. Actualmente se utiliza un término que indica un concepto más amplio, el de "hiperpolarización derivada del endotelio" (EDH) porque se ha demostrado que este tipo de respuesta puede iniciarse también con la hiperpolarización de las células endoteliales que posteriormente se propaga al músculo liso vascular (MLV) (3).

Además existen mecanismos locales de autorregulación que ajustan el diámetro vascular con independencia de los mecanismos neurohumorales. La autorregulación puede ser miogénica, activada por señales físicas como el cizallamiento de la pared vascular o puede ser metabólica, que se pone en marcha a partir de señales químicas, como la presión parcial de oxígeno y de dióxido de carbono. Estos mecanismos de autorregulación son fundamentales en algunos lechos vasculares, entre ellos precisamente, el cerebral y el retiniano, que posteriormente describiremos con más de detalle. En cuanto a los mecanismos humorales, existen moléculas que

son transportadas por la sangre y producen vasoconstricción como es el caso de la vasopresina, la angiotensina II o la adrenalina al actuar sobre los receptores α₁-adrenérgicos, o vasodilatación, como también la adrenalina, pero en este caso actuando a través de receptores β₂-adrenérgicos, la histamina o la bradicinina.

En cuanto a los mecanismos de origen nervioso, la inervación simpática perivascular, no es la única, pero sí la principal protagonista del control neurógeno, cuya activación se traduce en una vasoconstricción y la vasodilatación se desarrolla por inhibición de la actividad simpática.

3. DISFUNCIÓN VASCULAR DIABÉTICA

El factor iniciador de las angiopatías diabéticas es la disfunción endotelial. La disfunción endotelial consiste en una reducida biodisponibilidad de NO, regulador vasodilatador esencial en condiciones fisiológicas, como consecuencia de una disminución en la síntesis de NO, demostrada tanto en las células endoteliales retinianas como cerebrales, por diferentes motivos: bien por una reducida expresión proteica de su enzima de síntesis endotelial, la NOSe, por una disminución del cofactor esencial tetrahidrobiopterina (BH₄) o del sustrato L-arginina al estar incrementada la actividad de la arginasa, o bien por unos elevados niveles del inhibidor endógeno de la NOSe, la dimetilarginina asimétrica ADMA. Pero también el incremento en la producción de radicales libres de oxígeno, secuestradores de NO, puede desencadenar una reducida biodisponibilidad de NO. Cuando las respuestas mediadas por NO se



ven alteradas es habitual que se pongan en marcha mecanismos compensadores por parte de la pared vascular y se incremente la liberación de otros vasodilatadores como la PGI_2 y/o se active la EDH (4).

La diabetes también estimula la producción de factores contráctiles derivados de endotelio (EDCF), como los derivados de la ciclooxigenasa (COX): el tromboxano A_2 y diversas prostaglandinas activando los receptores TP en el músculo liso vascular (4). La producción incrementada de estos factores está relacionada con un elevado nivel de estrés oxidativo, ya que se ha demostrado que las especies reactivas de oxígeno regulan al alza la expresión de COX en las células endoteliales, mientras que, a su vez, la COX es una de las fuentes más importantes de radicales libres de oxígeno, estableciéndose un círculo vicioso. Los propios aniones superóxido y los radicales hidroxilos producen un efecto contráctil. Además, trabajando junto con estos factores se encuentra la endotelina, que no sólo es una molécula vasoconstrictora por sí misma, sino que también potencia el efecto vasoconstrictor de otras moléculas y cuya liberación se encuentra incrementada en la diabetes (4).

Los radicales libres son moléculas altamente reactivas que pueden reaccionar con macromoléculas orgánicas conduciendo al daño celular. Dentro de los radicales libres, nos encontramos con las especies reactivas de oxígeno (ROS) que son el radical hidroxilo (OH^\cdot), el anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), y con las especies reactivas de nitrógeno, entre las que destaca el NO. Las especies reactivas de oxígeno pueden interactuar con el NO formando peroxinitrito.

Las principales fuentes de generación de ROS en la pared vascular son:

La mitocondria, las NADPH oxidasas, la xantín oxidasa, la NOS desacoplada (en situaciones de estrés oxidativo se oxida la tetrahidrobiopterina, se desacopla la enzima y genera $O_2^{\cdot-}$ en vez de NO).

En cuanto a los sistemas antioxidantes, la SOD, la catalasa, o enzimas reductoras como la glutatión peroxidasa, eliminan el H_2O_2 .

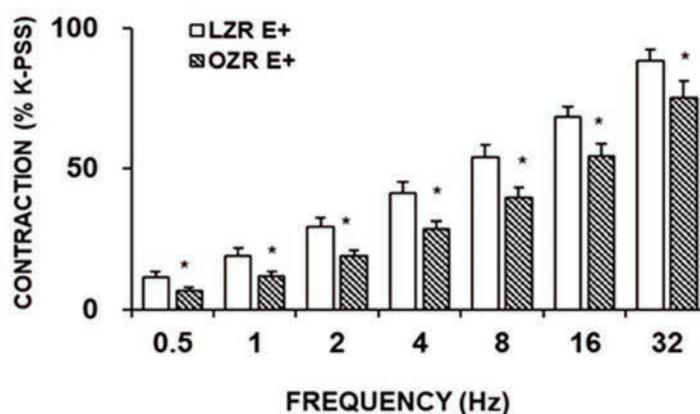
El estrés oxidativo se va a producir cuando se generan más radicales libres y/o cuando se reducen las defensas anti-oxidantes, resultado del colapso mitocondrial, situación que se produce en la diabetes.

Además, en la diabetes aumentan los niveles de citoquinas y de otros mediadores inflamatorios, como el $TNF\alpha$ y la interleucina 6, y la expresión de moléculas de adhesión entre leucocitos y células endoteliales, como las ICAM-1 o las selectinas E. Por todo ello, se piensa que el estrés oxidativo va a colaborar con la respuesta inflamatoria determinando la disfunción vascular diabética.

En el síndrome metabólico, situación en muchos casos previa a la diabetes y en la que existe una resistencia a la insulina, se producen ya efectos deletéreos sobre la función vascular, como hemos demostrado en los últimos años en diferentes lechos vasculares de un modelo experimental de ratas Zucker obesas con síndrome metabólico (5-13). En estas ratas, que constituyen el modelo animal mejor conocido de obesidad genética, se ha inducido la mutación del gen que codifica el receptor de leptina, afectándose la capacidad de la leptina para suprimir la ingesta de alimentos. En el momento del sacrificio, a las 17-18 semanas de edad, estas ratas Zucker además de obesas son ligeramente hiperglucémicas, hiperinsulinémicas y dislipidémicas.

Como ejemplo de afectación vascular en una situación de prediabetes, me gustaría mostrarles algunos resultados obtenidos en nuestro laboratorio en la arteria femoral de ratas Zucker obesas, segmento que seleccionamos por ser la localización más común de la enfermedad arterial periférica, una de las complicaciones macrovasculares de la diabetes (14).

a)



b)

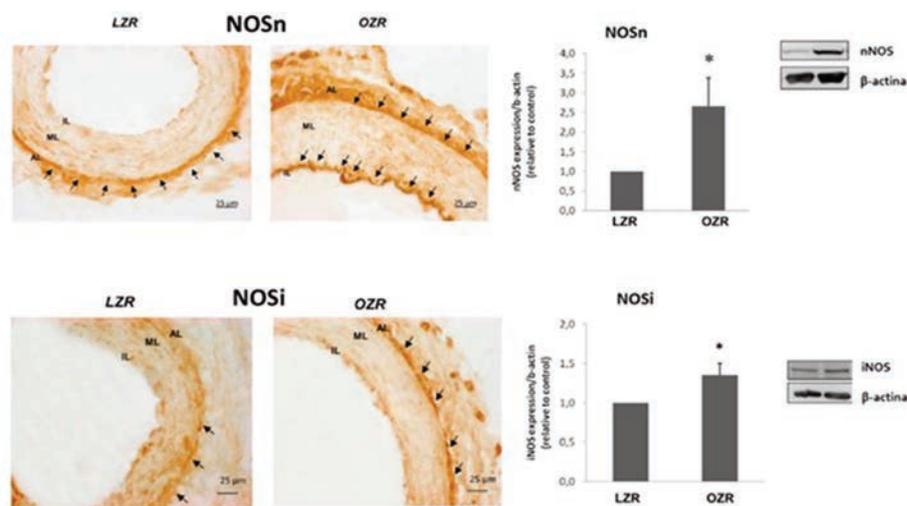


Figura 2. a) Vasoconstricción neurogénica provocada por EFS en segmentos de arteria femoral con endotelio (E+) de LZR y OZR. * $p < 0.05$. b) Imágenes representativas de secciones transversales de la arteria femoral mostrando la inmunorreactividad para NOSn y NOSi, e inmunoblot con la expresión proteica de dichas enzimas de síntesis.

Los estudios funcionales de reactividad vascular se realizaron montando los segmentos de arteria femoral como anillos, de aproximadamente 400 μm de diámetro interno, en miógrafos microvasculares. Los resultados de dichos estudios funcionales nos permitieron demostrar que las respuestas inducidas por estimulación eléctrica sobre el tono basal de las preparaciones, es decir, la vasoconstricción neurogénica de la arteria femoral, era menor en las ratas prediabéticas (OZR) que en las ratas controles (LZR) (Fig. 2a).

Para conocer cuál era la razón de esta reducida respuesta neurogénica, procedimos a analizar la implicación de los principales mecanismos de regulación endotelial. El hecho de que un inhibidor de la síntesis de NO mostrara su efecto en segmentos con el endotelio intacto y no en aquéllos en los que se había eliminado el endotelio, demuestra la participación del NO de origen endotelial en la contracción neurogénica observada en las ratas controles. Sin embargo, en las ratas prediabéticas, este tratamiento mostraba también efecto en arterias en las que se había eliminado el endotelio, lo que sugería que se habían activado fuentes adicionales de NO. Los estudios de inmunohistoquímica y de expresión proteica de otras enzimas de síntesis de NO, nos permitió desvelar una mayor presencia y expresión tanto de la isoforma neural como de la inducible en estas condiciones de prediabetes (Fig. 2b).

Asimismo, pudimos demostrar, con un inhibidor específico de la COX-2, la implicación de prostanoideos vasoconstrictores en la respuesta observada en las ratas prediabéticas. Este resultado funcional fue corroborado con los obtenidos a partir de técnicas inmunohistoquímicas y de Western blott, que desvelaron una localización

adicional en la adventicia y unos mayores niveles proteicos de la COX-2 en OZR. La puesta en marcha del estrés oxidativo pudo comprobarse en las ratas prediabéticas al incubar las preparaciones con la molécula antioxidante, la enzima superóxido dismutasa.

El conjunto de estos resultados nos permitió sugerir que el organismo se defiende ante una situación de mayor generación de radicales libres tanto por disfunción de la NOS endotelial como por sobreexpresión de la COX-2, activando como mecanismo de compensación, otras enzimas de síntesis de NO, la NOS neural y la NOS inducible (14). Se piensa que este tipo de mecanismos compensadores son los responsables del amplio período asintomático de la diabetes mellitus y justifica que uno de cada dos diabéticos no sea diagnosticado en fases iniciales.

4. RETINOPATÍA DIABÉTICA

La diabetes afecta a la circulación de la retina dando lugar a la retinopatía diabética que es la complicación microvascular más frecuente de la diabetes mellitus.

Además, según la Fundación para la Diabetes, es la causa más frecuente de ceguera en la población en edad laboral activa en los países desarrollados, siendo los varones más propensos a sufrir retinopatía diabética que las mujeres. Su incidencia aumenta con la duración de la enfermedad, de modo que, al cabo de 20 años de evolución, prácticamente la totalidad de los diabéticos tipo 1 y el 60% de los diabéticos tipo 2 presentan algún grado de retinopatía (15).

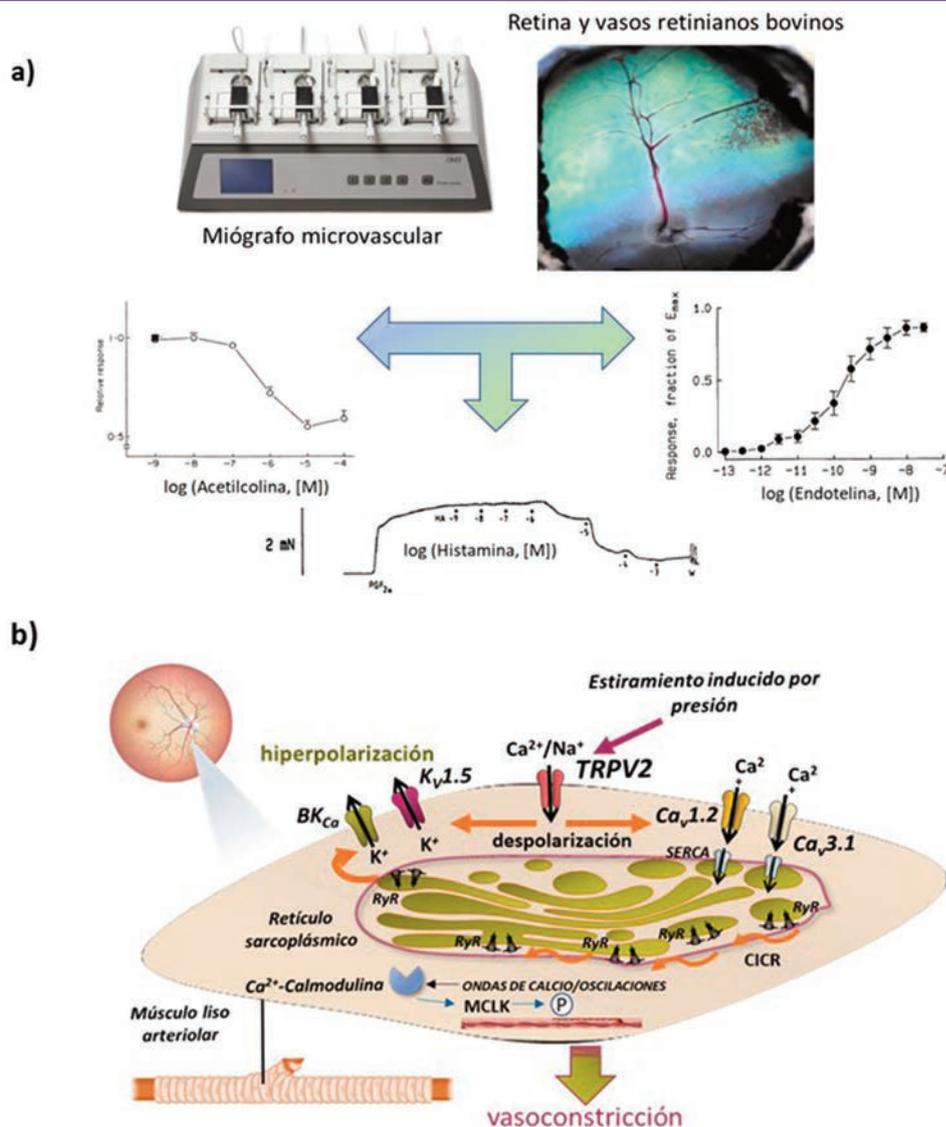


Figura 3. a) Ejemplos representativos del efecto *in vitro* de distintos moduladores endoteliales y locales/humorales en arterias de la retina de bóvidos. b) Autorregulación miogénica en arteriolas de la retina. Modificado de Barabas y col. (24).

4.1. Regulación fisiológica del tono vascular retiniano

La retina es una membrana fotosensible cuya misión es transformar la luz en un estímulo nervioso que hace posible la visión. Está constituida por diez capas, de las cuales nueve forman la retina neurosensorial y la décima es el epitelio pigmentario. Los fotorreceptores son capaces de responder al estímulo lumínico, iniciándose una cascada de señales nerviosas que finalmente abandona el globo ocular a través de los axones de las células ganglionares que constituyen el nervio óptico y se dirige hacia la corteza visual para su integración.

Todo este proceso de conversión en la retina requiere energía y presenta un elevado consumo de oxígeno, de hecho, es el más elevado del organismo, siendo incluso superior al del cerebro. Sin embargo, una red vascular excesivamente rica en el lado interno de la retina interferiría con la transmisión de la luz a través de la misma hasta actuar en los fotorreceptores.

Este conflicto se resuelve anatómicamente, con dos suministros de sangre que nutren la retina: la circulación retiniana y la coroidea. La circulación coroidea irriga la parte externa de la retina, mientras que los vasos retinianos, irrigan las capas más internas.

El flujo sanguíneo coroideo está regulado principalmente por la inervación autonómica, mientras que los vasos retinianos carecen de inervación adrenérgica y colinérgica y están regulados fundamentalmente por factores locales liberados por células vecinas o por el endotelio y por mecanismos de autorregulación.

Durante las últimas décadas, se han realizado grandes esfuerzos para dilucidar los mecanismos de regulación del flujo sanguíneo de la retina, bajo el convencimiento de que es esencial conocer la hemodinámica retiniana para comprender las retinopatías, incluida la diabética.



En este sentido puede contribuir con las investigaciones realizadas en la Universidad de Aarhus en Dinamarca, formando parte del grupo del profesor Niels Nyborg, experto en la fisiología de las arterias de resistencia. Estudiamos las pequeñas arterias de la circulación coronaria, cerebral y retiniana (16-23). Concretamente, gracias al estudio de las pequeñas arterias de la retina se demostró por primera vez la capacidad de estas pequeñas arterias para liberar factores endoteliales, tanto relajantes como contráctiles, responsables de la regulación del tono vascular retiniano. Para ello trabajamos con arterias retinianas de bóvidos de un diámetro normalizado de aproximadamente 200 μm y cuya reactividad estudiamos en miógrafos microvasculares.

Y así pudimos comprobar que el endotelio de estas arterias se activaba al unirse la acetilcolina a su receptor muscarínico (Fig. 3a) liberando un factor relajante endotelial que no era un prostanoide, puesto que la indometacina carecía de efecto, y que dependía del GMPc, como indicaba el efecto bloqueante del azul de metileno, por lo que sugerimos que posiblemente era el NO. Sólo era una sugerencia porque entonces no existían herramientas específicas para identificar al NO, como los actuales inhibidores de las NOS (19).

Como ya hemos mencionado, el endotelio también es capaz de regular el tono vascular a través de la liberación de factores contráctiles, como la endotelina, péptido que en las arterias de la retina demostró un potente efecto vasoconstrictor (Fig. 3a) que dependía prácticamente en su totalidad de la entrada de calcio extracelular a través de la apertura de los canales de calcio dependientes de voltaje, como nos demuestra un bloqueante de estos canales, la nifedipina (20).

Por otro lado, un mediador inflamatorio como la histamina, producía una importante vasodilatación (Fig. 3a) que requería la activación tanto de los receptores de histamina H_1 como de los H_2 , lo que concluimos tras incubar las arterias con los antagonistas específicos H_1 y H_2 . Este efecto resultó ser dependiente de la presencia de un endotelio intacto, concretamente de la PGI_2 endotelial y de otro factor relajante derivado del endotelio, probablemente del NO, en virtud de los resultados obtenidos con indometacina y azul de metileno. Por tanto, sería lógico pensar que la histamina puede jugar un papel significativo en la inflamación de la retina y colaborar en la alteración de la barrera hematorretiniana (21).

El flujo sanguíneo de la retina no sólo se modula gracias a estos y otros mediadores locales y humorales (22,23), también lo hace a través de mecanismos de autorregulación, como el miogénico, cuyo objetivo es ajustar el diámetro de las arteriolas para mantener constante el flujo sanguíneo, aunque se produzcan cambios en la presión arterial, siempre dentro de unos márgenes fisiológicos.

Como podemos observar en el esquema de la Fig. 3b, el estiramiento del músculo liso de la pared vascular, provocado por el incremento de presión, activa al canal mecanosensible TRPV2, lo que permite la entrada de cationes y la despolarización de la célula, despolarización que abre los canales de calcio operados por voltaje, proporcionando la entrada de calcio para rellenar los depósitos del retículo sarcoplásmico. Los altos niveles de calcio en el retículo sarcoplásmico estimulan la liberación de discretas "chispas" de calcio a través de los receptores de rianodina, lo que se conoce como "liberación de calcio inducida por calcio" generando una onda de calcio que inicia la contracción celular, la vasoconstricción. Al mismo tiempo, se desarrolla un mecanismo de retroalimentación negativa para limitar la extensión del tono miogénico alcanzado, a través de la hiperpolarización por activación de canales de potasio K_v y BK_{Ca} (24) (Fig. 3b).

Existe otro tipo de mecanismo autorregulador, el metabólico, que acopla el flujo sanguíneo a la demanda de O_2 . Cuando aumenta la demanda de O_2 , porque aumenta la actividad del tejido, por ejemplo, por la incidencia de luz parpadeante en la retina, se producen metabolitos vasodilatadores, como la adenosina. La adenosina procede de la hidrólisis del ATP e induce la vasodilatación al unirse a los receptores A_1 y A_2 actuando directamente sobre las células de músculo liso o a través de las células endoteliales por liberación de NO en condiciones de hipoxia (25, 26).

Similares mecanismos de autorregulación son llevados a cabo por la circulación cerebral. De hecho, tanto en el cerebro como en la retina, existen las llamadas "unidades neurovasculares" que están constituidas por neuronas, vasos sanguíneos y células gliales, que en la retina serían las células de Müller y en el cerebro los astrocitos. El funcionamiento coordinado de estas estructuras persigue acoplar el flujo sanguíneo a la actividad del tejido, fenómeno conocido como acoplamiento neurovascular, que complementa el control metabólico y describe la respuesta de la hiperemia funcional (27).

En cuanto a los mecanismos que producen el acoplamiento neurovascular en la retina, se ha demostrado, por ejemplo, que el ATP liberado por las neuronas activa la síntesis de derivados del ácido araquidónico en las células de Müller; estos metabolitos pueden ser vasodilatadores, como el ácido epoxieicosatrienoico (EET) y la PGE_2 o vasoconstrictores como el 20-HETE (27).

Se han analizado los mecanismos activados por el glutamato como parte del acoplamiento neurovascular en el cerebro. El glutamato liberado por las neuronas actúa sobre los receptores NMDA de otras neuronas poniéndose en marcha dos vías, una consigue la liberación de NO y otra la de prostanoide vasodilatadores. Pero el glutamato puede activar también a sus receptores metabotrópicos en los astrocitos, consiguiendo liberar tanto moléculas vasodilatadoras como vasoconstrictoras (27).

4.2. Fisiopatología de la retinopatía diabética

Son escasos los estudios de reactividad *in vitro* de arterias aisladas de la retina en modelos animales diabéticos. Entre ellos, se encuentra una reciente investigación en arteriolas de la retina de cerdos diabéticos, en la que Hein y col. (28) han demostrado que, tras sólo dos semanas de hiperglucemia, se altera el componente endotelial de la vasodilatación inducida por histamina, concretamente el componente mediado por NO, mientras que el componente mediado por activación de la COX permanece intacto. El restablecimiento de la vasodilatación observado al inhibir la arginasa en los cerdos diabéticos indica claramente que es el NO la pieza clave de la disfunción endotelial retiniana.

En la Figura 4a podemos observar de forma esquemática cómo la diabetes va afectando progresivamente a los vasos de la retina (29). La hiperglucemia es la fuerza conductora de todos los daños retinianos y como ya hemos mencionado, pueden ser efectos muy tempranos; en cuestión de horas o días se producen los primeros cambios bioquímicos caracterizados por un incremento en la

generación de ROS y la activación de los mecanismos de defensa antioxidantes. Con el paso de semanas o meses, aparecen cambios funcionales como la alteración en la regulación del flujo sanguíneo, el incremento de la permeabilidad de la barrera hematorretiniana, e incluso los primeros defectos visuales, como la disminución en la discriminación del color. Estos cambios funcionales frecuentemente preceden meses o años a los primeros cambios anatómicos, entre los que se encuentran diferentes anomalías microvasculares intrarretinianas, que con el curso del tiempo conducen al desarrollo de las formas más avanzadas de retinopatía y edema macular que pueden comprometer la visión del individuo.

Mediante una simple exploración de fondo de ojo con un oftalmoscopio se pueden visualizar las anomalías microvasculares que caracterizan a la retinopatía diabética, de ahí el particular interés que presenta desde un punto de vista clínico, la circulación de la retina. Esas lesiones, de menor a mayor gravedad son: los microaneurismas, las microhemorragias tanto en llama como puntiformes, los exudados duros, las manchas algodonosas y el

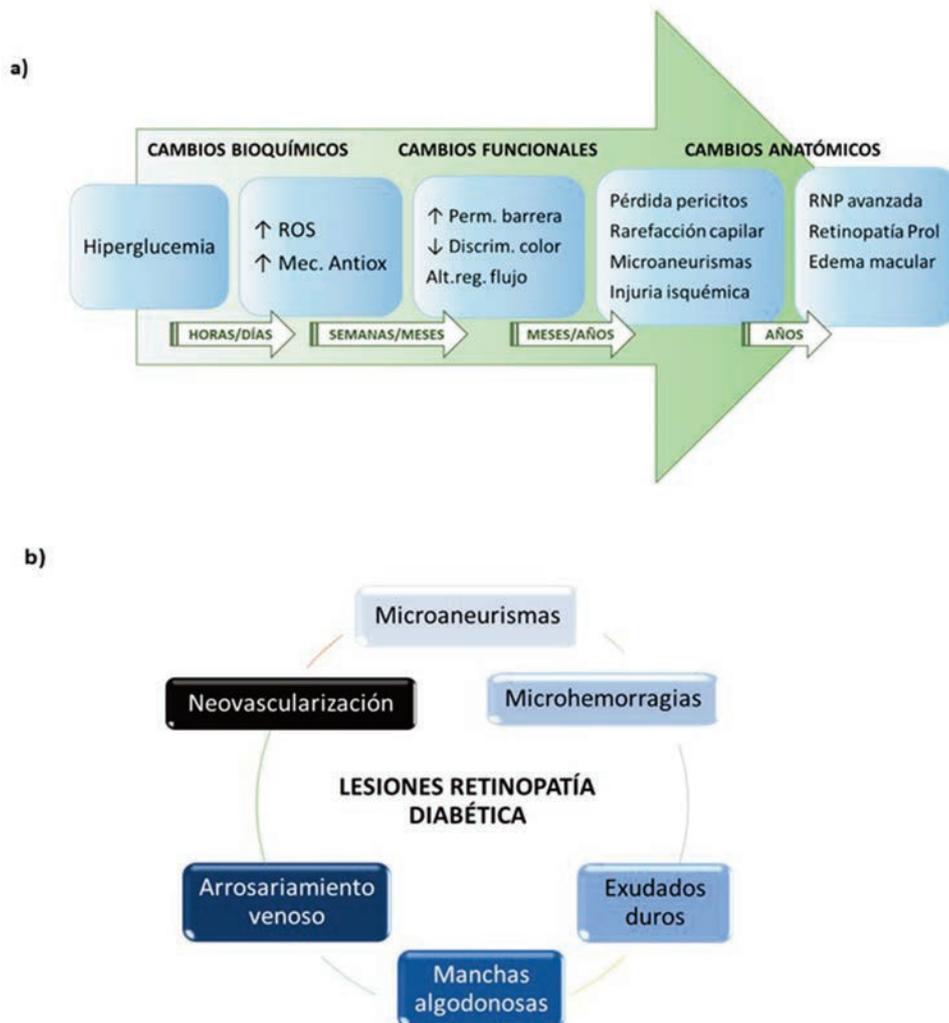


Figura 4. a) Evolución temporal de las lesiones microvasculares diabéticas en la retina. Modificado de Horton y Barrett (29). b) Lesiones intravasculares retinianas que caracterizan a la retinopatía diabética.



arrosamiento venoso, indicando el desarrollo de retinopatía no proliferativa que progresivamente pasa de leve, a moderada y a grave; en el caso de que sea una retinopatía proliferativa, ésta se caracteriza por la aparición adicional de nuevos vasos sanguíneos, acompañados de hemorragia vítrea y edema (Figura 4b). Los casos más graves pueden evolucionar hacia una pérdida total de la visión.

5. LA CIRCULACIÓN DE LA RETINA COMO MARCADOR DE ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR EN LA DIABETES

La similitud anatómica y funcional existente entre la circulación retiniana y la circulación cerebral ha conducido a considerar que las alteraciones vasculares retinianas pueden tener un valor pronóstico, es decir, servir como marcadores de enfermedad cerebrovascular (30).

La retina y el cerebro comparten un suministro de sangre común a través de la arteria carótida interna. La retina y el cerebro presentan una elevada actividad metabólica, de ahí la riqueza en mitocondrias y su elevado consumo de oxígeno. Si a ello le sumamos la escasa capacidad de almacenamiento de energía por parte de estos tejidos, se entiende que estas circulaciones necesariamente presenten robustos procesos de regulación del flujo sanguíneo, como los que hemos descrito anteriormente. Otro punto en común es que sus capilares forman parte de barreras fisiológicas, la barrera hematoencefálica y la barrera hematorretiniana, que presentan como función esencial regular la composición del medio extracelular del sistema nervioso central y de la retina, respectivamente. Entre estas barreras también existen puntos en común, como el que las células endoteliales de ambas circulaciones estén unidas por los mismos tipos de conexiones intercelulares o que el movimiento de moléculas a través de dichas barreras dependa de transportadores similares. Para mantener las propiedades de barrera son imprescindibles los pericitos de los capilares y las células gliales, astrocitos en cerebro y células de Müller en retina, que establecen relaciones con las neuronas vecinas y los vasos sanguíneos constituyendo las unidades neurovasculares que ya hemos mencionado (30).

En los diabéticos no sólo existe un mayor riesgo de desarrollar enfermedad cerebrovascular (ECV), sino que además su progresión es más severa, la recuperación es más lenta y presentan una mayor mortalidad (31).

La ECV puede ser isquémica o hemorrágica. La isquémica puede cursar como una isquemia cerebral transitoria, cuando se resuelven todos los signos y síntomas neurológicos en 24 h, o como un infarto cerebral, y dentro de esta posibilidad, la incidencia en los diabéticos de los infartos lacunares es mayor que la de los no lacunares, lo que sugiere la importancia de la afectación microvascular.

La ECV hemorrágica, es mucho menos frecuente, y cuando aparece está relacionada con el desarrollo de hipertensión arterial. En los diabéticos está incrementado el riesgo de desarrollar demencia, no sólo de demencia vascular sino también de enfermedad de Alzheimer. Algunos autores se refieren a esta relación, entre diabetes y deterioro cognitivo, como "diabetes tipo 3".

En un ensayo multicéntrico realizado entre diversos hospitales de Australia, Estados Unidos y Singapur se realizó un estudio prospectivo partiendo de un grupo de 1.600 diabéticos y haciendo un seguimiento promedio de 8 años (32). Basándose en la menor supervivencia de los diabéticos que presentaban retinopatía en el momento de sufrir un ictus, en este estudio se concluyó que la retinopatía diabética puede predecir los ictus isquémicos independientemente de otros factores de riesgo. Además, estos datos confirman lo que ya se había observado previamente en necropsias, el accidente cerebrovascular en los diabéticos está relacionado más frecuentemente con la enfermedad microvascular cerebral.

Uno de los puntos en común entre la disfunción endotelial de la microcirculación cerebral y la de la retiniana es sin duda, el estrés oxidativo.

El grupo de Frisbee, en la arteria cerebral media de ratas diabéticas, observó una disfunción endotelial a partir de la vasodilatación alterada de la acetilcolina. Estos investigadores indicaron que existía una reducida biodisponibilidad de NO, que podría reflejar un secuestro del NO llevado a cabo por las especies reactivas de oxígeno. Dicha posibilidad quedó confirmada con el efecto del antioxidante tempol, que mejoró la vasodilatación de la arteria cerebral de las ratas diabéticas. Este resultado, unido al efecto de la indometacina, conduce a pensar que la disfunción endotelial cerebral en la diabetes es el resultado de la generación de un estado prooxidante y proinflamatorio, como se había observado en la circulación retiniana (33). Por lo tanto, no es de extrañar que las modificaciones microvasculares de la retina puedan reflejar la patología microvascular cerebral. En este sentido, Bettermann y col. (34), al someter a los individuos objeto de estudio, a una maniobra de hiperventilación para comprobar su capacidad de autorregulación cerebral, observaron que los cambios inducidos en el diámetro de la arteria cerebral media fueron significativamente menores en los diabéticos que en los individuos sanos. Incluso los individuos con prediabetes ya tendían a mostrar una peor reactividad vascular que los sanos pero mejor autorregulación que los diabéticos. Por otro lado, la reactividad vascular retiniana, tanto venosa como arterial, tras realizar en los mismos individuos una estimulación con luz parpadeante, fue menor en los individuos prediabéticos y diabéticos. Los autores, basándose en el paralelismo observado en el grado de afectación vascular retiniana y cerebral en los mismos individuos, proponen la utilización de esta simple técnica como exploración de rutina para desvelar tempranamente las complicaciones microvasculares diabéticas.

Recientemente Wang y col. (35), gracias a una técnica que ha revolucionado la oftalmología, la angiografía por tomografía de coherencia óptica, han evaluado la densidad vascular retiniana en pacientes con enfermedad cerebral microvascular y así han relacionado la perfusión de la retina con las imágenes cerebrales de resonancia magnética y la función cognitiva.

El estudio reveló una hipoperfusión retiniana en pacientes con ECV por afectación del plexo capilar superficial y de los capilares radiales peripapilares, que estaba relacionada con zonas de una hiperintensidad severa de la sustancia blanca en las imágenes de resonancia magnética. Hiperintensidades que se deben a factores de



riesgo cardiovascular. Además, la disminución de la densidad del plexo capilar retiniano superficial estaba estrechamente relacionada con el deterioro de la función cognitiva.

Se han ido acumulando evidencias progresivamente a favor de que las enfermedades cerebrales pueden reflejarse en alteraciones de la retina, sobre todo después del desarrollo de nuevas tecnologías de imagen en oftalmología. Así, las hemorragias cerebrales parecen estar asociadas con las hemorragias retinianas (36); las tortuosidades y la pérdida de ramificaciones vasculares retinianas se asocian con el ictus isquémico (37), mientras que el ensanchamiento de las vénulas y el estrechamiento de las arteriolas de la retina lo hacen con el ictus lacunar (38). El adelgazamiento de las capas de las fibras nerviosas de la retina se ha relacionado con el infarto de la arteria cerebral media y con la oclusión de la carótida interna (39). Además, en un estudio reciente, se han relacionado los diámetros microvasculares retinianos con el incremento de los espacios perivasculares cerebrales, lo que constituye un marcador de daño microvascular cerebral (40).

6. CONCLUSIONES

Las opciones terapéuticas de las ECV son limitadas, por lo que se necesitan estrategias preventivas efectivas y métodos para el diagnóstico precoz. En la diabetes se ha observado que se producen cambios microvasculares retinianos que pueden reflejar procesos similares en la microcirculación cerebral. Se espera que en un futuro cercano el uso de métodos completamente automatizados de detección de signos de retinopatía y de medición, facilite la evaluación eficiente de los cambios en la retina y la enfermedad vascular retiniana, pudiéndose reducir la morbilidad y la mortalidad vascular cerebral. Por todo lo expuesto, parece determinante seguir investigando las alteraciones retinianas para comprender la fisiopatología subyacente no sólo de las retinopatías sino también de las ECV.

7. AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a los miembros de la Real Academia Nacional de Farmacia, en especial a la Sección cuarta, por haber apoyado mi candidatura para formar parte de esta corporación, y a la Junta de Gobierno, por haberlo ratificado. Es un gran honor para mí entrar a formar parte de ella junto a tantos académicos a los que admiro y respeto. Quiero además dar las gracias al excelentísimo señor don Albino García Sacristán por sus generosas y cariñosas palabras de presentación. Él ha sido el mentor de mi trayectoria académica. Bajo su dirección, realicé mi tesis doctoral, que versó sobre la fisiología del músculo liso, tema que ha constituido la base de mi actividad investigadora. Muchas gracias por haberme iniciado en el mundo tan apasionante de la Fisiología.

A los profesores Dolores Prieto, Medardo Hernández, Luis Rivera y Paz Recio, que comenzamos juntos en la Facultad de Veterinaria, compañeros de aventuras y desventuras académicas desde hace ya más de 35 años, muchas gracias por vuestro apoyo y cola-

boración. A los profesores de la antigua Sección Departamental de Fisiología, Emilia Muñoz, Elvira López-Oliva y Ángel Agis por todos los años compartidos de intensa y extensa docencia, y a la profesora Rafaela Raposo, gracias por tu amistad durante todo este tiempo.

A todos mis compañeros de la actual Sección Departamental, los profesores Belén Climent, Ana Sánchez, Cristina Contreras, Vítor Leite, Mercedes Muñoz, Jorge Navarro y Pilar Montenegro. Cristina, Ana y Vítor, gracias por vuestro cariño y por estar tan pendiente, sobre todo cuando más falta hacía. No quiero olvidarme de la ayuda técnica y administrativa proporcionada por don Manuel Perales, don Francisco Puente, doña Macarena Martín y doña Carmen Bragado.

Tengo que recordar igualmente a las Dras. Susana Novella y Rosa M. Pagán, que realizaron sus tesis doctorales en la Sección bajo mi dirección y que se han convertido en brillantes profesoras de universidad, por lo que me siento muy orgullosa.

Me gustaría hacer una mención muy especial a la memoria de la profesora Ana Cristina Martínez, que ya no está entre nosotros pero ha dejado en todos una huella imborrable, mi amiga del alma, excelente profesora universitaria y mejor persona.

Mi reconocimiento a los diferentes colaboradores que tanto han aportado a nuestra labor de investigación, destacando en orden cronológico, al Dr. Luis Orensanz, Jefe del Departamento de Investigación del Hospital Ramón y Cajal de Madrid, donde realicé mi primera estancia de investigación y donde pude aprender cómo se debía trabajar en un laboratorio de investigación de referencia. Al Prof. Niels Nyborg, de la Universidad de Aarhus en Dinamarca, porque la estancia en su laboratorio marcó un antes y un después en mi actividad investigadora. Al Dr. González Santos y al Dr. Vallejo del Servicio de Cirugía Cardiovascular del Hospital Gregorio Marañón de Madrid, por las valiosísimas muestras de segmentos vasculares humanos que nos permitieron realizar las primeras investigaciones traslacionales. Así como al Dr. Correa que posteriormente nos proporcionó el mismo tipo de segmentos vasculares, pero de cerdos de la Unidad de Cirugía Experimental y Animalario del Hospital Ramón y Cajal de Madrid. A la profesora María Pilar Martínez del Departamento de Anatomía de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid, que con sus técnicas inmunohistoquímicas enriquecen enormemente nuestras investigaciones. Y la reciente colaboración con la profesora Marisol Fernández del Departamento de Farmacología de mi Facultad para estudiar la influencia de la dieta en la disfunción vascular.

En lo personal, mi gratitud infinita a mi familia, incluida la política, especialmente a los que ya no están, empezando por mis padres, que han sido un ejemplo de cariño, trabajo y superación. A mi cuñado Paulino, que creo que tanto hubiera disfrutado hoy y que siempre me brindó su ayuda en todo lo que estuvo en su mano. A la memoria de mi sobrino Paulino, recientemente fallecido, del que no recibí desde que era pequeño, más que muestras de cariño y respeto. Gracias Tito por el honor y el inmenso privilegio de haber sido tu tía, cuánto te vamos a extrañar. A mis hermanos, cuñados, sobrinos y ya sobrino-nietos, porque siempre estáis ahí, en las duras y en las maduras. A mis amigas, Fátima y Estíbaliz, que os siento siempre



cerca aunque estéis lejos, y que tanto me habéis apoyado y arropado. A los compañeros y amigos de la Facultad de Farmacia, por la cariñosa acogida recibida cuando llegué en 1990 y lo que tiene más valor todavía, de los que sigo recibiendo el mismo cariño. Así como el que me demuestran todos los días en los ratos de la comida mis compañeras y amigas galénicas. Y por último, aunque no por ello menos importante, al contrario, a mi marido Felipe, por estar a mi lado y acompañarme en esta nueva andadura.

8. REFERENCIAS

- World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66040>.
- Castro del Pozo, S. de; Pérez Arellano JL. Manual de Patología General, 8ª.; Elsevier, 2019.
- Félétou M, Vanhoutte PM. EDHF: an update. *Clin Sci (Lond)*. 2009;117(4):139-55.
- Shi Y, Vanhoutte PM. Macro- and microvascular endothelial dysfunction in diabetes. *J Diabetes*. 2017;9(5):434-449.
- Villalba N, Martínez P, Briones AM, Sánchez A, Salaíces M, García-Sacristán A, Hernández M, Benedito S, Prieto D. Differential structural and functional changes in penile and coronary arteries from obese Zucker rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;297(2):H696-707.
- Contreras C, Sánchez A, Martínez P, Raposo R, Climent B, García-Sacristán A, Benedito S, Prieto D. Insulin resistance in penile arteries from a rat model of metabolic syndrome. *Br J Pharmacol*. 2010;161(2):350-64.
- Sánchez A, Contreras C, Martínez P, Villalba N, Benedito S, García-Sacristán A, Salaíces M, Hernández M, Prieto D. Enhanced cyclooxygenase 2-mediated vasorelaxation in coronary arteries from insulin-resistant obese Zucker rats. *Atherosclerosis*. 2010;213(2):392-9.
- Sánchez A, Contreras C, Martínez MP, Climent B, Benedito S, García-Sacristán A, Hernández M, Prieto D. Role of neural NO synthase (nNOS) uncoupling in the dysfunctional nitric vasorelaxation of penile arteries from insulin-resistant obese Zucker rats. *PLoS One*. 2012;7(4):e36027.
- Contreras C, Sánchez A, Martínez P, Climent B, Benedito S, García-Sacristán A, Hernández M, Prieto D. Impaired endothelin calcium signaling coupled to endothelin type B receptors in penile arteries from insulin-resistant obese Zucker rats. *J Sex Med*. 2013;10(9):2141-53.
- Sánchez A, Martínez P, Muñoz M, Benedito S, García-Sacristán A, Hernández M, Prieto D. Endothelin-1 contributes to endothelial dysfunction and enhanced vasoconstriction through augmented superoxide production in penile arteries from insulin-resistant obese rats: role of ET(A) and ET(B) receptors. *Br J Pharmacol*. 2014;171(24):5682-95.
- Muñoz M, Sánchez A, Pilar Martínez M, Benedito S, López-Oliva ME, García-Sacristán A, Hernández M, Prieto D. COX-2 is involved in vascular oxidative stress and endothelial dysfunction of renal interlobar arteries from obese Zucker rats. *Free Radic Biol Med*. 2015;84:77-90.
- Muñoz M, López-Oliva ME, Rodríguez C, Martínez MP, Sáenz-Medina J, Sánchez A, Climent B, Benedito S, García-Sacristán A, Rivera L, Hernández M, Prieto D. Differential contribution of Nox1, Nox2 and Nox4 to kidney vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in obesity. *Redox Biol*. 2020;28:101330.
- Muñoz M, López-Oliva E, Pinilla E, Rodríguez C, Martínez MP, Contreras C, Gómez A, Benedito S, Sáenz-Medina J, Rivera L, Prieto D. Differential contribution of renal cytochrome P450 enzymes to kidney endothelial dysfunction and vascular oxidative stress in obesity. *Biochem Pharmacol*. 2022;195:114850.
- Martínez AC, Hernández M, Novella S, Martínez MP, Pagán RM, Hermenegildo C, García-Sacristán A, Prieto D, Benedito S. Diminished neurogenic femoral artery vasoconstrictor response in a Zucker obese rat model: differential regulation of NOS and COX derivatives. *PLoS One*. 2014 Sep 12;9(9):e106372.
- Fundación para la Diabetes. Infografía. Noviembre 2014.
- Prieto D, Benedito S, Nyborg NC. Heterogeneous involvement of endothelium in calcitonin gene-related peptide-induced relaxation in coronary arteries from rat. *Br J Pharmacol*. 1991;103(3):1764-8.
- Prieto D, Benedito S, Simonsen U, Nyborg NC. Regional heterogeneity in the contractile and potentiating effects of neuropeptide Y in rat isolated coronary arteries: modulatory action of the endothelium. *Br J Pharmacol*. 1991;102(3):754-8.
- Benedito S, Prieto D, Nyborg NC. Influence of the endothelium on histamine-induced relaxation of rat middle cerebral arteries in vitro. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991;17(1):90-5.
- Benedito S, Prieto D, Nielsen PJ, Nyborg NC. Role of the endothelium in acetylcholine-induced relaxation and spontaneous tone of bovine isolated retinal small arteries. *Exp Eye Res*. 1991;52(5):575-9.
- Nyborg NC, Prieto D, Benedito S, Nielsen PJ. Endothelin-1-induced contraction of bovine retinal small arteries is reversible and abolished by nitrendipine. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991;32(1):27-31.
- Benedito S, Prieto D, Nielsen PJ, Nyborg NC. Histamine induces endothelium-dependent relaxation of bovine retinal arteries. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991;32(1):32-8.
- Nyborg NC, Nielsen PJ, Prieto D, Benedito S. Angiotensin II does not contract bovine retinal resistance arteries in vitro. *Exp Eye Res*. 1990;50(5):469-74.
- Prieto D, Benedito S, Nielsen PJ, Nyborg NC. Calcitonin gene-related peptide is a potent vasodilator of bovine retinal arteries in vitro. *Exp Eye Res*. 1991;53(3):399-405.
- Barabas P, Augustine J, Fernández JA, McGeown JG, McGahon MK, Curtis TM. Ion channels and myogenic activity in retinal arterioles. *Curr Top Membr*. 2020;85:187-226.
- Holmgaard K, Aalkjaer C, Lambert JD, Bek T. ATP-induced relaxation of porcine retinal arterioles depends on the perivascular retinal tissue and acts via an adenosine receptor. *Curr Eye Res*. 2007;32(4):353-9.
- Petersen L, Bek T. Preserved Pressure Autoregulation but Disturbed Cyclo-Oxygenase and Nitric Oxide Effects on Retinal Arterioles during



- Acute Hypoxia in Diabetic Patients without Retinopathy. *Ophthalmologica*. 2016;235(2):114-20.
27. Nippert AR, Newman EA. Regulation of blood flow in diabetic retinopathy. *Vis Neurosci*. 2020;37:E004.
 28. Hein TW, Omae T, Xu W, Yoshida A, Kuo L. Role of Arginase in Selective Impairment of Endothelium-Dependent Nitric Oxide Synthase-Mediated Dilation of Retinal Arterioles during Early Diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020;61(5):36.
 29. Horton WB, Barrett EJ. Microvascular Dysfunction in Diabetes Mellitus and Cardiometabolic Disease. *Endocr Rev*. 2021;42(1):29-55.
 30. Nguyen CTO, Hui F, Charng J, Velaedan S, van Koeverden AK, Lim JKH, He Z, Wong VHY, Vingrys AJ, Bui BV, Ivarsson M. Retinal biomarkers provide "insight" into cortical pharmacology and disease. *Pharmacol Ther*. 2017;175:151-177.
 31. Zhou H, Zhang X, Lu J. Progress on diabetic cerebrovascular diseases. *Bosn J Basic Med Sci*. 2014;14(4):185-90.
 32. Cheung N, Rogers S, Couper DJ, Klein R, Sharrett AR, Wong TY. Is diabetic retinopathy an independent risk factor for ischemic stroke? *Stroke*. 2007;38(2):398-401.
 33. Halvorson BD, Whitehead SN, McGuire JJ, Wiseman RW, Frisbee JC. Endothelium-dependent impairments to cerebral vascular reactivity with type 2 diabetes mellitus in the Goto-Kakizaki rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2019;317(1):R149-R159.
 34. Bettermann K, Slocomb J, Shivkumar V, Quillen D, Gardner TW, Lott ME. Impaired Retinal Vasoreactivity: An Early Marker of Stroke Risk in Diabetes. *J Neuroimaging*. 2017;27(1):78-84.
 35. Wang X, Wei Q, Wu X, Cao S, Chen C, Zhang J, Yan Y, Geng Z, Tian Y, Wang K. The vessel density of the superficial retinal capillary plexus as a new biomarker in cerebral small vessel disease: an optical coherence tomography angiography study. *Neurol Sci*. 2021;42(9):3615-3624.
 36. Baker ML, Hand PJ, Liew G, Wong TY, Rochtchina E, Mitchell P, Lindley RI, Hankey GJ, Wang JJ; Multi-Centre Retinal Stroke Study Group. Retinal microvascular signs may provide clues to the underlying vasculopathy in patients with deep intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2010;41(4):618-23.
 37. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Couper DJ, Klein BE, Liao DP, Hubbard LD, Mosley TH; ARIC Investigators. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Cerebral white matter lesions, retinopathy, and incident clinical stroke. *JAMA*. 2002;288(1):67-74.
 38. De Silva TM, Miller AA. Cerebral Small Vessel Disease: Targeting Oxidative Stress as a Novel Therapeutic Strategy? *Front Pharmacol*. 2016;7:61.
 39. Gunes A, Demirci S, Umul A. Vision Loss and RNFL Thinning after Internal Carotid Arter Occlusion and Middle Cerebral Artery Infarction. *Acta Inform Med*. 2014;22(6):413-4.
 40. Mutlu U, Adams HH, Hofman A, Lugt Av, Klaver CC, Vernooij MW, Ikram MK, Ikram MA. Retinal Microvascular Calibers Are Associated With Enlarged Perivascular Spaces in the Brain. *Stroke*. 2016;47(5):1374-6.

Si desea citar nuestro artículo:

La retina, una ventana de la enfermedad cerebrovascular en la diabetes

Sara Benedito Castellote

An Real Acad Farm [Internet].

An. Real Acad. Farm. Vol. 88. nº 1 (2022) · pp 19-29

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2022.88.01.01>

EPISTEMOLOGÍA DE LA MEDICIÓN

EPISTEMOLOGY OF MEASUREMENT

Santiago Cuéllar Rodríguez

Real Academia Nacional de Farmacia

autor de correspondencia: santiago.cuellar.rodriguez@gmail.com

REVISIÓN

El texto de este artículo se corresponde, in extenso, con la ponencia que fue expuesta bajo el mismo título por el autor el día 17 de febrero de 2022, en la mesa redonda "Medición y ciencia. Aspectos epistémicos y repercusiones metodológicas y regulatorias en investigación clínica", dentro del ciclo "Epistemología, metodología y regulación de la medición científica en el ámbito clínico", celebrado en la Real Academia Nacional de Farmacia los días 17 y 22 de febrero de 2022.

RESUMEN

Medir designa el proceso por el que se interacciona con un sistema con el objetivo de representar alguno de sus aspectos mediante términos abstractos o que tienen un carácter meramente ideal, estableciendo referencias comunes que permitan compararse con un patrón prefijado y acotado por márgenes de incertidumbre predefinidos. Obviamente, la medición es un integrante esencial de la ciencia; uno de sus sellos distintivos, fuente primaria de conocimiento y el imprescindible nexo de unión entre la teoría y la experimentación, permitiendo que se retroalimenten recíprocamente y mejoren continuamente. En el estudio científico de cualquier fenómeno, la intervención del observador y el propio hecho de la observación perturban al fenómeno estudiado. Por ello, siempre es preciso tomar en consideración el grado de perturbación que produce, algo que en investigación clínica puede ser particularmente complejo por la multiplicidad y variabilidad de las manifestaciones humanas. La complejidad del sujeto observado (ser humano), dada su condición de ente pensante, emocional, moral y social, multiplica la incertidumbre de sus respuestas tanto individuales como colectivas, extremando las exigencias metodológicas y éticas del científico; además, la respuesta de cada individuo a una intervención clínica incorpora otros múltiples factores no relacionados con los efectos objetivamente achacables a la intervención, pero que deben ser debidamente ponderados. Por todo ello, para poder medir científicamente el efecto de una intervención en un ensayo clínico, es fundamental definir y justificar previamente la magnitud mínima del cambio que puede dar lugar a un efecto que sea clínicamente relevante para el paciente y para el observador.

ABSTRACT

Measuring designates the process by which a system is interacted with in order to represent some of its aspects by means of abstract terms or those that have a merely ideal character, establishing common references that allow comparison with a predetermined pattern and bounded by predetermined margins of uncertainty. Obviously, measurement is an essential component of science; one of its hallmarks, a primary source of knowledge and the essential link between theory and experimentation, allowing them to feed off each other and continuously improve. In the scientific study of any phenomenon, the intervention of the observer and the very fact of the observation disturb the phenomenon studied. For this reason, it is always necessary to take into consideration the degree of disturbance it produces, something that in clinical research can be particularly complex due to the multiplicity and variability of human manifestations. The complexity of the observed subject (human being), given his condition as a thinking, emotional, moral and social entity, multiplies the uncertainty of his responses, both individual and collective, and extreme methodological and ethical demands of the scientist; In addition, the response of each individual to a clinical intervention incorporates multiple other factors unrelated to the effects objectively attributable to the intervention, but which must be duly weighed. For all these reasons, in order to scientifically measure the effect of an intervention in a clinical trial, it is essential to previously define and justify the minimum magnitude of the change that can give rise to an effect that is clinically relevant for the patient and for the observer.

Palabras Clave:

método científico
filosofía de la ciencia
epistemología; medición
experimentalidad;
reproducibilidad
investigación clínica

Keywords:

scientific method
philosophy of science
epistemology
measurement
experimentality
reproducibility
clinical research



1. INTRODUCCIÓN

La ciencia implica tanto adquisición sistemática de conocimiento como su acumulación organizada y su desarrollo evolutivo. A ello cabe agregar un tercer elemento fundamental: la ciencia es una referencia del conocimiento o, al menos, de un cierto tipo de conocimiento. Por eso, la ciencia es — debería ser — pública; es decir, accesible para cualquier persona suficientemente cualificada en la materia en cuestión, con la única exigencia de conocer el método científico estándar; también debería ser concreta, expresada en términos claramente definidos y no ambiguos; como dice Mario Bunge, “la ciencia constituye una rebelión contra la vaguedad y la superficialidad del sentido común” (1). Asimismo, debería estar sujeta a una arquitectura simbólica específica y compartida (matemática, química, etc.), independiente de la lengua particular de cada científico. Finalmente, la ciencia debe ser objetiva, es decir, ajena a ideas particulares (2).

Existe un amplio consenso referido a que el principal objetivo de la ciencia es crear una imagen o un modelo de la realidad hasta donde la evidencia empírica permita establecer, sin olvidar que todo modelo es infiel a la realidad en muchos más aspectos de los que es fiel, ya que solo busca ilustrar aspectos muy concretos de esa realidad. Además, en ocasiones, la simulación computacional de un modelo muestra más la habilidad del programador que la plausibilidad de una explicación. Como dijo Rodney Brooks, “el problema con las simulaciones es todas que están condenadas al éxito” (3). Es decir, tanto lo bueno como lo malo de los modelos es que son fácilmente manipulables.

El método científico, a pesar de no ser uniforme, siempre se fundamenta en la retroalimentación entre teoría y experimento; de hecho, es este último — el experimento — lo que diferencia al método científico de otras formas rigurosamente racionales y sistemáticas de conocimiento, como la metafísica o la historia. Por tanto, la ciencia no se basa solo en deducciones teóricas ya que, por muy bien construida que esté una formulación matemática, no demuestra por sí misma la realidad del fenómeno modelizado. Fuera de la evidencia experimental, la ciencia entra en la desnuda especulación y ahí está obligada a ceder el testigo a la metafísica, que tiene la obligación — y el derecho — de plantearse preguntas que la ciencia tiene el derecho — y la obligación — de ignorar.

Ni siquiera la unanimidad de los observadores garantizan la conformidad de la interpretación de un fenómeno con la realidad porque, como decía Thomas Kuhn, “todas las observaciones están cargadas de teoría”. Más allá de la mera perspectiva científica del investigador, su producción de ciencia no puede evitar la influencia de su carrera profesional, ni la de los objetivos e intereses de las instituciones o empresas donde desarrolla su labor, ni la de los va-

lores morales, sociales y culturales imperantes en su comunidad. También para Karl Popper toda teoría científica tiene un excedente metafísico, porque de hecho afirma más de lo que puede ser testado (4).

En cualquier caso, es difícil no estar de acuerdo con Richard Feynman, premio Nobel de Física, quien aseguraba que “el experimento es el único juez de la verdad científica”. El problema es que, como decía Sydney Brenner, premio Nobel de medicina, “Nos estamos ahogando en un mar de datos y estamos hambrientos de conocimiento”.

En resumen, la utilidad de la ciencia como pretensión de observación y explicación racional de la realidad, solo alcanza hasta donde llegan sus pretensiones legítimas de conocimiento experimental. Más allá, se abre un océano desconocido donde la ciencia no tiene referencias ni salvavidas a los que agarrarse. Así pues, la esencia del método científico es la retroalimentación continua entre una teoría cada vez más explicativa y un experimento cada vez más esclarecedor; de hecho, lo que caracteriza al método científico de otras formas de conocimiento es la experimentación y, particularmente, la reproducibilidad de los resultados experimentales.

Si algo han aprendido los científicos es que la inmutabilidad de las leyes físicas no existe y su simetría — su aplicabilidad general en todo orden, tiempo y espacio — está plagada de fisuras. Además, algunas formas de simetría científica, como la invarianza de escala, han sido desestimadas por la teoría de la relatividad y la mecánica cuántica. Paradójicamente, estas rupturas de la simetría han permitido obtener conocimientos más amplios, exactos y precisos; por ello, la aparente fragilidad de la ciencia constituye muchas veces su verdadera fortaleza.

La urgencia oportunista por acaparar méritos académicos, profesionales, empresariales o institucionales para la promoción de su posición profesional y económica, lleva a algunos científicos a dejarse en la cuneta aspectos tan relevantes como el rigor metodológico o la ética, formulando a veces hipótesis delirantes con retazos deshilachados de otras bien fundamentadas y documentadas, ocultando o falsificando sus métodos reales de investigación, haciéndola intencionadamente irreproducible u obteniendo conclusiones arbitrarias pero a la medida de sus intereses (5).

2. REDUCCIONISMO Y DETERMINISMO CIENTÍFICO

Existen diferentes planteamientos sobre la relación que existe entre el conocimiento científico y la realidad. Van desde el *realismo ingenuo*, en el que los enunciados de la ciencia corresponden directamente a la realidad, hasta el *instrumentalismo* puro, donde los enunciados son meros artefactos solo útiles para representar a los fenómenos. En cualquier caso, la ciencia trabaja con



modelos que, aunque pueden ser muy útiles, son inevitablemente *reduccionistas*. Son los investigadores translacionales y los tecnológicos los que se encargan de transitar desde el conocimiento científico más general, básico o fundamental, hasta sus aplicaciones más concretas.

Con el término reduccionismo tratamos de expresar la necesidad que tiene la ciencia de proceder a una simplificación de la realidad, empujándola al considerar solo una mínima cantidad de sus elementos, a los que convierte artificialmente en parámetros que, además, solo pueden ser manejados matemáticamente al mismo tiempo en un pequeño número de forma fiable. Más allá de no tomar en cuenta muchos de los elementos de esa realidad, hay una cantidad indeterminada de otros elementos que son desconocidos, con el agravante de no saber cuántos ni cómo son, ni cuál es su peso relativo en el conjunto, ni las interacciones existentes entre ellos y los propios elementos conocidos. Confundir el modelo con la realidad que pretende describir es a lo que alude la famosa frase acuñada por Alfred Korzybski en 1931: "el mapa no es el territorio" (6).

Por otro lado, la ciencia es obligadamente *determinista* porque si no limitase artificialmente el grado de incertidumbre causal de la realidad profunda, así como los efectos de la imprecisión e incompletitud de nuestros métodos de investigación, la ciencia no pasaría de ser un decepcionante relato voluntarista, en el que la estéril vaguedad sustituiría a la duda racional y a la buena predictibilidad de sus asertos.

Porque, por encima de todo, la ciencia busca establecer una explicación de la forma más independiente posible del observador y del emisor de la hipótesis. Con la ciencia se pretende entender y, si es posible, mostrar la existencia de una relación entre fenómenos, entre posibles motivos y previsibles consecuencias. Según el *principio de causalidad*, atribuido a Leibniz, todo suceso está determinado por una causa; es decir, todo tiene — al menos — una razón o causa suficiente o, por decirlo de otra manera, todo lo que ocurre tiene una razón o explicación justificativa para ser de una determinada manera y no de otra, y la causa precede siempre al efecto y lo determina, y éste incorpora todas las características de la causa. Llevado a su máximo extremo, si conociésemos el estado actual del mundo con total precisión, podríamos predecir cualquier evento en el futuro, como aseguraba Laplace.

Sin embargo, la teoría de la relatividad y — muy especialmente — la física cuántica han supuesto importantes retos para la visión determinista de la ciencia. Más allá están las denominadas *ciencias de sistemas*, que estudian las relaciones entre los componentes de cada sistema complejo, en los que la realidad está estratificada en niveles, cada uno de los cuales está limitado — pero no absolutamente determinado — por los niveles inferiores de realidad.

Esto vale tanto para una máquina elemental como para el cosmos global.

Todo el conocimiento humano avanza sobre los hallazgos previamente obtenidos por nuestros antecesores, ampliándolos, corrigiéndolos o desechándolos. Es decir, no existe la obtención de conocimientos *ex nihilo* (a partir de la nada), sino que cualquier sistema racional se fundamenta evolutivamente sobre las bases de los antecedentes, aunque cada cierto tiempo se produzcan verdaderos "terremotos" que reorganizan el marco racional de entendimiento y la búsqueda de nuevos hallazgos que profundizan en la comprensión de la realidad. La ciencia, obviamente, no es una excepción a esta regla; antes bien, representa su ejemplo más paradigmático.

Por ello, la ciencia muestra un nivel de credibilidad muy superior a cualquier otro sistema de conocimiento. La sociedad española, como la del resto de los países avanzados, valoran positivamente a la ciencia. Según el *Observatorio Español de I+D+i*, el 46% los ciudadanos españoles tenían en 2020 una imagen positiva de la ciencia y la tecnología, considerando que los beneficios que aporta superan con creces a los perjuicios que puede ocasionar (7). En ese mismo año, España publicó 105.461 documentos científicos, lo que representa un 3,3% de la producción científica mundial, ocupando la posición 11ª (China era la 1ª, con 750.000, seguida de Estados Unidos, con algo más de 600.000, y Gran Bretaña, con 200.000). El porcentaje de publicaciones españolas de excelencia — aquellas se incluyen en el conjunto del 10% de los artículos más citados de su área — se situó en un 15,1%, en línea con Francia (15,3%), Estados Unidos (15,2%) o Alemania (15,7%).

3. TEORÍA Y EXPERIMENTACIÓN

La experimentación no siempre ocupa el mismo lugar cronológico en la evolución del conocimiento científico. Einstein formuló la teoría de la relatividad sentado en su despacho de la oficina de patentes de Berna (Suiza) y de forma prácticamente exclusiva a partir de conceptos teóricos. No resolvió casi ningún problema experimental; de hecho, tuvieron que pasar bastantes años hasta que llegase la primera confirmación empírica de sus predicciones teóricas. El desarrollo de la mecánica cuántica, en cambio, les vino impuesto a los teóricos por los impactantes resultados de los experimentos; podríamos decir que ningún científico teórico en su sano juicio habría inventado la mecánica cuántica sin verse forzado a ello por los datos experimentales. Lo que no impidió que se convirtiese en la teoría más exitosa de la historia de la ciencia (8).

Uno de los aspectos más sobresalientes de la ciencia durante los siglos XIX, XX y, desde luego, en el XXI es su matematización. La formulación matemática de cualquier hipótesis o ley



científica se hace cada vez más prolija, hasta el punto de que incluso puede llegar a suplantar a la propia experimentación. A este respecto, el premio Nobel de física Roger Penrose — nada sospechoso de estar en contra de las matemáticas en ningún ámbito, dada su condición de físico teórico y matemático — decía que la coherencia matemática está lejos de ser un criterio suficiente para decirnos si es probable que estemos en la pista correcta; de hecho, normalmente son las condiciones físicas las que tienen la mayor importancia (9).

Como el propio Penrose indica, el progreso de la ciencia física se ha conseguido al encontrar el equilibrio correcto entre las restricciones, tentaciones y revelaciones de la teoría matemática, por una parte, y de la observación precisa de las acciones del mundo físico, por otra, normalmente mediante experimentos cuidadosamente controlados. El riesgo ocurre — como afirmaba Guillermina Díaz — cuando la matemática se establece como una cárcel de la realidad, momento en el que la matemática pierde por completo todo su sentido (10).

Lo que le proporciona al agua sus características físico-químicas tan particulares — tanto que, gracias a ellas, existe la vida — no es la estructura aislada de su molécula (dos átomos de hidrógeno unidos a uno de oxígeno: H_2O) sino los efectos de las interacciones que se producen cuando se juntan muchas de ellas. Es decir, hay propiedades que emergen de la multiplicidad, como una manifestación de la complejidad.

Algunos científicos consideran que algo parecido puede suceder con el espacio y con otros elementos que, hasta ahora, considerábamos como constituyentes primarios — irreductibles — de la realidad, como la energía, el tiempo o la materia. Según esta perspectiva, el continuo espacio-tiempo podría considerarse como un fenómeno que emerge a partir de algo más fundamental; es decir, no sería un elemento de partida, sino una consecuencia — un resultado — de la complejidad. En términos matemáticos, una dimensión no es más que es un eje de coordenadas, un concepto simbólico abstracto que no está necesariamente vinculado al mundo material.

Albert Einstein unificó con su teoría de la relatividad especial el espacio y el tiempo, reduciendo las categorías físicas fundamentales a tres: espacio-tiempo, materia y energía; y no se conformó solo con eso, sino que con la relatividad general incluyó a la gravedad en la estructura del propio espacio-tiempo, considerándola como una deformación de éste, es decir, un elemento geométrico. Theodor Kaluza consideró que el electromagnetismo también podría ser explicado como un artefacto de la geometría del espacio-tiempo, comprobando que esa nueva dimensión — la quinta, tras las cuatro espacio-temporales “convencionales” — encajaba perfectamente en la formulación matemática. Para intentar darle un sentido físico a esa dimensión extra, Oskar Klein propuso

que cada punto del espacio-tiempo cuatridimensional estaría rodeado por una minúscula dimensión “compacta”, que él calculó que tendría un radio de 10^{-30} cm, es decir, varias órdenes de magnitud más pequeño que el del átomo del hidrógeno, de 10^{-8} cm. La incorporación de estas dimensiones compactas adicionales — que estarían enrolladas sobre sí mismas — resultaron muy útiles en la formulación matemática para incluir a las fuerzas nucleares débil y fuerte en el modelo atómico; en una primera formulación se añadieron otras cinco a las cinco previas, lo que nos lleva a las 10 dimensiones de las primeras versiones de la “teoría de cuerdas”.

Una “cuerda” es definida como una especie de hilo unidimensional en vibración, que sería el constituyente de las partículas de materia (fermiones) y de interacción (bosones), las cuales solo se diferenciarían según el modo de vibración de la cuerda, y gracias a las dimensiones extra “compactas”, las trayectorias de las partículas no serían líneas sino planos envolventes o tubos. De acuerdo con Edward Witten, las diversas versiones de la teoría de cuerdas formarían parte de una teoría más general, la “teoría M”, la cual requiere una dimensión extra adicional hasta totalizar 11. Versiones posteriores de la teoría de cuerdas elevan el número de dimensiones hasta 26.

Sin embargo, conviene no olvidar que todas ellas no son más que modelos matemáticos, aunque extremadamente sofisticados e incluso intrigantes — algunas evidencian interconexiones inesperadas entre diversas ramas fundamentales de las matemáticas — pero que están muy lejos de ser demostrables empíricamente. Por otro lado, la(s) teoría(s) de cuerdas (o de supercuerdas, si se considera la supersimetría) se enfrenta con el reto de no ser una teoría científica en sentido estricto, ya que presenta una enorme multiplicidad de posibles soluciones, lo que le hace perder su capacidad predictiva. Con todo, incluso aunque no se correspondiese con la verdad profunda de la realidad, la teoría de cuerdas — incluyendo las dimensiones “extra” — ha hecho notables aportaciones a la fundamentación matemática de la ciencia.

4. REPRODUCIBILIDAD Y REPETIBILIDAD EXPERIMENTAL

Como indicábamos anteriormente, la teoría y la experimentación son las dos caras inseparables de la ciencia. Sin embargo, las pruebas o evidencias experimentales proporcionadas por un estudio científico proceden tanto de construcciones artificiales en torno a una hipótesis fundamentada y formalizada matemáticamente, como de determinaciones precisas de parámetros que han de poder ser reproducibles. Con todo, la relación entre la experimentalidad y el marco conceptual científico — la teoría — es siempre compleja, entre otros muchos motivos, porque los criterios empleados en la verificación experimental inevitablemente son diversos, evolucionan



rápida, dependen del marco conceptual científico del que se parte y, en algunas ocasiones, pueden estar sesgados por intereses personales, editoriales, empresariales o institucionales

Antes mencionábamos la reproducibilidad como una característica propia de las pruebas o evidencias científicas. En este sentido, podemos definir la **reproducibilidad experimental** como la cualidad por la que un experimento científico es capaz de producir idénticos resultados — o muy similares, dentro de un estrecho margen de tolerancia — cuando se repite en las mismas condiciones y con los mismos métodos descritos para dicho experimento.

Aunque muchos científicos consideran que la reproducibilidad experimental es un sinónimo de la **repetibilidad** o **replicabilidad**, habitualmente se define a esta última como la propiedad de obtener resultados consistentes al replicar — repetir — un experimento científico pero partiendo de un conjunto distinto de datos de los empleados en el estudio original, aunque coherentes con estos últimos, siguiendo la misma metodología experimental. En cualquier caso, es evidente la estrecha relación que vincula ambos términos.

Parece obvio que la experimentalidad de un estudio científico debe implicar necesariamente que la hipótesis pueda ser comprobada; es decir, que pueda ser refutada — desmentida — o, utilizando la terminología de Karl Popper, *falsable*. La falsabilidad significa que los contraejemplos — datos experimentales contrarios a la hipótesis testada — pueden ser lógicamente posibles y que la viabilidad para ser observados es real. En resumen, si no puede probarse experimentalmente que una hipótesis podría ser falsa, tampoco podría probarse que es científicamente cierta (11).

La reproducibilidad es un aspecto fundamental del método científico, sin la que se corre el riesgo de facilitar la multiplicación de estudios estériles que llegan a producir una hipertrofiada bibliografía, repleta de información falsa o, al menos, de una cuestionable fiabilidad, que por desgracia casi nunca se llega a corregir o depurar. De hecho, uno de los principales motivos de falta de reproducibilidad es la opacidad de algunos artículos científicos publicados en cuanto a referir detalladamente protocolos, métodos, conjuntos y origen de los datos, procesos de cálculo y de validación estadística, entre otros motivos, lo que impide reproducir hallazgos potencialmente (o solo aparentemente) relevantes.

La falta de reproducibilidad científica — total o parcial — no es, por desgracia, algo infrecuente. Un estudio elaborado por John Ioannidis y publicado en 2018, mostraba que dos de cada tres artículos destacados de psicología y uno de cada tres de economía experimental no eran reproducibles experimentalmente (12). Estudios aún más recientes han mostrado que al intentar reproducir 193 experimentos en biología del cáncer (*The Reproducibility Project: Cancer Biology*), que habían sido descritos en 53 artículos de alto impacto, solo se consiguió con 50 de tales experimentos (26%), en 23 de los artículos (43%) (13).

5. EPISTEMOLOGÍA DE LA MEDICIÓN

La última edición (23ª) del *Diccionario de la lengua española*, de la Real Academia Española, define a la epistemología como “teoría de los fundamentos y métodos del conocimiento científico” (14). Esta definición es excesivamente genérica, por lo que podríamos concretar algo más si decimos que la epistemología tiene como objeto el origen, la naturaleza y la validez del conocimiento científico o — en otras palabras — qué valor tienen, cómo se generan y cómo se validan los conocimientos proporcionados por la ciencia.

La **medición** es una parte esencial de la ciencia; uno de sus sellos distintivos, una fuente primaria de conocimiento y, al mismo tiempo, el imprescindible nexo de unión entre la teoría y la experimentación, en un proceso complejo mediante el que ambos se complementan y retroalimentan recíprocamente de forma continua.

¿Pero, qué significa “medir”? Básicamente, designa el proceso por el que se interacciona con un sistema con el objetivo de presentar alguno de sus aspectos mediante términos abstractos (clases, números, vectores, etc.) o que tienen un carácter meramente ideal (paciente promedio, etc.), estableciendo referencias comunes que permitan ser comparadas con un patrón prefijado y acotado por márgenes de incertidumbre predeterminados (15).

Martin Heidegger citaba la frase de Max Planck, “Es real lo que se deja medir”, como quintaesencia del pensar calculador que caracteriza a la ciencia moderna; la mensurabilidad es lo que decide lo que debe valer en la ciencia. Sin embargo, Heidegger advertía que no debemos entender el término “calcular” en el simple sentido de “operar con números”, sino en “contar con algo”, “poner en ello nuestra expectativa”; de este modo, toda objetivación de lo real es calcular, ya sea persiguiendo los efectos de las causas, ya haciéndose imágenes sobre los objetos, ya asegurando conexiones de secuencia y de orden (34).

Es bien conocido que, en el estudio de cualquier fenómeno, la intervención del **observador** y el propio proceso de la **observación** afectan significativamente (es decir, perturban) al fenómeno estudiado. Esta perturbación limita en cierto grado e incluso llega a “congelar” en el tiempo la percepción de la realidad, por lo que la visión del observador es siempre incompleta. En cualquier caso, esta perturbación provocada por la medición afecta a todos los fenómenos reales y a cualquier nivel o escala: desde el nanomundo de la física cuántica hasta las descomunales dimensiones de la astrofísica, pasando — por supuesto — por la investigación farmacológica básica y clínica; de ahí que siempre sea preciso tomar en consideración el grado de perturbación que produce la propia medición científica. O, lo que es lo mismo, la metaciencia, la ciencia investigándose a sí misma.



Nadie puede negar que la ciencia moderna está sujeta a una rápida y continua evolución, ampliando y diversificando sus métodos. Podemos decir, por tanto, que cada vez es más **multidisciplinar**; es decir, exige la participación de áreas cada vez más diversas de conocimiento; pero también es más **interdisciplinar**, ya que combina esas áreas para alcanzar objetivos compartidos y, además, las conecta matemática y metodológicamente; y esto significa que también es cada vez más **transdisciplinar**.

Tal multitud y diversidad de disciplinas científicas interconectadas implica el empleo de técnicas, unidades y terminologías que no siempre son coherentes ni directamente inteligibles entre ellas. Y ello hace que algunas mediciones no se validen de la manera adecuada. A esto cabe agregar que, en determinadas ocasiones, los datos primarios o “en bruto” — *raw data* — son sometidos por intereses espurios a ciertos procedimientos intencionadamente sesgados de refinado estadístico — *cocinado* — que desvirtúan el resultado real.

Nadie puede negar que la teoría química funciona excepcionalmente bien al ser transpuesta al ámbito empírico. Pero, como admiten muchos de sus más reconocidos especialistas, incluyendo varios Premios Nobel, la química está, de hecho, entretejida de ficciones tan convenientes como cuestionables, como son la electronegatividad, el estado de oxidación, el tautomerismo o la acidez (16). En este sentido, decía el premio Nobel de química Roald Hoffmann que cualquier definición rigurosa del enlace químico está condenada a ser empobrecedora; “vale la pena divertirse con la riqueza difusa de la idea”.

Ciertamente, en ciencia se trabaja muchas veces con aspectos de la realidad cuya naturaleza profunda — *su esencia* — es desconocida, como la energía, la materia, el espacio o el tiempo, a pesar de ser capaces de medir, contar, obtener resultados e incluso predecir con enorme precisión y exactitud muchos fenómenos ligados a ellos, así como algunas de sus interacciones, conexiones e interconversiones.

Pese a todo, hemos sido capaces de desplegar un enorme esfuerzo tecnológico — y económico — en beneficio de la medición científica. Para ilustrar la extraordinaria magnitud que llegan a alcanzar algunas instalaciones, podemos observar en la figura 1 una foto del dispositivo CMS (*Compact Muon Solenoid; Solenoide compacto de muones*) del Gran Colisionador de Hadrones (*Large Hadron Collider; LHC*) del CERN (*Centre Européen pour la Investigation Nucléaire; Organización Europea para la Investigación Nuclear*), en Ginebra. El CMS es uno de los ocho diferentes experimentos que actualmente hay en CERN, junto con el ATLAS, ALICE, TOTEM, LHCb, LHCf, FASER y MoEDAL. El CMS pesa 14.000 toneladas, mide 29 metros y tiene un diámetro de 15 metros, pero no es el mayor del CERN, ya que el ATLAS (*A Toroidal LHC Apparatus;*

Aparato Toroidal del LHC) mide 46 metros, tiene un diámetro de 25 y pesa alrededor de 7.000 toneladas, mientras que ALICE (*A Large Ion Collider Experiment; Experimento Colisionador de Grandes Iones*) mide 26 metros, tiene un diámetro de 16 y pesa alrededor de 10.000 toneladas.

Podríamos citar también otras megainstalaciones científicas como el Super Kamiokande (Japón), el LIGO (EEUU) o el proyecto de anillo de 100 km para sustituir al actual de 27 km del LHC del CERN (en China hay otro con este mismo tamaño, ya en construcción).

Paradójicamente, a pesar de contar con instalaciones de investigación científica tan impresionantes como las mencionadas, seguimos sin saber exactamente qué son la energía, la materia, el espacio y el tiempo. Como ocurre con la química, los físicos también reconocen su frustración al no saber qué es, en realidad, una partícula elemental (17).

Con frecuencia, confundimos **predictibilidad con comprensibilidad** porque, aunque la ciencia nos ofrece una imagen de que el mundo puede ser bastante predecible, eso no significa necesariamente que sea suficientemente comprensible. De hecho, nada impide — en principio — que dos o más hipótesis científicas (modelos) diferentes puedan ser coherentes con un mismo conjunto de datos u observaciones.

El físico David Mermin, de la Universidad de Cornell, afirmaba en 1989 que “si me viera obligado a resumir en una frase lo que me dice la interpretación de Copenhague de la mecánica cuántica, sería *¡Cállate y calcula!*”. Es decir, deberíamos contentarnos con una interpretación instrumentalista — un formalismo matemático puramente simbólico — que funcione; no importa que la teoría no reproduzca la realidad, en tanto que permita encajar adecuadamente los resultados de los experimentos. Cabe indicar que Mermin se desdijo de tal afirmación algunos años después.

La mecánica cuántica funciona excepcionalmente bien en cuanto que tiene una impresionante capacidad para predecir y justificar con enorme exactitud y precisión numerosos resultados experimentales; de hecho, fue desarrollada precisamente para dar cuenta de fenómenos observados que no podía ser explicados mediante la física clásica. ¿Por qué preocuparnos por lo que significa? Esa parece ser la actitud de muchos científicos, tal como se desprende de una encuesta realizada entre físicos por parte de la Universidad de Aarhus de Dinamarca en 2016, que mostró que solo una minoría entendía realmente el significado de la interpretación de Copenhague o incluso conceptos fundamentales de la mecánica cuántica. Y sin embargo, la exploración de cuestiones filosóficas, inútiles solo aparentemente, puede tener profundas consecuencias prácticas (18).

Es habitual la confusión entre el (in)determinismo y la (im)previsibilidad. En realidad, el (in)determinismo o (in)certidumbre es una propiedad ontológica, relativa a la esencia de las enti-

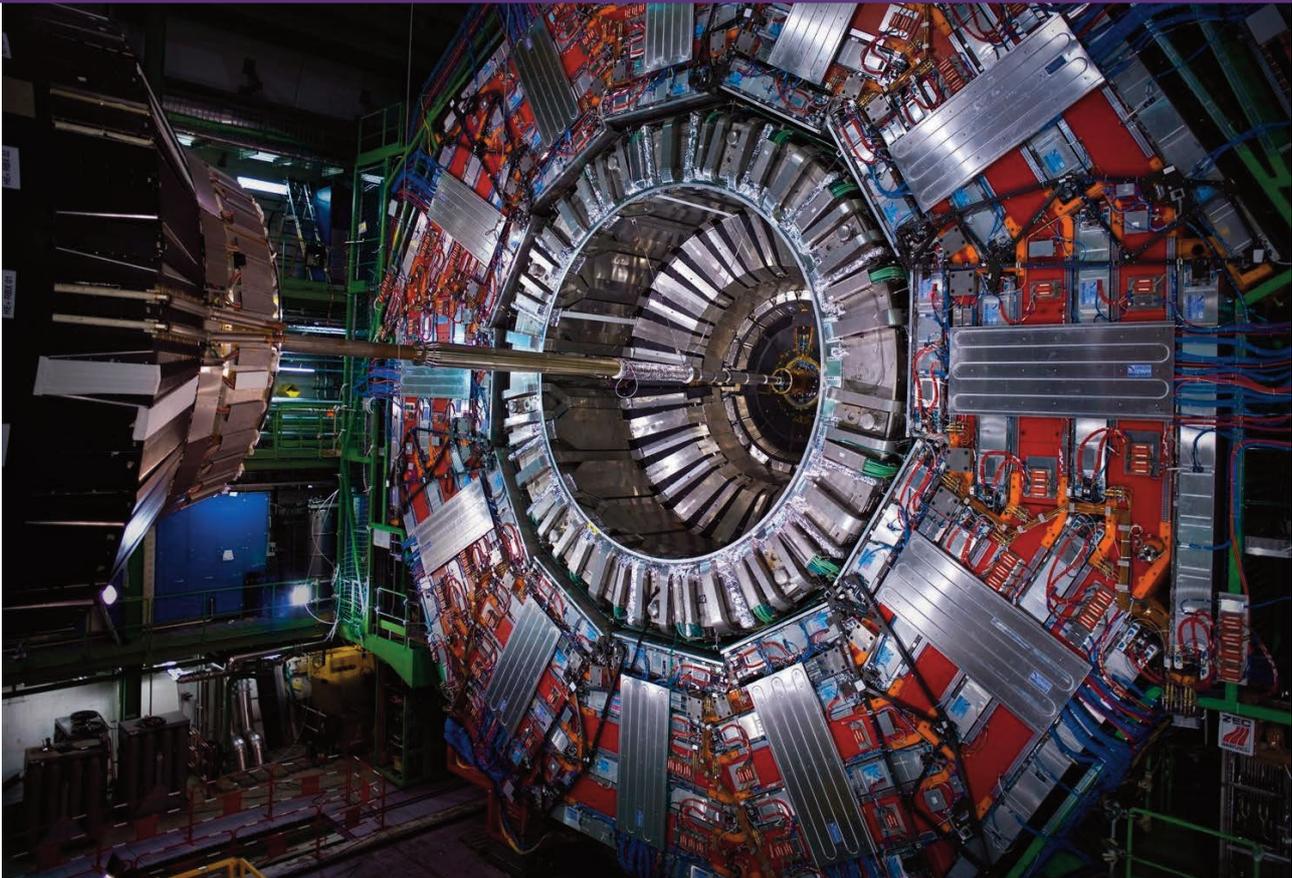


Figura 1. Dispositivo CMS (Compact Muon Solenoid; Solenoide compacto de muones) del Gran Colisionador de Hadrones (Large Hadron Collider; LHC) del CERN.

dades y los fenómenos, mientras la previsibilidad es una propiedad epistémica, es decir, relativa a la capacitación para llegar a entenderlos e interpretarlos predictivamente. Un fenómeno caótico como el clima puede ser muy difícil de prever — o incluso ser imprevisible — en la práctica, por la extrema dificultad metodológica de su estudio a partir de las causas y de los factores implicados, pero eso no significa que sea un proceso intrínsecamente incierto. La incertidumbre define el carácter íntimo de un fenómeno real, no la forma ni la complejidad a través de las que puede llegar a ser conocido por nosotros.

La brecha entre predictibilidad y comprensibilidad amenaza con volar por los aires todo el proyecto científico, como indica David Krakauer, debido a que parece que hemos llegado a un límite en el que la comprensión y la predicción se están desalineando (35). Durante los inicios de la ciencia moderna, la de Bacon y Newton, todo parecía encajar satisfactoriamente en lo que podríamos llamar un “círculo virtuoso”. Teorías rigurosas bien respaldadas por observaciones permitieron avanzar hacia lo que parecía ser la comprensión de la totalidad de la realidad, desde la mecánica cósmica hasta el electromagnetismo y la genética mendeliana.

Sin embargo, el crecimiento exponencial del “big data” está acrecentando la brecha entre predictibilidad y comprensibilidad que mencionábamos anteriormente, hasta el punto de que el vínculo

entre la comprensión y la predicción parece haber dejado de ser válido. Los modelos matemáticos, alimentados por monstruosas cantidades de datos de origen muy diverso, proporcionan predicciones cuasi-milagrosas pero, al mismo tiempo, nos ocultan la explicación hasta el punto de llevarnos a pensar que la razón llega a ser prácticamente innecesaria, siempre que los resultados obtenidos merezcan la pena.

El delicado equilibrio entre la **comprensión del significado de la realidad** (la ontología), es decir, el conocimiento profundo de la naturaleza del mundo, y la **predicción de las manifestaciones de la realidad** (la epistemología), el dominio del proceso mediante el que adquirimos conocimiento, busca optimizar nuestra comprensión actual llevándonos a apreciar nuevas características, lo que nos faculta para formular nuevas leyes fundamentales de la realidad que, a su vez, permiten hacer nuevas predicciones que deberán ser confirmadas o refutadas.

Sin embargo, en la actualidad, tal equilibrio parece estar desplazándose hacia la parte experimental y, especialmente, la computación de ingentes cantidades de datos. Es cierto que, de otra manera, seguiríamos atascados en problemas de muy difícil solución. En este sentido, podemos considerar que la mecánica cuántica vino a primar la justificación de los resultados por encima de todo, lo



que implica desarrollar una teoría nueva con el fin fundamental de justificar y predecir resultados que de otra manera “nos mantendrían atascados en el barro”.

Pero, a cambio de unos resultados extraordinariamente exactos, la mecánica cuántica nos impuso como tributo no poder intuir el mecanismo que los produce. Como reconocían algunos de sus científicos más significados, “la mecánica cuántica es fundamentalmente incomprensible” (Niels Bohr), “si crees que entiendes la mecánica cuántica, no entiendes la mecánica cuántica” (Richard Feynman), hasta llegar a la abnegada aceptación de John von Neumann de que “no entiendes la mecánica cuántica, simplemente te acostumbras”.

Idealmente la confirmación de una hipótesis científica requiere considerar los siguientes aspectos:

- Robustez explicativa del modelo sometido a ensayo; es decir, que éste disponga de sólidos fundamentos teóricos y un andamiaje lógico-matemático apropiado, así como que sea capaz de explicar la mayor cantidad y diversidad posibles de aspectos previamente observados del fenómeno objeto de estudio.
- Diseño y ejecución de experimentos no solo confirmatorios sino también *diferenciadores* que permitan obtener datos o mediciones suficientemente distintos de los obtenidos con otras hipótesis alternativas.
- Datos correctamente registrados y debidamente *contrastados*; es decir, observados, medidos y reproducidos empleando procedimientos y escalas previamente validadas, preferiblemente independientes del propio modelo testado e incluso de los propios investigadores.
- Prevenir, corregir o paliar los efectos de posibles *errores accidentales y sistemáticos (sesgos)*, hasta reducirlos a un mínimo predeterminado que sea aceptable por la comunidad científica.

Una cuestión fundamental a la que ya hemos aludido es que el marco conceptual científico es muy relevante para la medición en ciencia, porque el contexto científico estándar — eso que Thomas Kuhn llamaba *paradigma* — determina el método y, con ello, la precisión y la exactitud de las mediciones realizadas en un estudio.

Por ejemplo, el valor de la edad del universo que aceptamos actualmente como más probable está en torno a 13.770 millones de años. Sin embargo, este valor no procede de una medición directa sino que es una cantidad teórica calculada a partir del *Modelo Cosmológico Estándar*, que ha sido extrapolada hacia atrás en el tiempo hasta el “Big Bang”; es decir, es una estimación que va más allá del intervalo de observación física (19).

Con otros modelos cosmológicos no homogéneos — no copernicanos — el resultado sería muy diferente e incluso, partiendo de paradigmas estacionarios, como el defendido por Fred Hoyle, su origen se remontaría al infinito. Curiosamente, Hoyle fue el res-

ponsable de acuñar el término burlesco de “Big Bang”, con el ánimo de desprestigiar la propuesta — que hoy constituye el estándar cosmológico — de lo que se conoce como “Gran Explosión” u, originalmente, como “Átomo primigenio” (Lemaître), el punto inicial en el que se formó la materia, el espacio y el tiempo del universo, a partir de trabajos de — entre otros — Alexander Friedman (1922), Georges Lemaître (1927), Edwin Hubble (1929) y George Gamow (1948).

Por supuesto, todo lo indicado no implica — en absoluto — minusvalorar el extraordinario valor de los modelos científicos estándares actuales. Antes, al contrario, la *teoría cuántica de campos*, es decir, el formalismo teórico empleado para describir el comportamiento de las partículas elementales (electrones, fotones, quarks, etc.), ha tenido y tiene rotundos éxitos. Baste recordar que, entre sus numerosas y excelentes predicciones teóricas confirmadas experimentalmente, el valor del momento magnético del electrón es la más exacta de la historia de la ciencia, con una desviación de menos de 1 parte en cien mil millones ($< 1:10^{11}$).

Pese a ello, experimentos recientes muestran que el valor del momento magnético del muón — uno de los “hermanos pesados e inestables” del electrón, junto con el tauón — es ligera pero significativamente mayor de lo que predice la teoría (20). El muón pertenece a la segunda generación de leptones (el tauón es el correspondiente miembro de la tercera) que, como el electrón, tiene carga negativa aunque su masa es 207 veces mayor que este último y además es muy inestable: su vida media es de $2,2 \cdot 10^{-6}$ segundos, mientras que la del electrón es de — al menos — 66.000 cuatrillones ($6,6 \cdot 10^{28}$) de años, unos 5 trillones de veces mayor que el valor aceptado para la edad actual del universo.

En definitiva, ningún modelo o teoría científica — ni siquiera la prodigiosa electrodinámica cuántica (QED) — está exenta de ser sometida a una permanente revisión, en un proceso ilimitado de retroalimentación entre teoría y experimentación, conectadas a través de la medición. Esa es, precisamente, una de las mayores fortalezas de la ciencia.

6. ERRORES, SESGOS Y FALSIFICACIÓN (Y RETRACTACIÓN) DE DATOS CIENTÍFICOS

Como se indicó anteriormente, para confirmar o refutar cualquier hipótesis científica también se requiere prevenir, corregir o paliar los efectos de posibles errores accidentales y sistemáticos. Los primeros, los accidentales o aleatorios, afectan fundamentalmente a la precisión de los resultados, aunque también pueden afectar a la exactitud. El grado de *precisión* se refiere a la mayor o menor dispersión del conjunto de valores obtenidos de mediciones repetidas de una magnitud y, por tanto, cuanto menor es la dispersión mayor la precisión. Afortunadamente, hay procedimientos que



permiten evitar los errores aleatorios en muchas ocasiones o, al menos, corregirlos o compensarlos en cierto grado.

Mucho más relevantes para cualquier estudio científico son los errores sistemáticos o *sesgos*, porque reducen o incluso llegan a anular la *exactitud* de la medición, es decir, la veracidad de los resultados, su correspondencia con la realidad. A esto debe añadirse que los sesgos no afectan en muchos casos a la precisión, debido a que los resultados sesgados frecuentemente son homogéneos, lo que puede proporcionar una falsa seguridad para el investigador. En otras palabras, los sesgos representan la diferencia entre lo que creemos que estamos midiendo y lo que estamos midiendo realmente (21).

En el ámbito de la investigación clínica, los sesgos pueden producirse tanto en la fase experimental, como en la elaboración de las conclusiones y en la difusión de éstas. En concreto, podemos producir sesgos durante cada cualquiera de las fases experimentales:

- En la planificación: desde la definición de objetivos y la selección de la metodología de investigación (incluyendo el diseño, la población de muestra y los criterios de inclusión y exclusión, la definición y elección de variables, unidades y escalas, los métodos de validación e inferencia estadística, etc.
- En la ejecución: por incumplimiento sistemático de procedimientos, de calendarios u horarios de intervenciones, etc.
- En la obtención de resultados: diseño o empleo impropio de métodos y unidades de registro de datos, de análisis estadístico, de representación gráfica, etc.

Pero también son muy relevantes en investigación clínica los sesgos relacionados con una incorrecta discusión y elaboración de las conclusiones del estudio. Por ello, es muy importante acotar y discutir sistemáticamente todo aquello que los resultados experimentales de un estudio permiten (o no) afirmar o refutar, con el fin de establecer racional y éticamente los límites del conocimiento generado por el estudio. Este apartado específico de "limitaciones del estudio" es cada vez más valorado en las revistas científicas de mayor impacto y, de hecho, en muchas de ellas constituye un apartado obligatorio para cualquier artículo original. En este sentido, entre los aspectos más relevantes a considerar, podemos destacar los siguientes:

- Calibrar el grado de confianza en los resultados en función de los objetivos y métodos usados.
- Justificar qué (y qué no) se puede esperar sobre el impacto científico del estudio en su área y qué repercusión potencial puede tener sobre la ciencia y la sociedad.
- Señalar si son posibles otras explicaciones racionales alternativas a la hipótesis testada, tomando en consideración los resultados obtenidos.

- Ponderar si los resultados son generalizables o extrapolables a otras circunstancias diferentes a las empleadas.
- Valorar la representatividad de la muestra seleccionada con relación al objetivo del estudio y por qué no se seleccionaron otras posibles alternativas.
- Demostrar la idoneidad de los métodos utilizados y las mediciones realizadas, así como los motivos por los que se desestimaron otras posibles alternativas.
- Confirmar, en su caso, la pertinencia de la programación cronológica del estudio y de la toma de datos, en relación a otras alternativas posibles.
- Justificar las tasas de conformidad o tolerancia empleadas en las mediciones,
- Declarar la existencia y, en su caso, aclarar su pertinencia de intereses económicos o de otro tipo por parte de los autores.
- Y, no menos importante que todo lo anterior, es hacer un higiénico ejercicio de humildad científica y de inteligencia práctica y emocional, porque quien menosprecia su propia ignorancia, la agrava con su estupidez

Lamentablemente, comprobamos que en bastantes artículos originales publicados en revistas científicas el apartado destinado a describir la metodología empleada en el experimento tiene un papel cada vez más marginal, quedando reducido en muchos casos a la mínima expresión y, además, empleando una terminología manifiestamente imprecisa. Además, no es infrecuente el recurso a métodos y herramientas de investigación no validados previamente de forma empírica o el empleo de procedimientos inapropiados de inferencia estadística; en este sentido, las pruebas de significación de la hipótesis nula con informes de valores de $p < 0,05$ — el famoso $p < 0,05$ — están integradas en infinidad de estudios, a pesar de ser un método inferencial deficiente para la mayoría de ellos (22).

El **sesgo editorial o de publicación** es un tipo de error debido a la confianza infundada del científico en que todo el conocimiento antecedente sobre una determinada materia reside solo los estudios previamente publicados, generalmente en revistas de alto impacto. Es lo podríamos describir con la frase: "lo que no se publica no existe". En realidad, muchos artículos originales que no aparecen en revistas de amplio impacto, acaban haciéndolo en otras de divulgación más marginal, o son archivados en bases documentales de difícil acceso.

La importancia del sesgo de publicación en investigación científica es extraordinaria, ya que puede falsear la fundamentación de los resultados anteriores sobre los que se apoya un estudio, alterando de forma relevante la hipótesis sometida a investigación.

El sesgo editorial puede afectar gravemente a la elaboración de revisiones sistemáticas y metanálisis, valiosas herramien-



tas que permiten combinar y sintetizar los resultados de estudios previos y, en el ámbito biosanitario, evaluar el efecto de una intervención en salud y elaborar o actualizar guías de práctica clínica.

Con la generalización actual de los llamados repositorios o servidores de preimpresión (preprint servers) en línea, previsiblemente el impacto del sesgo editorial tiende a disminuir. Además, hay metodologías que permiten cuantificar su impacto a través de modelos de selección, gráficos en embudo (funnel plot), asimetría de las desviaciones estandarizadas, etc.

Por su parte, el **sesgo de edición** o, en palabras llanas, el sectarismo científico, consiste en alterar, retardar o negar la publicación de un artículo original por motivos extracientíficos; es decir, por prejuicios sobre autores, sus ideas originales, país o continente de origen, centro académico, empresa o institución, publicación previa o no en la revista, costes de edición (pago por publicar), pertenencia o no a determinados grupos cooperativos, idioma, etc. Cabe decir que es difícil encontrar a un solo científico que, al menos en algún momento de su carrera, no haya sido víctima de algún sesgo de edición.

Como indicábamos anteriormente, una herramienta que ha ayudado a paliar, al menos hasta cierto punto, los sesgos editoriales y de edición son las bases de datos o repositorios en línea de acceso libre y gratuito, que permiten hacer públicos artículos científicos en internet para adelantar o asegurar su difusión, antes de ser sometidos a una revisión por pares (peer review) y, en su caso, ser aceptados o no por publicaciones soportadas por empresas editoriales privadas, casi siempre previo pago de onerosas tarifas e importantes retrasos en la publicación. Por tanto, las ventajas obvias de este tipo de repositorios gratuitos y en línea son la gran rapidez de publicación y la ausencia de costes asociados; pero su desventaja principal es, por supuesto, la ausencia de una revisión científica.

El repositorio gratuito en línea más popular es **arXiv**, creado en 1989 por Paul Ginsparg como una simple lista de correo electrónico para unas pocas docenas de físicos teóricos, ha crecido hasta superar el día 3 de enero de 2022 los dos millones de artículos originales de matemáticas, física, ciencias de la computación, biología cuantitativa y estadística, a un ritmo actual de 1.200 originales al día, pero creciendo (23). Actualmente hay cientos de análogos (.Xiv) en múltiples áreas científicas y tecnológicas, soportados y patrocinados por diversas instituciones, mayoritariamente académicas previa rigurosa.

Una de las patologías o corrupciones más graves que afectan a la investigación científica es la **falsificación**, entendida como modificación o invención voluntaria de datos o mediciones. Su incidencia real es muy difícil de conocer, pero desde hace ya algunas décadas se viene denunciando de forma creciente. En este sentido, resultan especialmente reveladores los resultados de un estudio re-

alizado sobre 7.000 científicos holandeses, donde se informa que el 8% de los investigadores — y, específicamente, el 10% en el ámbito de la biomedicina — que respondieron a la encuesta — más de la mitad de los solicitados — reconocieron haber falsificado o fabricado datos y cerca del 50% confesaron haber realizado “alguna” práctica de investigación cuestionable (24).

Todo lo cual no quiere decir necesariamente que el nivel de corrupción científica sea ahora mayor que en el pasado, sino que actualmente tenemos muchos y mejores métodos para detectarla y denunciarla.

Por otro lado, se produce una **retractación** de un artículo científico cuando alguno o todos los autores de un estudio publicado, o los propios editores de la publicación, desautorizan expresamente en el mismo medio lo previamente publicado. Los motivos de retractación son muy diversos y van desde la inclusión inadvertida en el texto de graves errores científicos (diseño, muestreo, procedimientos de ejecución, análisis de datos, omisión de información, limitaciones conceptuales del estudio, etc.) hasta la comisión de un fraude u otro tipo de violación ética, tales como plagio de ideas, métodos, resultados o conclusiones de otros autores sin consignar la debida atribución; también se incluyen como motivos de retractación la falsificación de datos o fabricación “ad hoc”, la redundancia o duplicado de datos previamente publicados en la misma o en otra publicación, la proposición de conclusiones inadecuadamente soportadas por los datos obtenidos, etc.

Se ha constatado una tendencia creciente de **retractaciones** de artículos científicos en los últimos años, debido a errores, plagio o autoplagio y falsificación o fabricación “ad hoc” de datos. Gran parte de las retractaciones se producen antes de los dos primeros años desde la publicación y suelen ser solicitadas por alguno o todos los autores del original; sin embargo, a pesar de que las retractaciones se producen en los mismos medios donde fueron publicados los originales, gran parte de ellos fueron citados incorrectamente en otros originales (5).

En este sentido, la práctica de validar los estudios previamente publicados no es tan común en biomedicina como lo es en las ciencias naturales, lo que ha ido mermando la credibilidad de la investigación clínica, como ha sido puesto de manifiesto por algunos especialistas en edición científica (25).

Retraction Watch es una base de datos y sitio web, ambos organizados y administrados por profesionales de la información científica, sin ánimo de lucro y actualmente financiado por sus propios lectores, dedicado a detectar, recopilar y publicar los casos de retractaciones. La misión del *Center for Scientific Integrity*, la organización matriz de *Retraction Watch*, es promover la transparencia y la integridad en la ciencia y las publicaciones científicas, y difundir las mejores prácticas y aumentar la eficiencia en la ciencia. Para

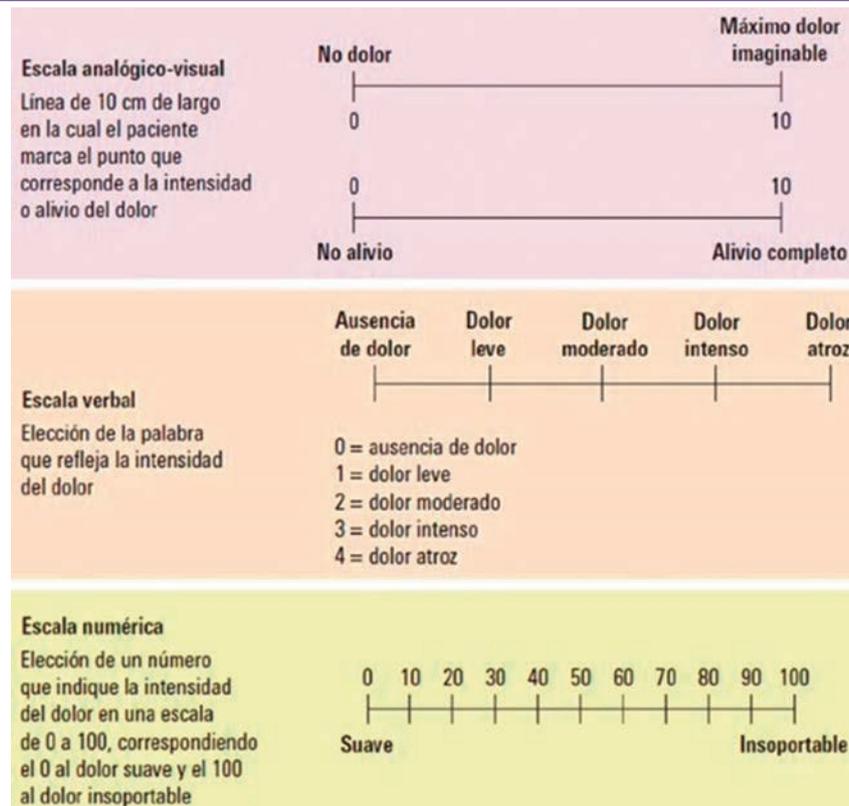


Figura 2. Escalas sobre autovaloración del dolor.

esta organización, retirar un original o retractarse significa lo mismo, porque considera que las revistas que lo han retirado generalmente lo hacen para no justificar por qué se retracta un artículo y, a veces, para hacer que un artículo desaparezca sin dejar rastro. Su base de datos está disponible gratuitamente para científicos, académicos y cualquier otra persona interesada en analizar la información (26).

7. PARTICULARIDADES DE LA MEDICIÓN EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA: ¿OBJETIVAR LO SUBJETIVO?

El gran reto de la investigación clínica — aquello que la hace particularmente problemática desde una perspectiva científica — es tratar de objetivar fenómenos que, en muchas ocasiones, son esencialmente subjetivos — como el dolor o la depresión — además de otros que, estos sí, pueden ser más fácilmente parametrizados.

El motivo de esta dificultad adicional es obvio: **el sujeto de la investigación es el ser humano**, considerado tanto individual como colectivamente, lo que implica la condición de persona pensante (que es consciente de su intervención en un estudio), emocional (que responde a partir de estados mentales o de actitudes), moral (que se rige por principios que supeditan su comportamiento personal) y social (que es consciente y partícipe de su relación con otras personas y colectivos). Todo ello, entre otros factores, multiplica

la incertidumbre de las respuestas y obliga a extremar las exigencias metodológicas y éticas del científico responsable del estudio clínico. Si bien se puede lograr una medición precisa en el laboratorio de parámetros bioquímicos, previamente estos han debido ser correlacionados de forma biunívoca y preciso con algún elemento de la salud humana.

¿Qué es bienestar? ¿Según qué estándares podemos llamar a una población saludable?, se pregunta Sean Valles, mostrando la preocupación por la inconstancia y la contingencia de la medición, que deja mucho espacio para que los valores y las motivaciones de los profesionales den forma — para bien o para mal — a los resultados del proceso de medición (27).

Por otro lado, es evidente que desconocemos muchas de las variables que podrían afectar a los resultados de un experimento clínico y, esperamos — uno poco “mágicamente” — que la aleatorización de la muestra distribuya de forma equitativa los posibles “factores de confusión”, es decir, los numerosos aspectos no considerados en el diseño del estudio clínico, como la existencia de hábitos alimentarios personales desconocidos — entre otras muchas circunstancias posibles — que podrían afectar significativamente al metabolismo de un fármaco.

Es cierto que se han desarrollado multitud de escalas sobre autovaloración del dolor (como los que se muestran en la figura 2) y de cuestionarios que integran y ponderan diferentes as-



pectos afectivos, sensoriales, etc., transformándolos en cifras abstractas e intervalos numéricos discretos. ¿Pero cómo interpretar en cada paciente si, por ejemplo, una unidad es o no equiparable a lo largo de toda la escala considerada? ¿Representa la variación de 10 a 20 el mismo grado de magnitud del cambio fisiopatológico que el descrito con la variación de 70 a 80? ¿Esa valoración personal es siempre la misma, con independencia de la intervención terapéutica?

¿Es objetivable el nivel de comprensión de cada paciente sobre lo que le pregunta el observador clínico y la capacidad del paciente para expresar lo él que experimenta en cada momento? ¿Cómo interpretar resultados que proceden de combinar datos subjetivos de múltiples pacientes? ¿Es la aleatorización de grandes series de pacientes una respuesta científicamente rigurosa? ¿Tiene sentido hablar de “paciente promedio”? En resumen: ¿Hasta qué punto — si es que lo hay — podemos objetivar (es decir, cuantificar sistemáticamente) sensaciones e interpretaciones subjetivas, como el dolor, la pérdida de motivación o una alucinación visual?

Por otro lado y por si fuera poco, la respuesta individual de cada persona sometido a una intervención clínica está mediada por múltiples factores no relacionados con los efectos objetivos propios de la intervención; factores que, por supuesto, deben ser debidamente ponderados, entre otros (28):

- Los omnipresentes y poderosos efectos placebo y nocebo.
- El empleo incontrolado de otros tratamientos, adyuvantes o no.
- Los múltiples factores que conforman “el estilo de vida” y “el entorno” de cada paciente, pero que no son considerados — o declarados — en la población seleccionada — o excluida — para el estudio.
- La constitución genética completa y no solo la presencia, ausencia o mutación de determinados genes considerados “ad hoc” por el investigador.
- La actitud psicológica del paciente en relación con la intervención y con el observador clínico, entendida como predisposición, resistencia, desconfianza, esperanza, etc.
- El nivel de comprensión de cada paciente sobre lo que le pregunta el observador clínico y la capacidad del paciente para expresar lo él que experimenta en cada momento
- La existencia real de procesos espontáneos e inesperados de remisión de la enfermedad.
- Diversos fenómenos sociológicos y sesgos estadísticos asociados al propio ensayo, como se indica a continuación.

Desde hace varias décadas, un aspecto fundamental de la investigación de nuevos medicamentos es mostrar que el medicamento experimental es más efectivo que el placebo, para demostrar objetivamente su eficacia. En este sentido, el primer ensayo clínico

controlado con placebo y publicado se realizó en el año 1931, en el que se estudiaba el aurotiosulfato (Sanocrysin®) como tratamiento de la tuberculosis, utilizándose agua destilada como placebo (29).

Desde entonces se han desarrollado estrategias especiales para predecir el comportamiento de los pacientes en relación al placebo, con el fin de excluirlos antes de que sean admitidos a un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo o para eliminar o reducir los efectos más relevantes de este último, especialmente con el fin de evitar los que se conoce como “paradoja de la eficacia” (*efficacy paradox*). Esta paradoja implica que los grupos (brazos) de tratamiento con placebo del estudio podrían llegar a experimentar un efecto mayor que el tratamiento supuestamente activo o basado en la evidencia. Por otro lado, es importante considerar que tasas elevadas de respuesta al placebo obstaculizan los esfuerzos para detectar la eficacia real de los nuevos fármacos, contribuyen a que los resultados de los ensayos resulten fallidos o ambiguos y, en última instancia, retrasan la incorporación de nuevos tratamientos a la clínica (30).

Un fenómeno particularmente interesante es el efecto positivo que se observa en la conducta de las personas participantes en un ensayo clínico, aparentemente debido al simple hecho de saberse observadas. Este efecto es bien conocido e incluso utilizado en psicología industrial.

Un ejemplo paradigmático de ello es el experimento realizado en los años 20 del siglo pasado, que describió lo que acabó denominándose como *efecto Hawthorne*. El nombre hace referencia a un pueblo próximo a Chicago, en Estados Unidos, en el que se ubicaba la *Western Electric Company*, donde se realizó un conjunto de experimentos psicológicos relacionados con los condicionantes de la productividad laboral de los más de 20.000 empleados de la compañía. En concreto, se observaron mejoras en el rendimiento laboral tras la implementación de cambios en el sistema de producción, pero con la peculiaridad de que esta mejora podía observarse tanto si los cambios eran objetivamente positivos para el proceso de producción, como si no lo eran. Tras varios años de observación sistemática, la conclusión fue que una parte relevante del beneficio observado se debía al hecho de que los trabajadores se sabían observados y no al efecto propio relacionado con la — supuesta — mejora implementada en el proceso productivo (31).

Otro interesante fenómeno es el denominado *regresión a la media*, que refleja el hecho de que, en la medición de una variable clínica de naturaleza continua en un ensayo clínico, los individuos que se encuentran más alejados de los valores medios de la variable tienen más probabilidades de obtener, en mediciones posteriores, un resultado que tiende a converger con el valor medio de la población estudiada. El fenómeno de regresión a la media es mucho más común en estudios con enfermos de patologías de ca-



rácter fluctuante, como la artritis reumatoide o la colitis ulcerosa, en las que el paciente solicita atención médica — o acepta participar en un ensayo clínico — cuando los síntomas son más graves, como ocurre en un brote agudo, por lo que en observaciones posteriores, cuando el paciente se siente observado y los síntomas han remitido o disminuido, la estimación de la gravedad del cuadro patológico es claramente inferior (32).

El *efecto Rosenthal*, también conocido como *efecto Pigmalión* o *efecto esperado*, se manifiesta en contextos terapéuticos, donde tanto los clínicos como los evaluadores, con el paso del tiempo, pueden dar menor importancia a los síntomas comunicados porque esperan que los pacientes mejoren con el tiempo, lo cual podría conducir a una falsa impresión de mejoría. Este efecto también influye en la interacción entre clínico y paciente, dando como resultado un mayor efecto placebo o psicoterapéutico y, en cualquier caso, una verdadera mejoría.

Por su parte, el *efecto halo* implica que la mejora en un síntoma da lugar a expresiones de optimismo y bienestar por el paciente, que reducen el impacto negativo de otros síntomas, incluso si estos últimos realmente no han mejorado.

Debido a las notables y abundantes dificultades para los parametrizar fenómenos subjetivos de interés clínico, es fundamental, definir y justificar previamente la magnitud mínima del cambio que puede producir un efecto clínicamente relevante para el paciente y para el observador (*minimum clinically important difference*, MCID), para poder medir correctamente el efecto de una intervención en cada estudio. Como indicaba Kathy Liu en relación con los ensayos clínicos para testar fármacos en pacientes con enfermedad de Alzheimer, “sin MCID, los patrocinadores podrían encontrar motivos para potenciar los ensayos para detectar significación estadística solo para efectos pequeños y potencialmente intrascendentes en los resultados clínicos. Las MCID benefician a pacientes, familiares, cuidadores y a los sistemas de atención sanitaria, por lo que deben incorporarse en los ensayos clínicos y en la guía de desarrollo de fármacos para la enfermedad de Alzheimer” (33).

8. CONCLUSIONES

- La medición es un integrante esencial de la ciencia; uno de sus sellos distintivos, fuente primaria de conocimiento y el imprescindible nexo de unión entre la teoría y la realidad, permitiendo que las hipótesis y los experimentos se retroalimenten y mejoren continuamente.

- En el estudio científico de cualquier fenómeno, la intervención del observador y el propio hecho de la observación perturba al fenómeno estudiado. Por ello, siempre es preciso tomar en consideración el grado de perturbación que produce, algo que

en investigación clínica puede ser particularmente complejo por la multiplicidad y variabilidad de las manifestaciones humanas.

- El ámbito científico es cada vez es más multidisciplinar, interdisciplinar y transdisciplinar, lo que implica el empleo de métodos, términos y unidades no siempre son coherentes ni directamente inteligibles entre ellos.

- La predictibilidad de un fenómeno no presupone necesariamente su comprensibilidad. Nada impide — en principio — que dos o más hipótesis científicas distintas puedan ser coherentes con un mismo conjunto de datos u observaciones, por lo que es prioritario diseñar experimentos con mediciones para obtener datos que puedan ser suficientemente diferentes con cada modelo.

- Los sesgos reducen la veracidad y perturban la divulgación de los resultados de un experimento; y en muchos casos lo hacen sin afectar a la precisión de los datos, lo que puede atribuirles una falsa fiabilidad.

- Uno de los grandes retos de la investigación clínica es objetivar fenómenos que son esencialmente subjetivos, debido a la complejidad del sujeto observado (ser humano), por su condición de ente pensante, emocional, moral y social, lo que multiplica la incertidumbre de sus respuestas tanto individuales como colectivas, y extrema las exigencias metodológicas y éticas del científico.

- La respuesta de cada individuo a una intervención clínica incorpora múltiples factores no relacionados con los efectos objetivamente achacables a la intervención, pero que deben ser debidamente ponderados en cualquier caso.

- Para poder medir científicamente el efecto de una intervención en un ensayo clínico, es fundamental definir y justificar previamente la magnitud mínima del cambio que puede dar lugar a un efecto que sea clínicamente relevante para el paciente y para el observador.

9. REFERENCIAS

1. Bunge M. La ciencia. Su método y su filosofía. Editorial Laetoli, 2013. ISBN 9788492422593
2. Cuéllar Rodríguez S. Some thoughts on science. An Real Acad Farm. 2015; 81(3): 230-238
3. Brooks RA, Mataric MJ. Real Robots, Real Learning Problems. En “Robot Learning”; Jonathan H. Connell, Sridhar Mahadevan, eds. Springer, Boston (USA); pp.193-213. DOI: 10.1007/978-1-4615-3184-5 (1993)
4. Popper KR. Conjectures and Refutations: The Growth of Scientific Knowledge (Routledge Classics). ISBN: 9780415285940.
5. Cuéllar Rodríguez S. Retracción y normalización de la investigación científica de la COVID-19. Panorama Actual Med. 2021; 45(444): 595-601.
6. Korzybski A. A Non-Aristotelian System and its Necessity for Rigour



- in Mathematics and Physics. Artículo presentado ante la American Mathematical Society, en New Orleans, Louisiana. American Association for the Advancement of Science, December 28, 1931.
7. ICONO: Observatorio Español de I+D+i. Percepción Social de la Ciencia y la Tecnología en España. Fundación Española para la ciencia y la tecnología (FECYT). Ministerio de Ciencia e Innovación. Disponible en: <https://icono.fecyt.es/principales-indicadores/produccion-cientifica> (consultado el 23 de diciembre de 2021).
 8. Moyer M. ¿Es digital el espacio? *Investigación y Ciencia*. 2012; abril, pp. 16-23.
 9. Penrose R. El camino de la realidad. Una guía completa de las leyes del universo. Editorial Random House Mondadori, 2006. ISBN: 9788483066812
 10. Díaz G. Esbozo de una filosofía zubiriana de la matemática. Actas del II Congreso de la Sociedad de Lógica, Metodología y Filosofía de la Ciencia en España. Bellaterra, 6-8 de febrero de 1997, pp. 141-5.
 11. Cuéllar Rodríguez S. Productividad científica y promiscuidad editorial. *Panorama Actual Med*. 2020; 44(438): 1225-1233
 12. Ioannidis JPA. Rethink Funding. *Sci Am*. 2018; 319(4): 52-5. Doi: 10.1038/scientificamerican1018-52
 13. Errington TM, Denis A, Perfito N, Iorns E, Nosek BA. Reproducibility in Cancer Biology: Challenges for assessing replicability in preclinical cancer biology. *eLife* 2021;10:e67995 DOI: 10.7554/eLife.67995
 14. Real Academia Española (RAE). Diccionario de la lengua española. 23ª edición, octubre 2013. Versión en línea: <https://dle.rae.es/>
 15. Cuéllar Rodríguez S. Medición y ciencia. *Panorama Actual Med*. 2021; 45(447): 1034-1039
 16. Ball P. Beyond the bond. *Nature*. 2011; 469: 26-8. DOI: 10.1038/469026a
 17. Wolchover N. What Is a Particle? *Quantamagazine*. Noviembre 12, 2020. <https://www.quantamagazine.org/what-is-a-particle-20201112/>
 18. Baggott J. Calculate but don't shut up. [https://aeon.co/essays/shut-up-and-calculate-does-a-disservice-to-quantum-mechanics?](https://aeon.co/essays/shut-up-and-calculate-does-a-disservice-to-quantum-mechanics/) (diciembre 2021)
 19. Uzan JP. ¿Hay que revisar el modelo cosmológico? *Investigación y Ciencia*. Noviembre 2021
 20. Fermilab. Muon g-2. April 27, 2021; <https://muon-g-2.fnal.gov/>
 21. Cuéllar Rodríguez R. Sesgos de publicación y edición científica: la metaciencia al rescate. *Panorama Actual Med*. 2020; 44(430): 37-47.
 22. Ioannidis JPA. Massive citations to misleading methods and research tools: Matthew effect, quotation error and citation copying. *Eur J Epidemiol*. 2018; 33(11): 1021-3. DOI: 10.1007/s10654-018-0449-x.
 23. Garisto D. ArXiv.org reaches a milestone and a reckoning. *Scientific American*. January 10, 2022; <https://www.scientificamerican.com/article/arxiv-org-reaches-a-milestone-and-a-reckoning/>
 24. Chawla DS. 8% of researchers in Dutch survey have falsified or fabricated data. *Nature*. 2021 Jul 22. doi: 10.1038/d41586-021-02035-2
 25. González-Rayas JM, Rayas-Gómez AL, González-Yáñez JM, García-González JJ, Hernández-Hernández JA, López-Sánchez RC. La nueva normalidad en la investigación médica: replicabilidad y reproducibilidad. *Rev Biomed*. 2020; 31(3): 108-10
 26. Retraction Watch. Disponible en: <https://retractionwatch.com/>
 27. Valles S. Philosophy of Biomedicine. The Stanford Encyclopedia of Philosophy (Summer 2020 Edition), Edward N. Zalta (ed.), <https://plato.stanford.edu/archives/sum2020/entries/biomedicine/>
 28. Cuéllar Rodríguez S. Metascience: reflections on the reproducibility of research in pharmacology. *An Real Acad Farm*. 2019; 85(1): 4-11
 29. Amberson JB, McMahon BT, Pinner M. A clinical trial of Sanocrysin in pulmonary tuberculosis. *Am Rev Tuberc*. 1931; 24: 401-35.
 30. McQueen D, Cohen S, St John-Smith P, Rampes H. Rethinking placebo in psychiatry: How and why placebo effects occur. *Advances in Psychiatric Treatment*. 2013; 19(3): 171-180. doi:10.1192/apt.bp.112.010405
 31. Sedgwick P, Greenwood N. Understanding the Hawthorne effect. *BMJ*. 2015; 351: h4672. doi: 10.1136/bmj.h4672
 32. Whitney CW, Von Korff M. Regression to the mean in treated versus untreated chronic pain. *Pain*. 1992; 50(3): 281-5.
 33. Liu KY, Schneider LS, Howard R. The need to show minimum clinically important differences in Alzheimer's disease trials. *Lancet Psychiatry*. 2021 Nov; 8(11): 1013-1016. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00197-8.
 34. Heidegger, Martin. *Filosofía, ciencia y técnica*. Santiago de Chile, Editorial Universitaria (1997). ISBN 9561113112
 35. Krakauer DC. At the limits of thought. *Aeon Magazine*; 4 feb 2022. <https://aeon.co/essays/will-brains-or-algorithms-rule-the-kingdom-of-science?>

Si desea citar nuestro artículo:

Epistemología de la medición

Santiago Cuéllar Rodríguez

An Real Acad Farm [Internet].

An. Real Acad. Farm. Vol. 88. nº 1 (2022) · pp 31-44

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2022.88.01.02>

PROTAC: REDIRIGIENDO LOS SISTEMAS DE DEGRADACIÓN DE PROTEÍNAS A NUEVOS SUSTRATOS

PROTAC: REDIRECTING PROTEIN DEGRADATION SYSTEMS TO NEW SUBSTRATES

Ángel Cores Esperón y Mercedes Villacampa Sanz

Unidad de Química Orgánica y Farmacéutica, Departamento de Química en Ciencias Farmacéuticas. Facultad de Farmacia, Universidad Complutense, 28040 Madrid, España-

corresponding author: acores@ucm.es / mvsanz@ucm.es

REVISIÓN

Trabajo ganador del premio CINFa del concurso científico de la RANF 2021

RESUMEN

Tradicionalmente el diseño de fármacos se ha basado en el diseño de moléculas pequeñas hasta la aparición de terapias basadas en ácidos nucleicos, ya sea por la modificación de ciertos genes o por impedir que las proteínas se transcriban de forma efectiva. Empleando estas nuevas aproximaciones se han podido modificar dianas que hasta el momento se consideraban inmodificables o al menos no lo podían ser por moléculas pequeñas. Sin embargo, estas nuevas aproximaciones no están carentes de limitaciones como la baja biodisponibilidad debido a su limitada estabilidad y dificultad para poder atravesar las barreras celulares. Además, en muchas ocasiones las modificaciones que generan son irreversibles con el consiguiente riesgo de padecer efectos adversos de forma crónica.

Como alternativa, han surgido con fuerza una serie de compuestos quiméricos heterobifuncionales denominados PROTACs (Protein Targeting Chimeras). Estos PROTACs son capaces de mantener en la proximidad de la ligasa E3 a una proteína de interés, marcándola con ubiquitina y finalmente, promoviendo su degradación mediada por el proteasoma. Esta aproximación permite la generación de diferentes estructuras de PROTAC por diseño racional o basado en la estructura y, además, permite las modificaciones estructurales necesarias para mejorar su perfil de estabilidad y farmacocinético manteniendo su actividad.

Esta revisión pretende dar una visión general de qué son los PROTACs, qué ligasas E3 se emplean por el momento, factores relevantes a la hora de desarrollar un PROTAC y otras aproximaciones similares que no emplean el proteasoma como ruta de degradación.

ABSTRACT

The small molecules development has dominated the design of new drugs until the rise of nucleic acid-based therapies, either by modifying a gene or by preventing it from being effectively transcribed. Taking advantage of this new approaches, the pharmacological intervention in therapeutic targets that are considered unmodifiable up to now with small molecules were allowed.

However, these new approaches are not devoid of defects such as low bioavailability due to their stability and pharmacokinetic problems, in addition to being irreversible DNA modifications in many cases, with the subsequent risk of suffering chronic adverse effects.

Alternatively, a series of chimeric heterobifunctional compounds, called PROTACs (Protein Targeting Chimeras), have emerged with force in recent years. These PROTACs are able to bring E3 ligases closer with proteins of interest in space to label them with ubiquitin. Finally, it was degraded by the proteasome. This approach enables the generation of different PROTACs structures by rational design and, also, allows the chemical structure modification to improve their stability and pharmacokinetic profile keeping their activity.

This review aims to give a comprehensive approach of what PROTACs are, what E3 ligases recruit, relevant factors in PROTAC development, and other approaches similar to this but that use non-proteasomal degradation pathways.

Palabras Clave:

PROTAC
ubiquitina
proteasoma
degradación de proteínas
dirigida
lisosomas
autofagia
LYTACs
MADTACs

Keywords:

PROTAC
ubiquitin
proteasome
targeted protein degradation
lysosome
autophagy
LYTACs
MADTACs



1. PROTACs, UNA ALTERNATIVA A LAS APROXIMACIONES BASADAS EN ÁCIDOS NUCLEICOS

Tradicionalmente en el descubrimiento de fármacos se han desarrollado moléculas pequeñas que actúan en sitios específicos de determinadas proteínas, activando o inhibiendo una acción determinada. Sin embargo, la presencia de proteínas que carecen de sitios bien definidos impide el desarrollo de moléculas pequeñas a través de este enfoque tradicional. Como alternativa a esta estrategia, han surgido con fuerza nuevas aproximaciones basadas en ácidos nucleicos que han permitido modificar la expresión de proteínas o inhibirla por completo como es el caso del CRISP/Cas9 o el empleo de siARN. Sin embargo, estas nuevas aproximaciones no están exentas de limitaciones como pueden ser los problemas de liberación, biodisponibilidad y estabilidad.

Recientemente, se han desarrollado compuestos basados en moléculas pequeñas, capaces de producir la degradación selectiva de proteínas, principalmente a través del sistema ubiquitina-proteasoma (UPS). Esta estrategia se basa en el empleo de compuestos quiméricos heterobifuncionales (PROTACs, en inglés Protein Targeting Chimeras), capaces de reconocer por un lado la proteína diana que debe de ser degradada y por el otro la ligasa E3 encargada de marcar a esta proteína para su eliminación por parte del proteasoma. Esta estrategia permite silenciar las diferentes proteínas de modo similar a los oligonucleótidos antisentido (ASO) o los siARN, a través de su degradación por el proteasoma, pero evitando los inconvenientes que presentan las terapias basadas en ácidos nucleicos (1).

El funcionamiento UPS está basado en un proceso secuencial, en el que una enzima activadora de ubiquitina (E1) tras el empleo de una molécula de ATP liga la ubiquitina al sitio activo de una ligasa E2. Finalmente, una ligasa E3 se encarga de la transferencia del residuo de ubiquitina desde la ligasa E2 al residuo de lisina adecuado en la proteína a degradar. Posteriormente, la adición de cadenas de varias unidades de ubiquitina sobre una proteína promueve el reconocimiento de esta por parte del proteasoma. El proteasoma es el encargado de degradar estas proteínas poliubiquitinadas y está formado por un complejo de proteínas organizado en dos tipos de subunidades:

Una subunidad 20S central, conformada por cuatro anillos apilados en forma de barril. Cada anillo está a su vez conformado por siete proteínas y se organizan quedando las dos subunidades α en el centro y las dos β en los extremos. Estas últimas son las que presentan la actividad catalítica en su cara interior.

Dos subunidades 19S, que se apilan sobre la parte exterior de los anillos β de la subunidad 20S. Estas subunidades más externas se encargan del proceso de reconocimiento de las cadenas de poliubiquitina y se encargan de hidrolizar el ATP.

La intervención farmacológica sobre el proteasoma ha demostrado ser una estrategia eficaz para evitar la degradación aberrante de proteínas que es el detonante de ciertas enfermedades. Un ejemplo es la degradación exacerbada mediada por el proteasoma de p53, uno de los principales reguladores de la apoptosis y del ciclo celular, que termina por desencadenar una división celular descontrolada y está relacionada con algunos tipos de cáncer. Esta degradación irregular del p53 está provocada por MDM2, una ligasa E3 que al encontrarse sobreexpresada en algunos tipos de tumores promueve una elevada degradación de p53 al marcarlo con cadenas de ubiquitina. La solución a esta eliminación masiva es el empleo de inhibidores del proteasoma.

Estos inhibidores presentan una estructura de péptidos con grupos altamente electrófilos en su extremo terminal, como pueden ser derivados del tipo ácido borónico en el bortezomib o epóxidos en el caso del carfilzomib. Estos compuestos se unen gracias a sus grupos electrófilos a residuos de tirosina del sitio catalítico del proteasoma impidiendo que lleve a cabo su actividad aminopeptidasa.

Por lo tanto, una pregunta lógica que surge es ¿Se puede emplear el proteasoma para degradar de forma selectiva proteínas sobreexpresadas o que estén teniendo una función aberrante? La respuesta es sí y la solución es el empleo de los PROTACs.

Aprovechando esta maquinaria, los PROTACs aproximan ligasas E3 con diferentes proteínas como receptores nucleares, factores de transcripción, proteínas estructurales, enzimas o proteínas reguladoras que de forma natural no se encontrarían próximas; favoreciendo así su degradación y corrigiendo la hiperactivación que puede ser la causa de diferentes condiciones patológicas o causantes de enfermedades (2).

La estrategia más empleada para la obtención de estos PROTACs se basa en el empleo de ligandos de una de estas ligasas bien establecidas y modificar la molécula que se une a la proteína de interés (PDI), así como el fragmento que une ambas subunidades. Este proceso de optimización generalmente da lugar a una molécula con capacidad para formar un complejo ternario y capaz de transferir las subunidades de ubiquitina a la proteína de interés. La primera vez que se mencionan estos compuestos bifuncionales es en el diseño de degradadores basados en β -TrCP por Crews y colaboradores (3).

2. PROTACs SEGÚN SU LIGASA E3

2.1 PROTAC basados en β -TrCP

La primera aplicación en la práctica de un PROTAC con capacidad para degradar una proteína fue descrita de nuevo por Crews y colaboradores en el que emplearon como ligasa E3 SCF β -TrCP para la degradación de los receptores de andrógenos (AR) y de

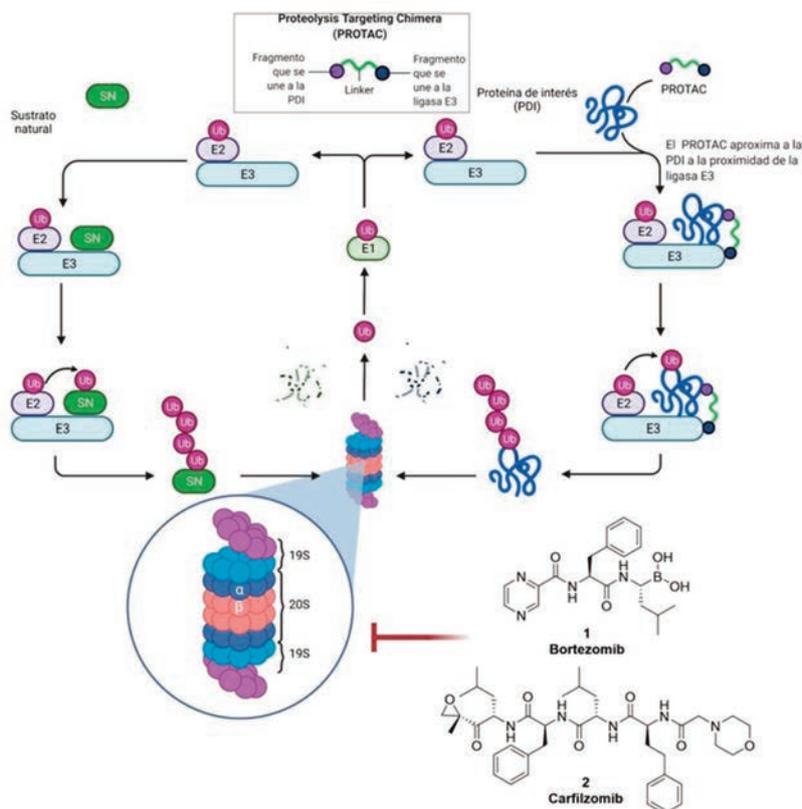


Figura 1: Funcionamiento del sistema UPS y como un PROTAC lo emplea para la degradación selectiva de proteínas de forma esquemática. Creado con BioRender.com.

estrógenos (ER). (4) β -TrCP es una proteína que contiene un dominio F-box que actúa como reclutador del resto de la ligasa E3 de la que forma parte formada por Skp1-Cul1- F-box (SCF). Dentro de la estructura de β -TrCP se encuentra un bolsillo formado por un dominio WD40 que reconoce como sustratos naturales proteínas que contienen secuencias fosforiladas en los residuos de serina con la secuencia genérica DpSGXXpS. (5) El dominio WD40 es el encargado de reconocer a la proteína $IB\kappa$, el inhibidor natural de $NF-\kappa B$, marcándola con ubiquitina y promoviendo su degradación, lo que finalmente induce la activación de $NF-\kappa B$. La secuencia de $IB\kappa$ reconocida por β -TrCP es un decapeptido difosforilado en sus serinas DRHDSpGLDSpM. (6).

Empleando este péptido fosforilado y uniéndolo a través de un conector al fragmento capaz de reconocer los receptores de estrógenos y andrógenos, se obtuvieron las primeras quimeras capaces de degradar proteínas que no eran su sustrato natural dando lugar a Protac-2 (3) y Protac-3 (4).

Sin embargo, esta ligasa E3 no ha sido ampliamente empleada por las dificultades a la hora de buscar moléculas pequeñas capaces de reconocer a β -TrCP y poder generar así PROTACs que tengan unas buenas propiedades farmacocinéticas debido a la estructura peptídica del fragmento κB .

2.2. PROTAC basados en VHL

El factor inducible por hipoxia $1-\alpha$ ($HIF1\alpha$) se encarga de diferentes funciones de regulación metabólica como respuesta a los niveles de oxígeno (7). En condiciones de normoxia se produce la hidroxilación selectiva de residuos de prolina que permiten su ubiquitinación y posterior degradación por el proteasoma, mientras que durante un proceso de hipoxia esta hidroxilación no se produce, permitiendo al factor ejercer su función (8). En 1999 se demostró la degradación del factor inducible por hipoxia $1-\alpha$ por parte de la proteína supresora de tumores VHL (9) que es una de las subunidades del complejo E3 CRL2VHL formado por CUL2-RBX1-ElonginB-ElonginC-VHL (10).

La obtención de la estructura de rayos-X del complejo formado por pVHL con el extremo C-terminal de $HIF1\alpha$ encargado de la degradación dependiente de oxígeno, permitió identificar las interacciones clave del anillo de hidroxiprolina con los residuos de Ser111 e His151 y el posterior desarrollo de peptidomiméticos basados en esta secuencia (11, 12). Posteriormente, la obtención de potentes derivados como VH032 (5) y la publicación de la estructura cristalográfica unido a pVHL permitió seleccionar el grupo amida más próximo al extremo de la molécula como punto óptimo para la vectorización hacia el exterior de la molécula (13). Esto permitió la formación de una molécula quimérica por la fusión este frag-

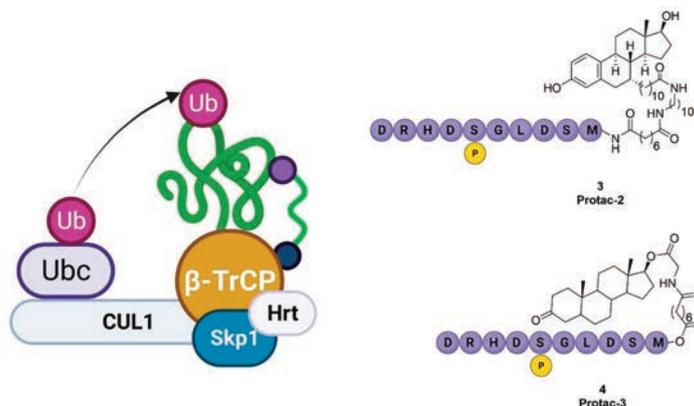


Figura 2. Esquema del complejo formado por β -TrCP y estructura de los PROTAC 2 y 3. Creado con BioRender.com.

mento a un conector con JQ1 en su extremo, dando lugar a MZ1 (5), el primer PROTAC basado en VHL. (13) El extremo al que está unido JQ1 se encarga de reconocer a proteínas bromodominio- y extraterminales (BET) BRD2, BRD3 y BRD4 relacionadas con procesos cancerosos y promoviendo su degradación VHL dependiente. En este caso se observó una inesperada selectividad por BRD4, que no existía en el ligando de partida de esta proteína (JQ1, 6), (13) recalando la interesante posibilidad de usar estos compuestos para ganar selectividad entre subtipos de proteínas con grandes porcentajes de homología entre sus secuencias como se discute más adelante en el apartado 3.3.

Posteriormente en el mismo grupo de Ciulli se llevó a cabo una modificación estructural a través de la ciclación de la estructura de MZ1 (7), (14) lo que permitió la obtención de derivados macrocíclicos. Esta estrategia permite obtener un mejor perfil farmacocinético al reducir la penalización energética por reducción de los

grados de libertad del compuesto (15) y se han descrito como estructuras privilegiadas a la hora de actuar como inhibidores de la interacción proteína-proteína (16).

El estudio sistemático de esta ligasa E3, así como la identificación de su estructura ha sido uno de los principales motivos por los que es uno de los sistemas más empleados en el desarrollo de PROTACs, dando lugar a una gran cantidad de ellos en los últimos años con capacidad para degradar un gran número de proteínas como receptores nucleares, enzimas y proteínas estructurales implicadas en varias patologías.

2.3 PROTAC basados en CRBN

La talidomida, empleada como sedante para el tratamiento de las molestias y el insomnio en embarazadas, fue retirada del mercado tras relacionarse con las malformaciones en 8000 a 12000 niños nacidos en la década de los 60. Años más tarde

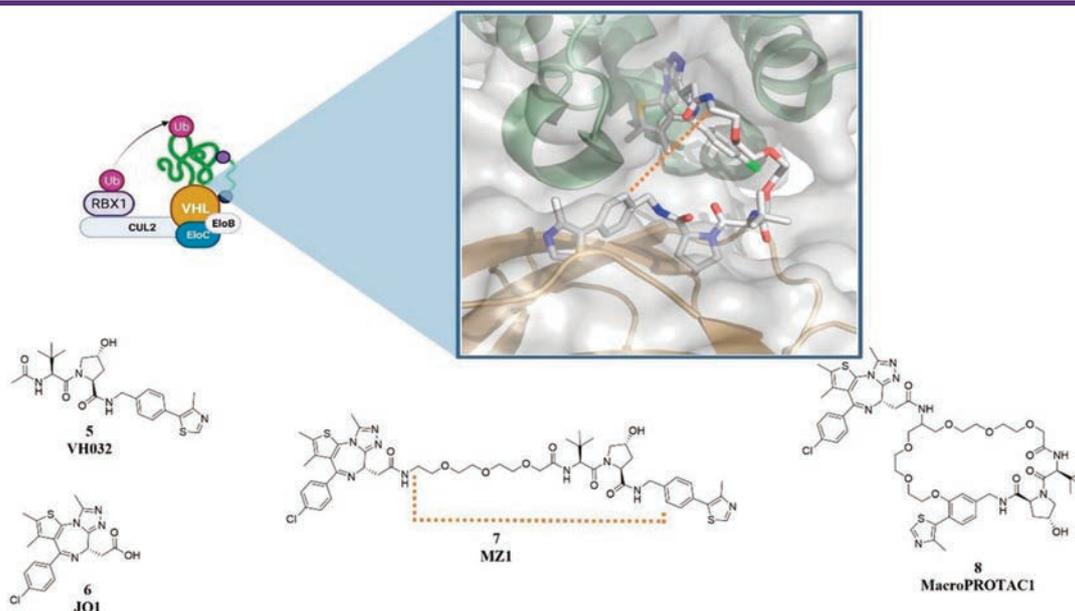


Figura 3: Estructura del complejo ligasa E3 formado por VHL. Detalle de la estructura cristalográfica entre VHL-BRD4-MZ1 PDB: 5T35 (17), Estructuras de JQ1, VH032, MZ1 y MacroPROTAC1. Creado con BioRender.com.

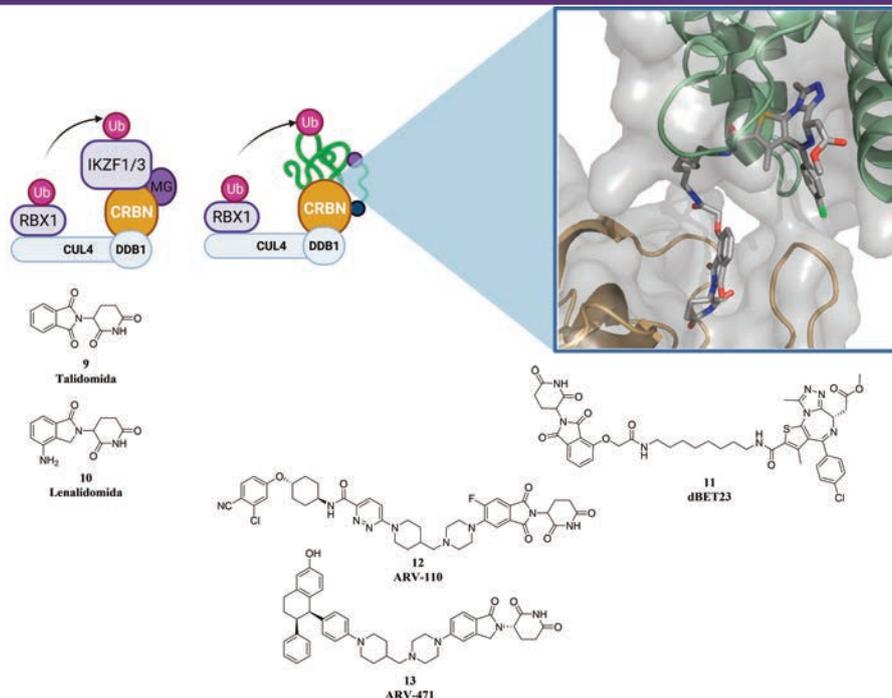


Figura 4: Estructura del complejo ligasa E3 formado por CRBN con la talidomida (MG) e IKZF1/3. Esquema del complejo formado por CRBN-PROTAC (dBET23)- con la proteína de interés (BRD4).

demonstró ser un agente eficaz contra el mieloma múltiple, indicación para la que se sigue empleando como uso compasivo y su mecanismo de acción todavía no está completamente claro. En 2010, se describió por primera vez la unión de la talidomida a CRBN una subunidad de la ligasa E3 CRL4CRBN formada por CUL4-RBX1-DBB1- CRBN que explica, en parte, los efectos teratogénicos de la talidomida.

La lenalidomida, un análogo estructural de la talidomida, se comporta como un pegamento molecular y mantiene unidos a CRBN con las proteínas de dedos de zinc de la familia ikaros 1 y 3 (IKZF1 e IKZF3) induciendo su degradación dependiente del proteasoma. Esto explica su actividad como agentes efectivos en el mieloma múltiple, ya que la sobreexpresión de estas proteínas está relacionada con la división descontrolada de células linfáticas. (18) En 2014 se obtuvo la estructura cristalográfica del complejo DBB1-CRBN permitiendo observar la porción del ligando expuesta al exterior de la proteína (19) y que posteriormente aprovechando un proceso de diseño racional similar al empleado con VHL se obtuvieron PROTACs capaces de degradar BRD4 y FKBP tanto en células como en modelos con ratones (20).

Este reclutador de ligasas E3 junto con el VHL son los más ampliamente estudiados y empleados en el diseño de nuevos PROTACs. Sin embargo en el desarrollo clínico CRBN se encuentra un paso por delante, ya que es el sistema que emplea los dos PROTACs más avanzados en ensayos clínicos de fase II, ARV-110 contra el receptor de andrógenos en cáncer de próstata y ARV-471 en el receptor de estrógenos en cáncer de mama.

2.4. PROTACs basados en IAP

Las proteínas inhibidoras de la apoptosis (IAPs) fueron descritas por primera vez en baculovirus, (22) mientras que en mamíferos son reguladores negativos de la apoptosis por inhibición de las caspasas. La estructura de los IAPs está y pueden estar conformadas por entre uno y tres dominios BIR, un dominio asociado a la ubiquitina (UBA) y un dominio de dedo de zinc RING dando lugar a una familia de 8 miembros, pero los más extensamente estudiados son IAP celulares 1 y 2 (cIAP1 y cIAP2) e IAP asociado al cromosoma X (XIAP) por encontrarse sobreexpresadas en algunos tipos de cáncer y estar asociadas a un peor pronóstico. (23) Esto se debe a que estas IAPs capaces de reconocer a caspasas activadas, uniéndose a ellas ubiquitinando las caspasas y a sí mismas lo que da lugar a su degradación por el proteasoma. Esta eliminación aberrante de caspasas genera una resistencia a la apoptosis lo que desencadena el proceso canceroso y del mal pronóstico de este. Por ese motivo la generación de inhibidores de IAPs ha sido una estrategia importante en el desarrollo de agentes contra los cánceres resistentes a la quimioterapia. Un ejemplo de estos agentes es la metilbestatina descrita por Sekine y colaboradores (24) capaz de incrementar la sensibilidad de las células a agentes antitumorales por una reducción de los niveles de cIAP1. (24) La degradación de cIAP1 se produce tras la unión de la metilbestatina, que produce la auto ubiquitinación por parte de una ligasa E2 que reconoce el dominio RING. El estudio de diferentes derivados de la bestatina dio

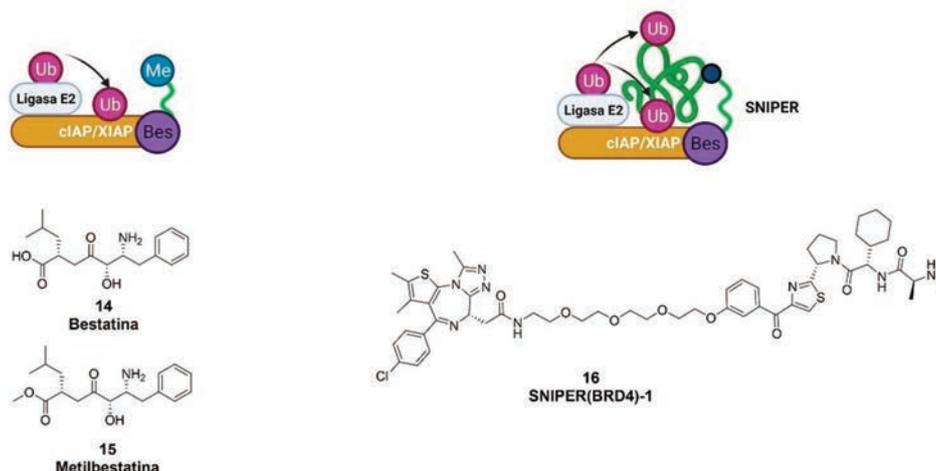


Figura 5. Esquema de ubiquitinación mediada por la metilbestatina y aplicación de un derivado para la obtención de un SNIPER. Creado con BioRender.com.

lugar a una relación estructura-actividad en la que se observa como la modificación de su extremo carboxilo terminal por ésteres con grupos voluminosos no afecta a su unión y, por lo tanto, ofrece un punto óptimo para poder generar moléculas bifuncionales capaces de aproximar a estos IAP proteínas que no serían reconocidas de forma natural para poder ubiquitinarlas y ser degradadas por el proteasoma. (25) Estas moléculas quiméricas con capacidad de aproximar a las proteínas de interés a IAP se denominan SNIPERS (*Specific and Non-genetic IAP-dependent Protein Erasers*), (23) y son capaces de degradar diferentes proteínas como proteína de bromodominio 4 (BRD4), receptores de estrógenos (ER), receptores de andrógenos (AR) y la tirosina-quinasa BCR-ABL. (8) Todas las proteínas descritas anteriormente están involucradas en el cáncer de modo que es interesante como aproximación el uso de estos SNIPERS al eliminar a dos proteínas involucradas en la patología puede tener un efecto sinérgico.

2.5 PROTACs basados en MDM2

La proteína MDM2 (murine double minute protein) es una proteína codificada por el oncogen *mdm2* y que actúa como una ligasa E3 promoviendo la ubiquitinación tanto de MDM2 como de p53 y posterior degradación de todo el complejo MDM2-p53. Esta proteína se encarga de mantener la reparación del ADN y regula el ciclo celular y la apoptosis, por ese motivo se le conoce como “el guardián del genoma”. Además, p53 induce la expresión de MDM2 cuando los niveles de p53 son elevados, lo que hace que los niveles de ambos se mantengan estables a través de un ciclo de retroalimentación negativo por la degradación de p53 MDM2 dependiente. (26) Es importante destacar que una actividad elevada de MDM2 o una malfunción debida a mutaciones en p53 (presente en el 50% de los tumores) es un factor desencadenante de cáncer.

Derivados de tipo cis-imidazolina como la nutlina y la idasanutlina interfieren en ese proceso de reconocimiento impidiendo la degradación de p53 (27). Estos derivados se han empleado para generar moléculas bifuncionales capaces de apro-

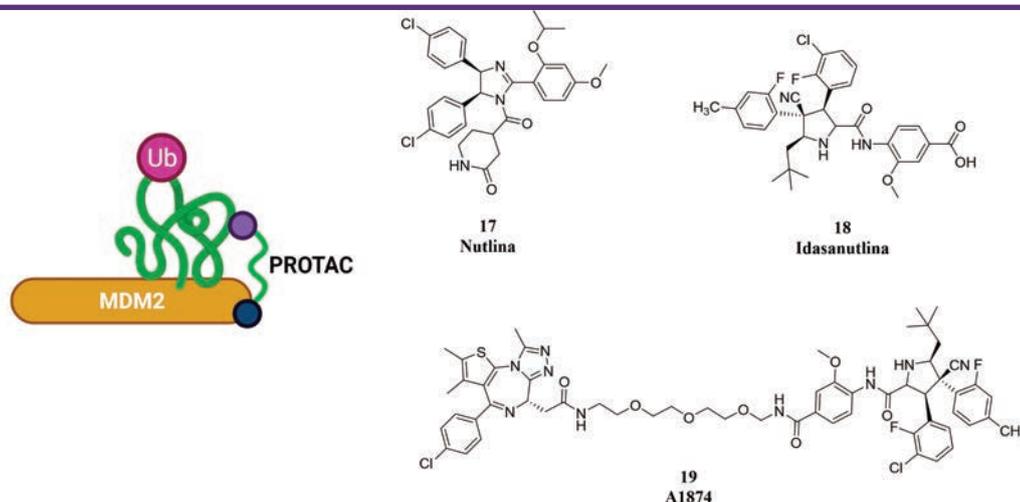


Figura 6. Esquema del funcionamiento de PROTACs basados en MDM2. Nutlina e idasanutlina como ligandos de MDM2 y el PROTAC A1874 basado en la idasanutlina para degradar BRD4. Creado con BioRender.com.



ximar proteínas a MDM2 promoviendo así su degradación como es el caso de los receptores de andrógenos (AR), (28) generando el primer PROTAC basado en MDM2 (PROTAC14), o BRD4 obteniendo PROTACs (A1874) (29) que tienen una doble actividad como agentes antitumorales al reducir los niveles de una proteína asociada con el proceso canceroso (AR y BRD4) además de incrementar los niveles de p53. Sin embargo, debido a la limitada capacidad de degradación que tienen los PROTACs basado en MDM2 unido al perfil farmacocinético complicado de sus ligandos hace que se prefieran otros sistemas para la obtención de PROTACs.

2.6 PROTACs basados en KEAP1

Un ejemplo de nuevos sustratos de ligasas E3 puede ser KEAP1, ya que esta expresada de forma ubicua y esto es debido en gran medida, a su papel dentro del sistema Keap1-Nrf2 como uno de los principales sistemas de defensa antioxidante celular. De forma constitutiva, Nrf2 es degradado por mediación de Keap1 impidiendo su acción. Sin embargo, en presencia de especies reactivas de oxígeno o de electrófilos promueven la liberación de Nrf2 que tras translocarse al núcleo produce un aumento en la expresión de proteínas citoprotectoras y antiinflamatorias.

No existe la estructura tridimensional completa cristalizada de Keap1 o de Nrf2; sin embargo, sí que existen fragmentos del complejo por separado y de otras proteínas con un elevado grado de homología. A través de estas estructuras tridimensionales, se ha podido obtener modelo próximo a la realidad (30) que puede permitir entender mejor la función de este sistema y relacionarlo con su estructura. En este modelo se pueden observar las diferentes proteínas que lo componen, como es el caso de la propia proteína Keap1, clasificada dentro de la familia BTB-Kelch. El dominio N-terminal BTB se encarga de la homo-dimerización de dos subunidades de Keap1 y contiene una región denominada B-box encargada de reconocer a Cul3. El dominio C terminal se denomina Kelch, y es el encargado de reconocer a dos secuencias específicas de Nrf2 (ETGE y DLG). La degradación de Nrf2 por parte del proteasoma ocurre tras la unión de ubiquitina por parte de una ligasa E2 que se encuentra unida a Cul3 gracias a una proteína accesoria denominada Rbx1.

Una característica muy importante de Keap1 es su elevada capacidad para reconocer otras proteínas para promover su degradación por parte de proteasoma. Debido a la relevancia de este sistema de defensa antioxidante y su intervención en diferentes enfermedades inflamatorias, neurodegenerativas o cáncer, se han desarrollado series de compuestos con capacidad para interferir con este sistema. Se han desarrollado inhibidores de este sistema que pueden categorizarse principalmente en inhibidores covalentes o en inhibidores de la interacción proteína-proteína.

2.6.a. Inhibidores covalentes reversibles e irreversibles

Como se ha discutido con anterioridad, Nrf2 se ve activado de forma fisiológica al incrementarse el estrés oxidativo en la célula, pero también lo puede hacer por causas exógenas como la exposición a ciertos electrófilos. Se han propuesto dos mecanismos mayoritarios por los que estos electrófilos pueden llevar a cabo su acción: (a) induciendo algún tipo de cambio conformacional en Keap1 impidiendo que reconozca a Nrf2 y disminuyensu degradación, o (b) tras unirse a alguna de las cisteínas en la región B-box de Keap1 impide el reconocimiento de esta región por Cul3 y finalmente no se forma el complejo de proteínas necesario para degradar Nrf2.

Estos inhibidores covalentes de Keap1 pueden ser de origen natural como la curcumina (20), el sulforafano (21) o diferentes derivados de quinona; de origen semisintético como los triterpenoides de cianoenona (22) como pueden ser la bradodoxona, metil bradodoxona, CDDO-etilamida y por último los derivados sintéticos entre los que cabe destacar los ésteres del ácido fumárico (23) como el MMF o el DMF (Tecfidera[®], aprobado por la FDA para el tratamiento de la esclerosis múltiple).

Algunos de estos compuestos, se unen a la cisteína 151 del dominio BTB y en estos casos además de reducirse la degradación de Nrf2, producen una disminución llamativa de los niveles de Keap1.

2.6.b. Inhibidores de la interacción proteína-proteína

Los primeros inhibidores conocidos de esta interacción entre el dominio Kelch y la secuencia ETGE son péptidos que imitan a esta misma secuencia. Sin embargo, presentan una serie de limitaciones típicas de estos compuestos como son los problemas de estabilidad y su limitada capacidad para pasar por membranas a través de difusión pasiva, comprometiendo así su farmacocinética. Otra aproximación para interrumpir el reconocimiento del dominio Kelch de Keap1 por Nrf2 es el empleo moléculas pequeñas. Esto es posible gracias al tamaño asumible de la superficie del dominio Kelch (300-1000 Å²) y la clara definición de este sitio en un bolsillo en el que encaja perfectamente las secuencia ETGE de Nrf2 en forma de horquilla β. Este bolsillo a su vez puede verse dividido en cinco cavidades. Las regiones P1 y P2 se caracterizan por encontrarse cargadas positivamente por los residuos de arginina Arg415, Arg483 y Arg485 y que permiten la interacción con grupos de carácter ácido que mimeticen el comportamiento de los carboxilatos presentes en los residuos de Glu 79 y Glu82 en la secuencia ETGE de Nrf2. La zona central del bolsillo denominada P3 está formada por residuos de pequeño tamaño, lo que deja espacio importante para acomodar una gran diversidad de estructuras heterocíclicas. En sus proximidades se encuentran otras dos cavidades (P4 y P5) conformado por residuos

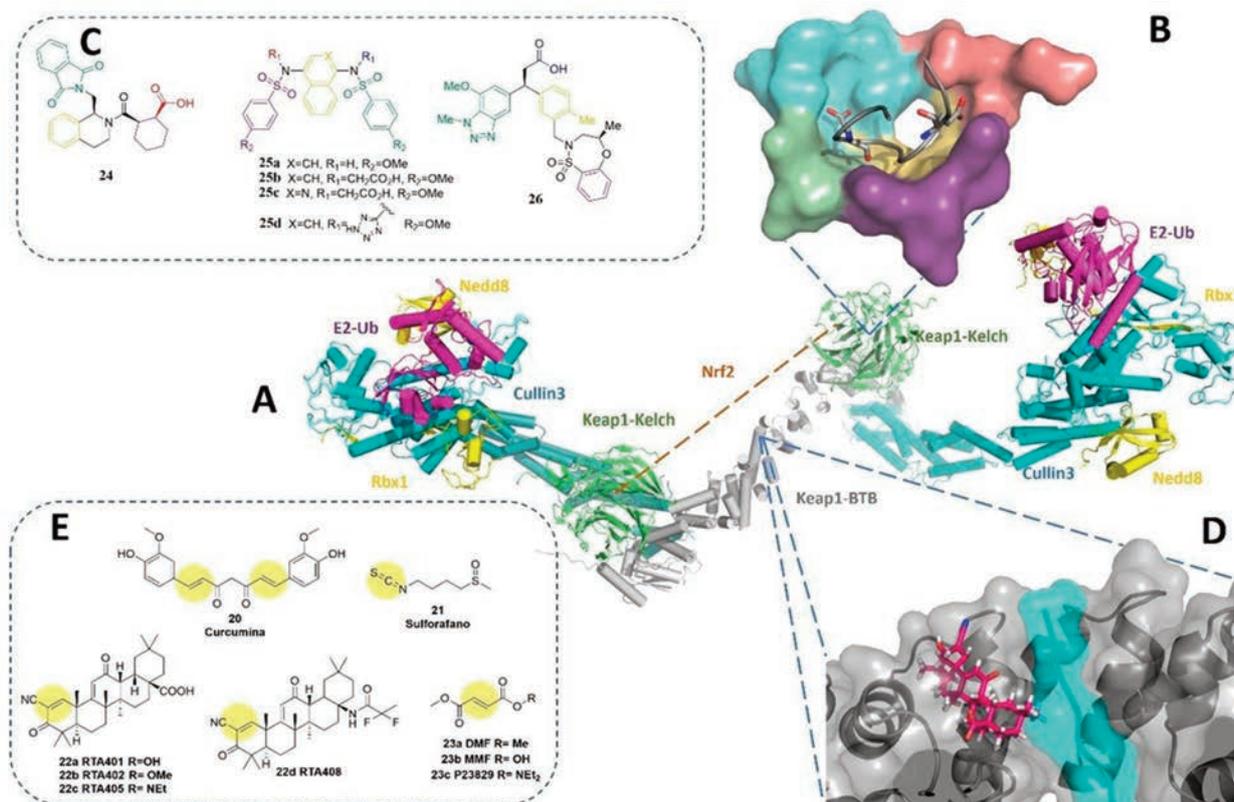


Figura 7. A, estructura tridimensional del complejo Nrf2-Keap1(Kelch)-Keap1(BTB)-Cul1-Rbx1- Nedd8-E2-Ub; B, Dominio Kelch de Keap1 unido al dominio ETGE y evidenciados las 5 cavidades en colores P1, P2, P3, P4 y P5; C, Inhibidores de la interacción proteína-proteína con cada uno de los fragmentos resaltados de forma complementaria a su cavidad de unión; D, CDDO (magenta) unido covalentemente a la Cys151 de la región BTB de Kelch1 (gris) y el impedimento que provoca en la región en la que se une Cul3 en azul; E, Inhibidores covalentes que se unen a la región BTB de Keap1 con los grupos responsables de esta unión resaltados en amarillo.

de naturaleza alifática y en particular por residuos de tirosina. La definición tan clara de este sitio de unión ha permitido que en los últimos años un elevado número de compuestos hayan sido identificado y desarrollado para actuar sobre este dominio Kelch.

Un ejemplo ha sido la identificación de la tetrahidroisoquinolina 24 o la naftilsulfonamida 25 que han sido identificadas a través de campañas de cribado de alto rendimiento. La posterior caracterización estructural de estos compuestos en el bolsillo a través de cristalografía de rayos-X demostró como el compuesto 25a se localizaba en el entorno de P3, P4 y P5. Posteriormente a través de un proceso de optimización basado en la estructura se introdujeron dos grupos carboxilato que promovían la interacción con las cavidades P1 y P2, dando lugar al compuesto 25b. Sin embargo, la presencia de grupos carboxilo reduce drásticamente el paso a través de membranas y la presencia del naftilo como estructura central lo convierte en una molécula fácilmente metabolizable y capaz de interferir con otros fármacos fácilmente. Como solución a estas limitaciones siguió optimizando la estructura y la sustitución del naftilo por una isoquinolina y la sustitución de los ácidos carboxílicos por tetrazoles dio lugar a los derivados 25c y 25d respectivamente. Otros derivados han sido identificados como inhibidores de esta interacción (Figura 7).

Actualmente existen PROTACs basados en estos inhibidores ya conocidos de la vía Keap1- Nrf2. El primero de ellos desarrollado en 2018 se trata de un péptido de gran tamaño y que contiene la secuencia ETGE y capaz de reconocer la región PHF6 de TAU y eliminándola de forma efectiva. (31) Sin embargo, la utilidad de este PROTAC a nivel del SNC queda limitada por su baja capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica. Recientemente en el año 2020, se ha descrito otro PROTAC (CDDO-JQ1, 27) basado en la degradación a través de Keap1 pero en este caso a través de la unión a Keap1 por su región BTB empleando un derivado de la bradoloXona que se une covalentemente. (32) Esta aproximación consiguió eliminar la proteína de interés (BRD4) pero también produjo la eliminación de Keap1, de modo que este PROTAC no va a poder perpetuar su efecto en un tratamiento a largo plazo como puede ser el cáncer, enfermedad al que iría dirigido este PROTAC.

En general esta es una limitación que ocurriría con muchos de los inhibidores covalentes de Keap1 y que además puede tener repercusiones en otras rutas de señalización, debido a la implicación de esta en ellas como se ha comentado con anterioridad.

En contraposición, recientemente se ha descrito un PROTAC (MS83, 28) que emplea el compuesto 26 como fragmento encargado de reconocer a Keap1 por su dominio Kelch y enfocado como

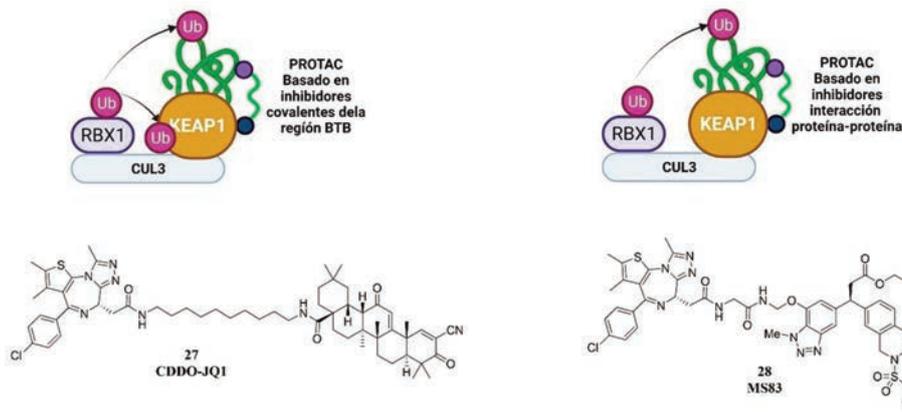


Figura 8: Esquema del complejo reclutado por Keap1 y la diferencia de ubiquitinación al emplear un inhibidor covalente como ligando (CDDO-JQ1) y un inhibidor IPP (26). Creado con BioRender.com.

en el caso anterior a eliminar BRD4 (33). A través de esta aproximación se consiguió la degradación de la proteína diana (BRD4) sin reducir los niveles de Keap1 al contrario de lo que ocurría con los derivados que se unen de forma covalente a su región BTB.

Por todos estos motivos, la compresión profunda de la estructura de este complejo puede dar lugar a la obtención de compuestos con tamaños moderados para mantener unas buenas propiedades farmacocinéticas y su empleo en todo tipo de patologías como pueden ser las enfermedades neurodegenerativas, en el que el paso a través de la BHE es un factor muy limitante en el desarrollo de terapias efectivas.

2.7 PROTACs basados en DCAF15

Un ejemplo de estos nuevos sustratos de ligasas E3 puede ser DECAF15, que ha demostrado ser el mediador de la degradación de RBM39 gracias a la unión de estas dos proteínas por parte de diferentes arilsulfonamidas con carácter antitumoral como pueden ser el indisulam, tasisulam ó E7820. Estas arilsulfonamidas, actúan como "pegamentos moleculares" induciendo un cambio conformacional en

la superficie de DECAF15 que permite el reconocimiento de RBM39. DCAF15 actúa como sustrato de una ligasa E3 que finalmente transfiere la ubiquitina a RBM39 y promueve su degradación por el proteasoma. La actividad antitumoral atribuida a esta degradación está relacionada con la propia actividad de RBM39 que se encarga del splicing de dos quinesinas fundamentales durante la fase G2/M KIF20A y KIF20B. De modo que al inducir la degradación RBM39 con las arilsulfonamidas, no se puede producir el procesamiento adecuado del ARNm que codifica para las quinesinas KIF20A y KIF20B funcionales impidiendo la división celular y dando lugar a su actividad antitumoral.

Gracias a la determinación de la estructura por cristalografía de rayos-X de DCAF15 unido a estas arilsulfonamidas, en concreto a E1820, (34) ha permitido el rediseño de estos pegamentos moleculares para poder vectorizar hacia el exterior de la proteína una cadena. Este nuevo punto de unión permite poder conectar fragmentos con capacidad para reconocer a otras proteínas, como ocurre en el caso de BRD4 (35) dado lugar a DP1 y a una nueva familia de PROTACs basados en DCAF15 con un perfil farmacocinético muy favorable.

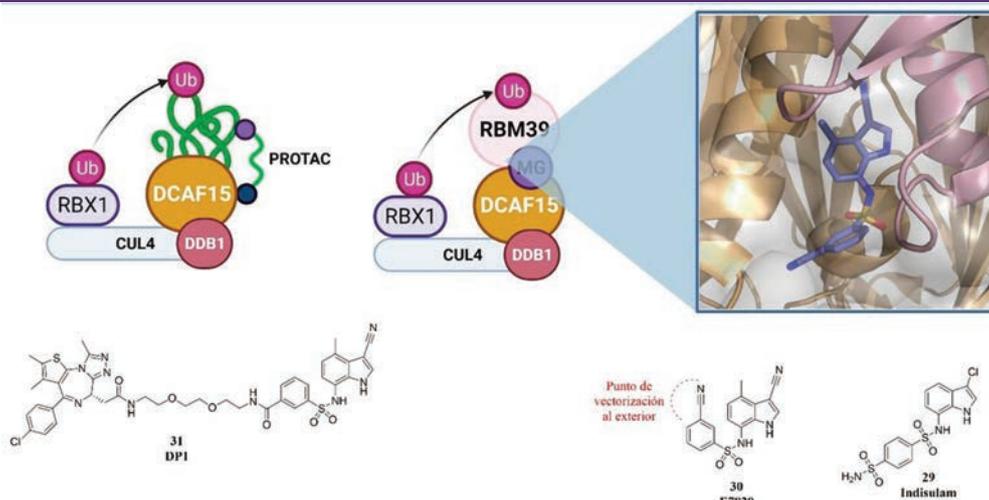


Figura 9. Esquema del funcionamiento de indisulam y E7820 como pegamentos moleculares MG. Detalle de la estructura cristalográfica del complejo DCAF15-RBM39-E7820 lo que permite observar la mejor posición para añadir un grupo que permite vectorizar un espaciador hacia el exterior para poder unirlo a una molécula con capacidad para reconocer otras proteínas. Estructura de DP1. Creado con BioRender.com.

3. FACTORES CLAVE EN EL DESARROLLO DE UN PROTAC

3.1. Expresión en el tejido en el que tiene que llevar a cabo su función

Uno de los factores clave a la hora de escoger una ligasa E3 es su expresión en el tejido en el que queremos actuar, ya que puede no expresarse de la misma forma en todos los tejidos. Este fenómeno puede ayudar a conseguir la degradación selectiva de una proteína en algún tejido concreto aprovechándose de este diferente perfil de expresión de ligasas E3. Por esta razón es conveniente el desarrollo de degradadores que recluten a diferentes ligasas E3 y con diferentes perfiles de distribución por el organismo tanto en condiciones fisiológicas como patológicas añadiéndose así a las más comúnmente empleadas como CBRN y VHL para poder seleccionar la mejor opción. Por otro lado, si la proteína a degradar tiene una función fundamental se debería de emplear una ligasa E3 que se encuentra expresada solo o en mayor medida en el tejido o en la región en la que queremos actuar. Esto es particularmente útil en el caso de ligasas como las IAPs, MDM2 o DCAF15 que están sobreexpresadas en algunos tipos de cáncer.

3.2. Propiedades farmacocinéticas: reducción de su tamaño

El desarrollo de PROTACs como dos subunidades independientes unidas por un fragmento de tamaño variable, da lugar a la obtención de moléculas de gran tamaño, un elevado número de grados de libertad y una amplia presencia de grupos funcionales susceptibles de sufrir metabolismo, lo que a su vez puede acarrear problemas de estabilidad y toxicidad poco deseables. A pesar de estas limitaciones, algunos PROTACs han demostrado tener un perfil farmacocinético deseable y una amplia distribución en tejidos,

tras procesos complejos de optimización. Una estrategia que permitiría, a pesar del gran tamaño de estos compuestos, mejorar el paso de estos compuestos por las barreras celulares, es la reducción de los grados de libertad por restricción conformacional al incluirlos en macrociclos. (15) Como alternativa a ello están surgiendo con fuerza los denominados pegamentos moleculares, estos se tratan de moléculas de menor tamaño y que pueden reconocer a ambas proteínas o que en su defecto, al reconocer una de las proteínas la convierten en una superficie complementaria a la de la otra, favoreciendo la interacción proteína-proteína y la degradación de la proteína diana al encontrarse en el entorno de la ligasa E3. El menor tamaño de estos pegamentos moleculares los convierte en una mejor aproximación para la degradación dirigida de proteínas al presentar "a priori" unas mejores propiedades farmacocinéticas.

3.3 Reconocimiento mutuo de ambas proteínas y degradación efectiva

Sin embargo, esto no siempre ocurre, ya sea por la falta de complementariedad entre las superficies de ambas estructuras que les impidan estar próximas en el espacio. Esta complementariedad puede medirse con la cooperatividad (α). Esta medida nos permite conocer si el complejo ternario se puede formar a partir de sus constantes de equilibrio. Cuando $\alpha < 0$ se dice que la cooperatividad es negativa, esto significa que las fuerzas repulsivas entre ambas proteínas con tan grandes que aunque le PROTAC se una a ambas por separado, nunca se formará el complejo ternario. Cuando $\alpha > 0$ se dice que la cooperatividad es positiva y por lo tanto que además de interactuar el PROTAC aproximando ambas proteínas espacialmente, existe complementariedad entre la superficie de ambas proteínas, dando lugar a un complejo ternario muy estable. Por otro lado, aun-

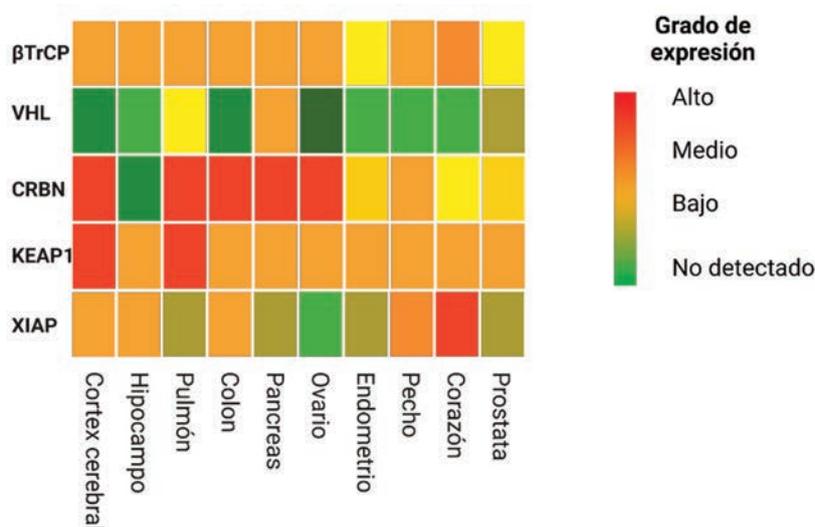


Figura 10. Expresión de Keap1 en los diferentes tejidos. Datos extraídos de <https://www.proteinatlas.org>. Creado con BioRender.com.

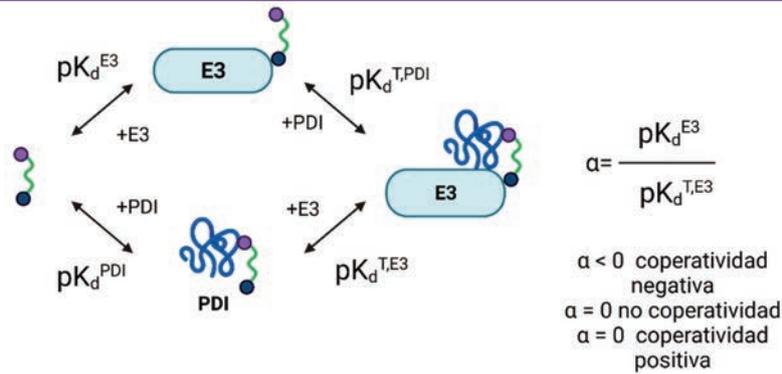


Figura 11. Equilibrio entre los diferentes complejos binarios que dan lugar al complejo ternario, calculo de la cooperatividad (α) y significado de la misma. Creado con BioRender.com.

que se forme el complejo ternario, la transferencia de ubiquitina por parte de la ligasa E3 necesita encontrar un residuo sobre el que la ligasa E3 pueda unir la ubiquitina, de no ser así, la formación del complejo no dará lugar a una degradación efectiva (21).

Este hecho hace necesario que nos planteemos el estudio sistemático de estas ligasas para caracterizar su capacidad de ser re-programadas para reconocer nuevos sustratos y aumentar así el número de ligasas disponibles para la degradación de proteínas que no pueden ser modificadas por moléculas pequeñas con las técnicas de química médica tradicionales.

Además de las posibles soluciones aportadas ya en cada uno de estos apartados, el estudio sistemático de las ligasas E3 puede conducir a un mayor número de alternativas a elegir para la obtención de degradadores efectivos. Uno de los puntos clave a la hora de diseñar un nuevo PROTAC es la elección de la ligasa E3, que permite destruir una proteína que, debido a sus características topológicas,

carece de sitios de unión adecuados para su inhibición con moléculas pequeñas. Se han descrito alrededor de 600 ligasas E3 en todo el proteoma. Sin embargo, solamente en torno al 1% de ellas se han estudiado como degradadores en PROTAC y solamente 2 (CBRN y VHL) son las que se emplean de forma habitual para dar lugar a la mayoría de PROTACs útiles.

4. OTRAS ESTRATEGIAS DE DEGRADACIÓN DE PROTEÍNAS.

Tomando como modelo la estrategia de los PROTACs, se han desarrollado una serie de moléculas pequeñas denominadas ENDTACs/LYTACs y AUTACs (36,37) que aprovechan los lisosomas y la autofagia, respectivamente, para llevar a cabo la degradación de proteínas. Presentan la ventaja frente a los PROTACs de que también permiten la degradación de proteínas de membrana y extracelulares.

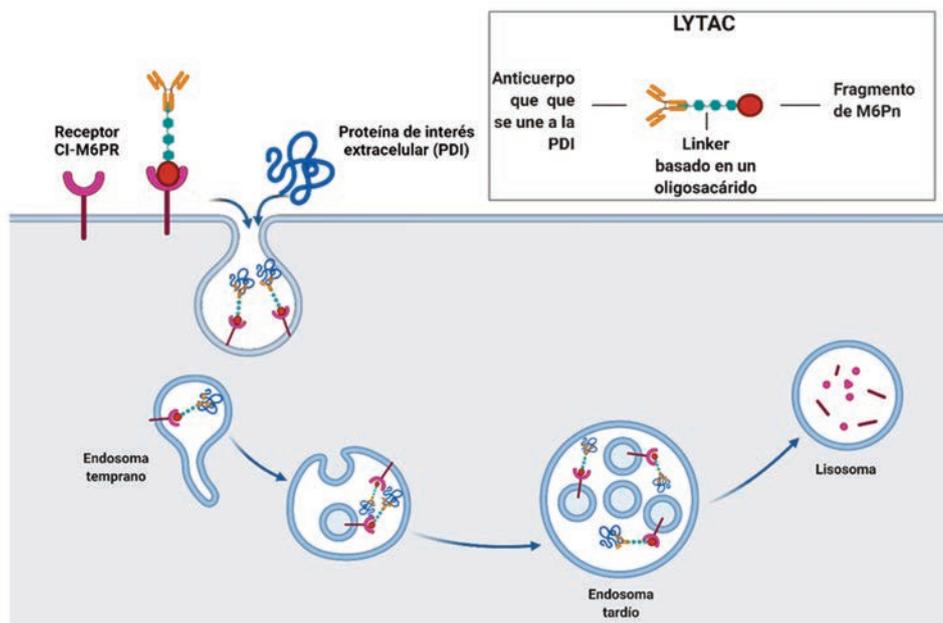


Figura 12. LYTACs formados por un anticuerpo conjugado a un glucopéptido capaz de unirse a CI- M6PR y internalizar proteínas secretadas o de membrana a un lisosoma. Creado con BioRender.com.

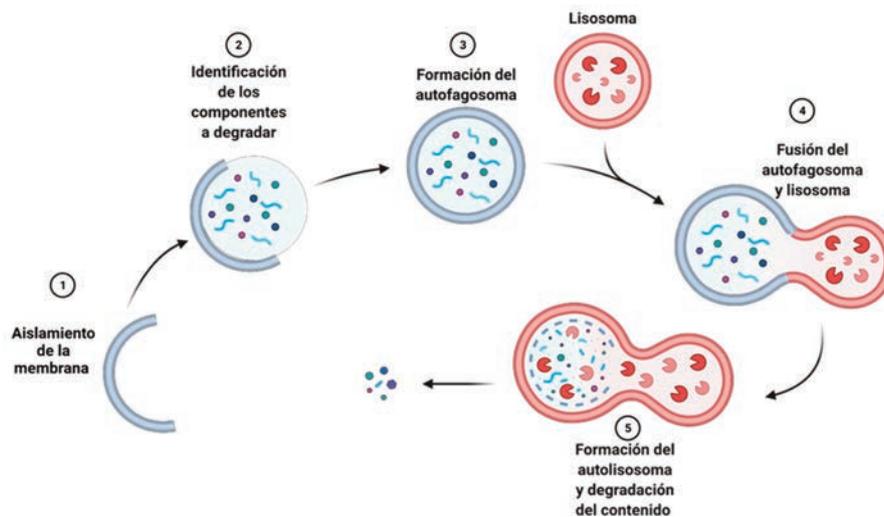


Figura 13. Esquema del mecanismo de la macroautofagia. Creado con BioRender.com.

4.1. LYTAC (lysosome targeting chimera) technology

Los lisosomas degradan proteínas con dominios intracelulares así como proteínas extracelulares. La degradación de estas últimas está mediada por receptores de superficie de membrana (LTRs, lysosome-targeting receptors) que facilitan el transporte de dichas proteínas hasta los lisosomas. El receptor prototipo es el receptor de manosa-6-fosfato independiente de catión (CI-M6PR) que reconoce proteínas que contienen N-polisacáridos con un resto de manosa-6-fosfato (M6Pn) terminal.

El grupo de Bertozzi ha diseñado una serie de moléculas quiméricas pequeñas diseñadas para promover la degradación de

proteínas extracelulares a través de la vía lisosomal, a las que han denominado LYTAcS (lysosome targeting chimera). (38) Un LYTAC consta de una molécula o un anticuerpo de la PDI que incorpora manosa-6-fosfonato (M6Pn), un oligopéptido sintético, en los residuos de serina o lisina.

Los ensayos biológicos llevados a cabo confirmaron la efectividad de estos compuestos sobre sobre proteínas extracelulares como la estriptavidina o la apolipoproteína E4 (ApoE4) implicada en la enfermedad de Alzheimer. También demostraron que esta estrategia se puede aplicar a la degradación de receptores de membrana utilizando cetuximab, un anticuerpo monoclonal del receptor

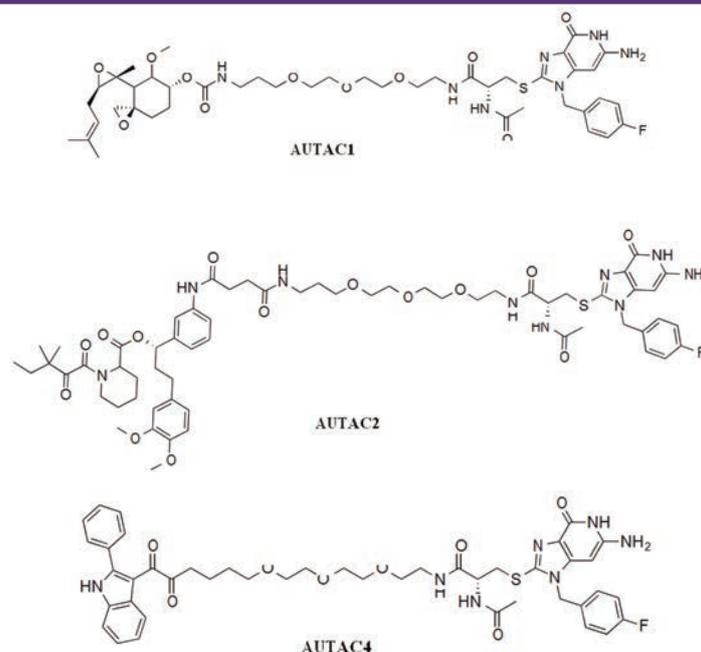


Figura 14. Estructuras de AUTAC1, 2 y 4.

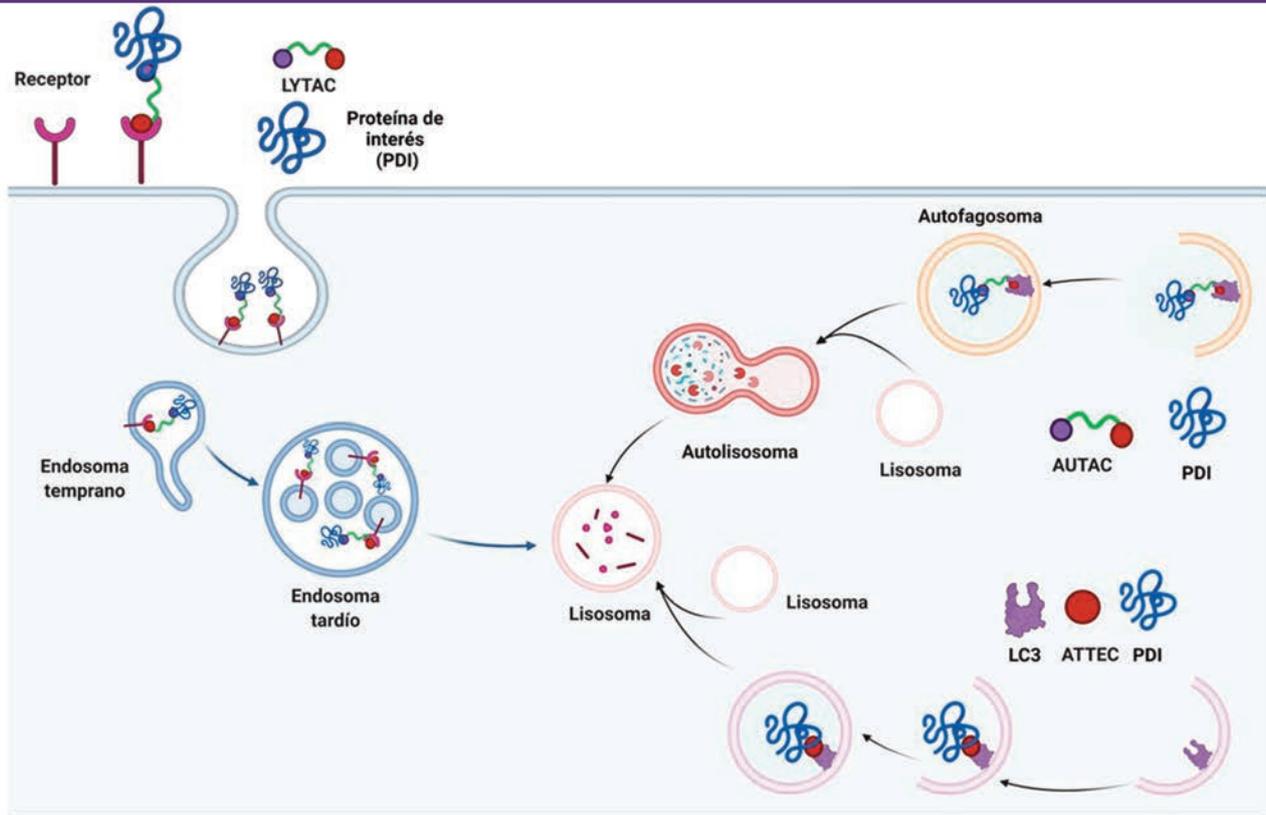


Figura 15. Resumen de otras estrategias de degradación de proteínas. Creado con BioRender.com.

del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), funcionalizado con (M6Pn). Se observó una degradación del receptor por encima del 70% y que se mantuvo durante tres días.

A pesar de los buenos resultados obtenidos, estos LYCTACs presentan algunos inconvenientes como son su alto peso molecular y la posibilidad de inducir respuestas inmunes debido a la presencia de anticuerpos o polipéptidos en su estructura.

4.2. Macroautophagy Degradation Targeting Chimeras (MADTACS): AUTACs/ATTECs

La macroautofagia es el principal mecanismo de degradación celular. Puede llevar a cabo la degradación de proteínas, así como diferentes orgánulos celulares y agentes patógenos intracelulares. Es un proceso celular que tiene lugar en varios pasos y en el que las proteínas a degradar son englobadas en unas estructuras de doble membrana denominadas autofagosomas que contienen proteínas LC3 unidas a cadenas lipídicas. Las proteínas LC3 presentan homología estructural con la ubiquitina por lo que también se conocen como ubiquitin-like proteins. Contribuye a la formación del autofagosoma y a la selección de los sustratos para la autofagia.

Los receptores de la autofagia (SQSTM1, p62) reconocen proteínas poliubiquitinadas en el residuo de lisina 63 y las conducen a los autofagosomas para su eliminación (39).

En la eliminación de bacterias por macroautofagia se ha visto que es importante un proceso de conjugación de cisteína con 8-nitro-cGMP (S-guanilación) que favorece la ubiquitinación de los residuos de lisina y la degradación de los microorganismos en el lisosoma. Un estudio llevado a cabo por Arimoto y col. (39) ha demostrado que la introducción de una marca de cGMP en la proteína a degradar es suficiente para inducir una autofagia selectiva. Este grupo ha desarrollado una serie de moléculas denominadas AUTACs (autophagy targeting chimeras) para la degradación selectiva de proteínas y orgánulos celulares por medio de la autofagia. Estas moléculas contienen en su estructura un derivado de guanina (p-fluorobencilguanina, FBnG) y un ligando específico para el sustrato a degradar unidos por un espaciador de polietilenglicol (PEG). Los AUTACs 1y 2 fueron capaces de silenciar de manera selectiva las proteínas citosólicas metionina aminopeptidasa 2 (MetAP2) y la proteína de unión a FK506 (FKBP12), respectivamente, utilizando en el primero de los casos un ligando de unión covalente a la proteína y en el segundo, un ligando de unión no covalente.

También ensayaron un AUTAC para la degradación selectiva de BRD4, perteneciente a la familia de proteínas BET (bromodomain extraterminal proteins), por la importancia de su papel en el mantenimiento de los melanomas. Estas proteínas están localizadas en el núcleo y no es fácil su degradación por lisosomas



que solo se encuentran en el citoplasma. La degradación de BRD4 utilizando una AUTAC basado en su inhibidor JQ-1 fue muy baja, probablemente debido a que solo puede tener lugar durante la división celular, momento en el que BRD4 es accesible en el citoplasma.

Este mismo grupo ha demostrado que los AUTACs que contienen FBnG pueden también utilizarse para la degradación de sustratos no proteicos, como el AUTAC4 que indujo la degradación de la mitocondria. Este tipo de AUTACs serían útiles para inducir la mitofagia de sistema mitocondriales disfuncionales.

Una variante de esta estrategia es la utilización de un único ligando capaz de unirse a la PDI y a la proteína LC3, clave en la formación del autofagosoma. Este tipo de compuestos ha sido desarrollado por el grupo de Lu y se denominan compuestos de unión al autofagosoma, ATTECs (autophagosome-tethering compound). (40) Los cuatro ATTECs ensayados fueron capaces de promover la degradación selectiva por autofagia de la proteína huntingtina mutada sin afectar a la proteína natural. Estos resultados son esperanzadores y abren una nueva vía de investigación en la búsqueda de nuevos fármacos para el tratamiento de protei-nopatías.

5. REFERENCIAS

1. Belcher BP, Ward CC, Nomura DK. Ligandability of E3 Ligases for Targeted Protein Degradation Applications. *Biochemistry*. 2021.
2. Paiva SL, Crews CM, Targeted protein degradation: elements of PROTAC design. *Curr Opin Chem. Biol.* 2019;50:111-9.
3. Sakamoto KM, Kim KB, Kumagai A, Mercurio F, Crews CM, Deshaies RJ. PROTACs: chimeric molecules that target proteins to the Skp1-Cullin-F box complex for ubiquitination and degradation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(15):8554-9.
4. Sakamoto KM, Kim KB, Verma R, Ransick A, Stein B, Crews CM, Deshaies RJ. Development of Protacs to target cancer-promoting proteins for ubiquitination and degradation. *Mol Cell Proteomics*. 2003;2(12):1350-8.
5. Castillo-Quan, JI, Li L, Kinghorn KJ, Ivanov DK, Tain LS, Slack C, Kerr F, Nespital T, Thornton J, Hardy J, Bjedov I, Partridge L. Lithium promotes longevity through GSK-3/NRF2-dependent hormesis. *Cell Rep*. 2016;15(3):638-650.
6. Kanarek N, London N, Schueler-Furman O, Ben-Neriah Y. Ubiquitination and degradation of the inhibitors of NF- κ B. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 2010, 2, a000166.
7. Semenza GL, Wang GL. A Nuclear Factor Induced by Hypoxia via De Novo Protein Synthesis Binds to the Human Erythropoietin Gene Enhancer at a Site Required for Transcriptional Activation. *Mol Cell Biol*. 1992;12(12):5447-5454.
8. Ishida T, Ciulli A. E3 ligase ligands for PROTACs: how they were found and how to discover new ones. *SLAS DISCOVERY: Advancing the Science of Drug Discovery*, 2021;26(4):484-502.
9. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, Clifford SC, Vaux EC, Cockman ME, Wykoff CC, Pugh CW, Maher ER, Ratcliffe PJ. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature*. 1999;399 (6733):271-5.
10. Cardote TAF, Gadd MS, Ciulli A. Crystal Structure of the Cul2-Rbx1-EloBC-VHL Ubiquitin Ligase Complex. *Structure*. 2017;25(6):901-911.e3.
11. Van Molle I, Thomann A, Buckley DL. Dissecting Fragment-Based Lead Discovery at the von Hippel-Lindau Protein: Hypoxia Inducible Factor 1 α Protein-Protein Interface. *Chem Biol*. 2012;19(10):1300-1312.
12. Galdeano C, Gadd MS, Soares P, Scaffidi S, Van Molle I, Birced I, Hewitt S, Dias DM, Ciulli A. Structure-Guided Design and Optimization of Small Molecules Targeting the Protein-Protein Interaction Between the von Hippel-Lindau (VHL) E3 Ubiquitin Ligase and the Hypoxia Inducible Factor (HIF) Alpha Subunit with In Vitro Nanomolar Affinities. *J Med Chem*. 2014;57(20):8657-8663.
13. Zengerle M, Chan K-H, Ciulli A. Selective Small Molecule Induced Degradation of the BET Bromodomain Protein BRD4. *ACS Chem Biol*. 2015;10(8):1770-7.
14. Gadd MS, Testa A, Lucas X, Chan KH, Chen W, Lamont DJ, Zengerle M, Ciulli A. Structural basis of PROTAC cooperative recognition for selective protein degradation. *Nat Chem Biol*. 2017;13(5):514-521.
15. Glas A, Wamhoff EC, Krgger DM, Rademacher C, Grossmann TN. Increased Conformational Flexibility of a Macrocycle-Receptor Complex Contributes to Reduced Dissociation Rates. *Chem. Eur. J*. 2017;23(64):16157-16161.
16. Valeur E, Guret SM, Adihou H, Gopalakrishnan R, Lemurell M, Waldmann H, Grossmann TN, Plowright AT. New Modalities for Challenging Targets in Drug Discovery. *Angew Chem Int Ed*. 2017;56(35):10294-10323.
17. Glas A, Wamhoff EC, Krgger DM, Rademacher C, Grossmann TN. Increased Conformational Flexibility of a Macrocycle-Receptor Complex Contributes to Reduced Dissociation Rates. *Chem. Eur. J*. 2017;23(64):16157-16161.
18. Lu G, Middleton RE, Sun, H, Naniong M, Ott CJ, Mitsiades CS, Wong K-K., Breadner JE, Kaelin WG. The myeloma drug lenalidomide promotes the cereblon-dependent destruction of Ikaros proteins. *Science*. 2014;343(6168):305-9.
19. Fischer ES, Böhm K, Lydeard JR, Yang H, Stadler MB, Cavadini S, Nagel J, Serluca F, Acker V, Lingaraju GM, Tichkule RB, Schebesta M, Forrester WC, Schirle M, Hassiepen U, Ottl J, Hild M, Beckwith REJ, Harper JW, Jenkins JL, Thomä NH. Structure of the DDB1-



- CRBN E3 ubiquitin ligase in complex with thalidomide. *Nature*. 2014;512(7512):49-53.
20. Nowak RP, DeAngelo SL, Buckley D, He Z, Donovan KA, An J, Fischer ES. Plasticity in binding confers selectivity in ligand-induced protein degradation. *Nat Chem Biol*. 2018;14(7):706-714.
 21. Gadd MS, Testa A, Lucas X, Chan KH, Chen W, Lamont DJ, Zengerle M, Ciulli A. Structural basis of PROTAC cooperative recognition for selective protein degradation. *Nat Chem Biol*. 2017;13(5):514-521.
 22. Crook NE, Clem RJ, Miller LK. An apoptosis-inhibiting baculovirus gene with a zinc finger-like motif. *J Virol*. 1993;67(4):2168-2174.
 23. Ma Z, Ji Y, Yu Y, Liang D. Specific non-genetic IAP-based protein erasers (SNIPERs) as a potential therapeutic strategy. *Eur J Med Chem*. 2021;216:113247.
 24. Sekine K, Takubo K, Kikuchi R, Nishimoto M, Kitagawa M, Abe F, Nishikawa K, Tsuruo T, Natio M. Small molecules destabilize cIAP1 by activating auto-ubiquitylation. *J Biol Chem*. 2008;283(14):8961-8.
 25. Ma Z, Ji Y, Yu Y, Liang D. Specific non-genetic IAP-based protein erasers (SNIPERs) as a potential therapeutic strategy. *Eur J Med Chem*. 2021;216:113247.
 26. Huun J, Gansmo LB, Mannsåker B, Iversen GT, Sommerfelt-Petersen J, Øvrebø JI, Knappskog S. The Functional Roles of the MDM2 Splice Variants P2-MDM2-10 and MDM2-Δ 5 in Breast Cancer Cells. *Transl Oncol*. 2017;10(5):806-817.
 27. Vassilev LT, Vu BT, Graves B, Carvajal D, Podlaski F, Filipovic Z, Kong N, Kammlott U, Lukacs C, Klein C, Fotouhi N, Liu E.A. In vivo activation of the p53 pathway by small-molecule antagonists of MDM2. *Science*. 2004;303(5659):844-8.
 28. Schneekloth AR, Pucheault M, Tae HS, Crews CM. Targeted Intracellular Protein Degradation Induced by a Small Molecule: En Route to Chemical Proteomics. *Bioorg Med Chem Lett*. 2008;18(22):5904-8.
 29. Hines J, Lartigue S, Dong H, Qian Y, Crews CM. MDM2-recruiting PROTAC offers superior, synergistic antiproliferative activity via simultaneous degradation of BRD4 and stabilization of p53. *Cancer Res*. 2019;79(1):251-262.
 30. Canning P, Sorrell FJ, Bullock AN. Structural basis of Keap1 interactions with Nrf2. *Free Radic Biol Med*. 2015;88:101-7.
 31. Lu M, Liu T, Jiao Q, Ji J, Ta M, Liu Y, Jiang Z. Discovery of a Keap1-dependent peptide PROTAC to knockdown Tau by ubiquitination-proteasome degradation pathway. *Eur J Med Chem*. 2018;146:251-9.
 32. Tong B, Luo M, Xie Y, Spradlin JN, Tallarico JA, McKenna JM, Schirle M, Nomura DK. Bardoxolone conjugation enables targeted protein degradation of BRD4. *Sci Rep*. 2020;10(1):15543.
 33. Wei J, Meng F, Park KS, Yim H, Velez J, Kumar P, Wang L, Xie L, Chen H, Shen Y, Teichman E, Li D, Wang GG, Che X, Kaniskan HU, Jin J. Harnessing the E3 Ligase KEAP1 for Targeted Protein Degradation. *J Am Chem Soc*. 2021;143(37):15073-15083.
 34. Du X, Volkov OA, Czerwinski RM, Tan H, Huerta C, Morton ER, Rizzi JR, Wehn PM, Xu R, Nijhawan D, Wallace EM. Structural basis and kinetic pathway of RBM39 recruitment to DCAF15 by a sulfonamide molecular glue E7820. *Structure*. 2019;27(11):1625-1633.e3.
 35. Li L, Mi D, Pei H, Duan Q, Wang X, Zhou W, Jin J, Li D, Liu M, Chen Y. In Vivo Target Protein Degradation Induced by PROTACs Based on E3 Ligase DCAF15. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):129.
 36. Ding Y, Fei Y, Lu B. Emerging new concepts of degrader technologies. *Trends Pharmacol Sci*. 2020; 41(7):464-74.
 37. Alabi SA, Crews CM. Major advances in the targeted protein degradation: PROTACs, LYTACs, and MADTACs. *J Biol Chem*. 2021;296:100647.
 38. Banik S, Pedram K, Wisnovsky S, Riley N, Bertozzi C. Lysosome Targeting Chimeras (LYTACs) for the Degradation of Secreted and Membrane Proteins. *Nature*. 2020;584:291-7.
 39. Takahashi D, Moriyama J, Nakamura T, Miki E, Takahashi E, Sato A, Akaike T, Itto-Nakama K, Arimoto H. AUTACs: cargo-specific degraders using selective autophagy. *Mol Cell*. 2019;76:797-810.
 40. Li Z, Zhu C, Ding Y, Fei Y, Lu, B. ATTEC: a potential new approach to target proteinopathies. *Autophagy* 2020;16(1):185-7.

Si desea citar nuestro artículo:

PROTAC: Redirigiendo los sistemas de degradación de proteínas a nuevos sustratos

Ángel Cores Esperón y Mercedes Villacampa Sanz

An Real Acad Farm [Internet].

An. Real Acad. Farm. Vol. 88. nº 1 (2022) · pp 45-59

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2022.88.01.03>

MARCO LEGAL COMPARADO DE LA DISPENSACIÓN DE MEDICAMENTOS EN LAS OFICINAS DE FARMACIA DE LOS DISTINTOS ESTADOS MIEMBROS DE LA UNIÓN EUROPEA

COMPARATIVE LEGAL FRAMEWORK FOR THE DISPENSING OF MEDICINAL PRODUCTS IN PHARMACIES IN THE DIFFERENT MEMBER STATES OF THE EUROPEAN UNION

Silvia Enriquez Fernández

Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, España

autor de correspondencia: silvienr@ucm.es

INVESTIGACIÓN

Trabajo ganador del premio del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos del concurso científico RANF 2021

RESUMEN

La dispensación es el acto llevado a cabo por un farmacéutico o bajo su supervisión, destinado a garantizar que los pacientes reciban los medicamentos en las dosis precisas según sus requerimientos individuales, durante el periodo de tiempo adecuado, con la información para su correcto uso, y de acuerdo con la normativa vigente. Con el fin de comprender este acto se ha analizado previamente el concepto de medicamento, los estudios que debe cursar un farmacéutico, y la regulación de los conceptos de ordenación farmacéutica, así como de las oficinas de farmacia en la Unión Europea, con el objetivo final, de comparar el acto de dispensación en cada uno de los países de la Unión Europea.

Para realizar dicha comparación, se ha traducido, analizado e interpretado cada una de las normas que afectan directamente al acto de dispensación de medicamentos en cada Estado miembro. Los aspectos que se han investigado son: la obligatoriedad de presencia de un farmacéutico en la oficina de farmacia; la venta de medicamentos en establecimientos distintos de las oficinas de farmacia; la capacidad de sustitución de aquellos medicamentos sujetos a prescripción médica por el farmacéutico; y, la regulación de la venta online de medicamentos sujetos a prescripción médica. Si bien es cierto que se ha concluido que la presencia del farmacéutico es obligatoria en el 99% de los países, no se ha encontrado una armonía total en la normativa del resto de parámetros objeto de comparación en el presente trabajo de investigación.

ABSTRACT

Dispensing is the act carried out by a pharmacist or under their supervision, aimed at ensuring that patients receive the medicines in the precise doses according to their individual requirements, for the appropriate period, with the information for their correct use, and in accordance with current regulations. To understand this act, the concept of medicine, the studies that a pharmacist must take, the regulation of the concepts of pharmaceutical management, as well as the pharmacy offices in the European Union have been previously analyzed. Finally, compare the act of dispensing in each of the countries of the European Union.

To make that comparison, each of the rules directly affecting the act of dispensing medicinal products in each Member State has been translated, analysed and interpreted. The aspects that have been investigated have been: the obligatory presence of a pharmacist in the pharmacy office; the sale of medicinal products in establishments other than pharmacies; the ability to replace those medicinal products subject to medical prescription by the pharmacist; and, the regulation of the online sale of medicines subject to medical prescription. Although it is true that it has been concluded that the presence of the pharmacist is mandatory in 99% of the countries, no total harmony has been found in the regulations of the rest of the parameters subject to comparison in this research work.

Palabras Clave:

marco legal
dispensación
medicamentos
oficinas de farmacia
Unión Europea
normativa

Keywords:

legal framework
dispensing
medicines
pharmacies
European Union
regulations



1. INTRODUCCIÓN

Para comparar el marco legal de la dispensación de medicamentos en oficinas de farmacia de la Unión Europea (en adelante UE), es preciso previamente, definir el acto de dispensación, así como reseñar el papel del farmacéutico durante este acto.

Por un lado, el concepto de dispensación ha sido definido por el FORO DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA como «el acto llevado a cabo por un profesional farmacéutico o bajo su supervisión, encaminado a garantizar, tras una evaluación individual, que los pacientes reciban los medicamentos en las dosis precisas según sus requerimientos individuales, durante el periodo de tiempo adecuado, con la información para su correcto uso, y de acuerdo con la normativa vigente» (1). Gómez Martínez afirma que resulta este acto resulta «fundamental para garantizar que el medicamento llega a la población en las mejores condiciones posibles» (2).

Por otro lado, el farmacéutico, durante el acto de dispensación, transmite al usuario información sobre la forma de administración de la medicación, los riesgos del incumplimiento de las pautas, su forma de conservación, además de las precauciones especiales a adoptar en casos especiales (v.gr. pacientes polimedicados o embarazadas). En definitiva, el farmacéutico deberá velar por el cumplimiento de las pautas establecidas por el médico y el correcto uso del medicamento. Este profesional garantiza una accesibilidad al medicamento informada, segura y de calidad.

En definitiva, cabe destacar que no se trata de una mera entrega de medicamentos, sino que el farmacéutico proporciona información destinada al uso racional de estos, a través de la dispensación informada. Siguiendo a Sánchez-Caro y Abellán la dispensación es un «acto sanitario complejo», que debe ir acompañado de los calificativos de activa e informada, en el que el farmacéutico es el facultativo responsable del proceso, bien ejerciendo un papel activo, o bien, como supervisor del mismo (3).

En el presente trabajo de investigación se realizará, en este orden de ideas, un análisis del concepto de medicamento - figura central del acto de dispensación- en el derecho comunitario, así como de la regulación de la normativa para la obtención de la titulación de «farmacéutico», cuyos conocimientos le permitan ser especialista del medicamento autorizado para dispensarlo. Posteriormente, se definirán las oficinas de farmacia, el lugar más accesible al público, dónde el farmacéutico dispensa el medicamento velando por la adecuada utilización del mismo.

Por último, para realizar la comparación del acto de dispensación en cada uno de los Estados miembros, se ha traducido, analizado e interpretado cada una de las normas que afectan directamente a la dispensación de medicamentos en cada uno de ellos, de forma que en base a ellas se estudiará el marco legal de

dicho acto en oficinas de farmacia en los distintos países miembros de la UE. Para ello, se han comparado, los siguientes aspectos que afectan directamente a la dispensación de medicamentos. En primer lugar, se investiga la obligatoriedad de la presencia de un farmacéutico en la oficina de farmacia, el cuál es uno de los factores que diferencian la entrega de un medicamento informada y con las garantías de seguridad que ofrece la atención farmacéutica proporcionada de una mera venta de medicamentos. En segundo lugar, se analizará en qué países podrá llevarse a cabo la venta de medicamentos en establecimientos distintos de las oficinas de farmacia, otro aspecto clave, puesto que, se puede afirmar que la dispensación es un acto que se realiza en las oficinas de farmacia y no cabe el concepto «dispensación de medicamentos» en lugares no considerados como establecimientos sanitarios (se trataría de venta de medicamentos). En tercer lugar, se analizará la capacidad de sustitución de los farmacéuticos. Y, por último, se detallará en qué países se permite la venta online de medicamentos sujetos a prescripción médica.

2. CONCEPTO DE MEDICAMENTO EN LA LEGISLACIÓN COMUNITARIA

Actualmente, la definición de medicamento viene recogida en el artículo 1 de la 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 (4). Define «medicamento de uso humano» como:

« toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades curativas o preventivas con respecto a las enfermedades humanas; se considerarán asimismo medicamentos todas las sustancias o combinación de sustancias que puedan administrarse al hombre con el fin de establecer un diagnóstico médico o de restablecer, corregir o modificar las funciones fisiológicas del hombre».

A efectos de este trabajo de investigación, según la forma de dispensación, podemos distinguir dos categorías de medicamentos: aquellos que están sujetos a prescripción médica y los medicamentos que no requieren de una receta u orden de dispensación hospitalaria para ser dispensados a los pacientes.

Se califican como medicamentos no sujetos a prescripción médica aquéllos que vayan destinados a procesos o condiciones que no necesiten un diagnóstico preciso y cuyos datos de evaluación toxicológica, clínica o de su utilización y vía de administración no exijan prescripción médica, de modo que dichos medicamentos puedan ser utilizados para autocuidado de la salud, mediante su dispensación en la oficina de farmacia por un farmacéutico, que informará, aconsejará e instruirá sobre su correcta utilización.



Los medicamentos sujetos a prescripción médica son aquellos que pertenezcan a alguno de estos cuatro supuestos (5): aquellos que puedan presentar peligro directo o indirecto para la salud, incluso en las condiciones normales de empleo, si se utilizan sin control médico; aquellos que se utilicen frecuentemente, y de forma muy considerable, en condiciones anormales de uso y ello pueda suponer, directa o indirectamente, un peligro para la salud; que contengan sustancias, o preparados de dichas sustancias cuya actividad y/o efectos secundarios sea necesario estudiar con más detalle; o, aquellos que se administren por vía parenteral, salvo casos excepcionales.

Además, es preciso destacar que, de la definición comunitaria de medicamento, la jurisprudencia ha destacado dos criterios diferenciales del concepto jurídico de medicamento generando una concepción dualista del mismo (6): el medicamento por su presentación y el medicamento por su función. Procede añadir que estas dos definiciones no pueden ser consideradas distintas, pues, en este sentido siempre estaríamos ante una sustancia que posea propiedades curativas o preventivas con respecto a las enfermedades humanas o animales (7).

2.1. El medicamento por presentación

El concepto de medicamento por su presentación consiste en un elemento para evitar la confusión entre el medicamento y los demás productos disponibles en el mercado. Esta forma diferencial, es precisamente para que el ciudadano y consumidor de los mismos, sea consciente de que se trata de un producto cuyo uso inadecuado puede generar efectos adversos (8).

La STJCE, de 30 de noviembre de 1983, destaca que un producto puede considerarse como un medicamento por su presentación siempre que su forma y acondicionamiento la hagan parecerse como tal y, en concreto se haga constar en el envase y en el prospecto que lo acompañan las investigaciones de los laboratorios farmacéuticos (7).

Asimismo, en este sentido la STJCE, de 15 de noviembre de 2007, se pronuncia de forma que el exterior que adopta un medicamento producto deberá constituir un indicio sólido en favor de su calificación como medicamento por la forma de su presentación, dicha forma no debe entenderse solamente referida al propio medicamento, sino también a su envase (9).

Es preciso destacar que, el TJCE, precisó que «la forma exterior que se da al producto en cuestión -como pastillas, píldoras o cápsulas- puede construir, a este respecto, un indicio serio de la intención del vendedor o del fabricante de comercializarlo como medicamento. No obstante, dicho indicio no puede ser exclusivo y determinante, so pena [bajo el riesgo] de englobar determinados productos alimenticios tradicionalmente presentados bajo formas

similares a las de los productos farmacéuticos» (10). Por ello, la distinción de medicamento por presentación no puede desligarse del concepto de medicamento por su función, ambos conceptos son complementarios.

2.2. El medicamento por su función

Según jurisprudencia reiterada, el concepto de «función» de un producto debe interpretarse de modo amplio. Ha de recordarse a este respecto que, al adoptar el criterio de la presentación del producto, la Directiva 2001/83 tiene por objeto incluir no sólo los medicamentos que tienen un verdadero efecto terapéutico o médico, sino también los productos que no son suficientemente eficaces o que no producen el efecto que los consumidores podrían esperar teniendo en cuenta su presentación, tal y como se ha desarrollado *ut supra*. De este modo la Directiva pretende proteger a los consumidores no solamente de los medicamentos nocivos o tóxicos en cuanto tales, sino también de diversos productos utilizados en lugar de los remedios adecuados (11).

Concretamente, la definición jurisprudencial del concepto de medicamento por función se desarrolla por primera vez en: la STJCE, de 21 de marzo de 1991 y la STJCE, de 16 de abril de 1991. En las mismas se ve necesaria, la demostración científica de las propiedades reales del producto para constituir una prueba subjetiva (6).

Por tanto, en el concepto de medicamento por su función, se engloban todos aquellos productos destinados a restablecer, corregir o modificar las funciones del organismo y que, por ello, pueden tener consecuencias sobre la salud en general (12).

3. REGULACIÓN DE LA PROFESIÓN DEL FARMACÉUTICO EN LA UNIÓN EUROPEA

En los países de la UE, la licencia profesional de un farmacéutico suele considerarse un reconocimiento de la capacidad para ejercer la farmacia de forma legal. La formación que reciben los farmacéuticos en la UE se establece en el artículo 44 de la Directiva 2005/36/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 7 de septiembre de 2005 (13). Esta garantizará que la persona de que se trate ha adquirido los conocimientos y competencias siguientes:

- a) un conocimiento adecuado de los medicamentos y de las sustancias utilizadas en su fabricación;
- b) un conocimiento adecuado de la tecnología farmacéutica y de los ensayos físicos, químicos, biológicos y micro biológicos de los medicamentos;
- c) un conocimiento adecuado del metabolismo y de los efectos de los medicamentos, así como de la acción de las



sustancias tóxicas y de la utilización de los medicamentos;
d) un conocimiento adecuado para la evaluación de los datos científicos relativos a los medicamentos, con objeto de poder facilitar la información adecuada sobre la base de ese conocimiento;

e) un conocimiento adecuado de los requisitos legales y de otra índole relacionados con el ejercicio de la farmacia.

e) preparación, control, almacenamiento y dispensación de medicamentos en las farmacias abiertas al público;

f) preparación, control, almacenamiento y dispensación de medicamentos en los hospitales;

g) difusión de información y asesoramiento sobre medicamentos.

En el artículo 45 de la mencionada norma, sobre el ejercicio de las actividades del farmacéutico, se establece que: "los Estados miembros velarán por que los titulares de un título profesional de formación universitaria o de un nivel reconocido equivalente en farmacia que cumplan las condiciones indicadas en el artículo 44, además de una experiencia profesional complementaria":

a) preparación de la forma farmacéutica de los medicamentos;

b) fabricación y control de medicamentos;

c) control de los medicamentos en un laboratorio de control de medicamentos;

d) almacenamiento, conservación y distribución de medicamentos al por mayor;

e) preparación, control, almacenamiento y dispensación de medicamentos en las farmacias abiertas al público;

f) preparación, control, almacenamiento y dispensación de medicamentos en los hospitales;

g) difusión de información y asesoramiento sobre medicamentos.

En algunos países, además de un requisito de haber obtenido una calificación mínima que les permita la obtención del título, es posible que los farmacéuticos deban aprobar un examen al finalizar sus estudios. Este hecho es necesario en países como Austria, Croacia, Chipre, Alemania, Irlanda o Países Bajos (14). En algunos países, como por ejemplo Francia, solo se requiere este examen para los farmacéuticos que recibieron su título de un estado sin un acuerdo de reconocimiento (15).

Además, en caso de interrupción de la práctica farmacéutica durante algunos años, algunos países han establecido un proceso que guía el regreso a la práctica. Por ejemplo, en Eslovenia, un farmacéutico que no haya trabajado en una farmacia durante más de tres años debe realizar unas prácticas profesionales bajo la supervisión de un farmacéutico durante un máximo de seis meses (16).

4. LA ORDENACIÓN FARMACÉUTICA EN LA UNIÓN EUROPEA

La «ordenación farmacéutica» debe relacionarse con la dispensación del medicamento a los pacientes y todo lo que con este acto profesional se lleva a cabo; en palabras de Razquin Lizarraga, «siendo de naturaleza normativa y comprendiendo fundamentalmente la planificación y autorización de las oficinas de farmacia privada, las farmacias hospitalarias, botiquines rurales, etc., esto es, los llamados establecimientos farmacéuticos (...), de los cuáles se destaca su íntima conexión con la sanidad y, por consiguiente, su consideración como un subsistema del sistema sanitario» (17).

Siguiendo a Ezquerro Huerva, la parte de la ordenación farmacéutica que tradicionalmente ha planteado mayor controversia es aquello relativo a la apertura y funcionamiento de las oficinas de farmacia y a su régimen de intervención administrativo (18). Por la función de asistencia sanitaria que éstas desarrollan, se reconoce a las Administraciones públicas la competencia para sujetar a autorización, licencia o permiso el ejercicio de ciertas actividades y para imponer unos servicios mínimos que garanticen una prestación adecuada (19).

El objetivo de la ordenación farmacéutica es la protección de la salud de los ciudadanos. En el ámbito comunitario, es preciso destacar que la salud (20) se encuentra entre los bienes e intereses protegidos por el Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea (en adelante TFUE), y que, según el artículo 9 del mismo, la UE, «en la definición y ejecución de sus políticas y acciones, la Unión tendrá en cuenta las exigencias relacionadas con la promoción de un nivel de protección de la salud humana» (21).

Por ello, siguiendo a Vidal Casero, «el principio esencial que domina las reglas articulares de la legislación farmacéutica está regido por el interés supremo de la salud pública» (22). Además, en palabras de Ezquerro Huerva «la circunstancia evidente de que el objetivo o interés justificativo de la actividad farmacéutica es ni más ni menos que la conservación y la recuperación de la salud de los ciudadanos» (23).

La normativa comunitaria, establece en el apartado 7 del artículo 168 TFUE que «la acción de la Unión en el ámbito de la salud pública respetará las responsabilidades de los Estados miembros por lo que respecta a la definición de su política de salud, así como a la organización y prestación de servicios sanitarios y atención médica. Las responsabilidades de los Estados miembros incluyen la gestión de los servicios de salud y de atención médica, así como la asignación de los recursos que se destinan a dichos servicios» (21). Además, la Directiva 2005/36/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 7 de septiembre de 2005 relativa al reconocimiento de las cualificaciones profesionales en su considerando sexto afirma que «la prestación de servicios debe garantizarse en el marco de un res-



peto estricto de la salud y seguridad pública y de la protección del consumidor. Por lo tanto, se deben prever disposiciones específicas para las profesiones reguladas que tengan relación con la salud o la seguridad públicas en las que se presten servicios transfronterizos de manera temporal u ocasional» (13).

A la luz de esos preceptos, siguiendo a Ezquerro Huerva «el título competencial sobre salud pública no otorga a las Instituciones de la UE la posibilidad de incidir sobre los regímenes internos de los Estados miembros» (24). Por ello, la ordenación farmacéutica, incluyendo la normativa en materia de oficinas de farmacia, se encuentra reservada a la soberanía de los Estados miembros.

El Tribunal de Justicia de la Unión Europea (en adelante TJUE) en la sentencia de 16 de mayo de 2006, C-372/04, afirma que «la acción comunitaria en el ámbito de la salud pública respetará plenamente las responsabilidades de los Estados miembros en materia de organización y suministro de servicios sanitarios y asistencia médica» (25).

La STJUE de 19 de mayo de 2009, asuntos acumulados C-171/07 y C-172/07 «a este respecto, habida cuenta de la facultad reconocida a los Estados miembros para decidir el nivel de protección de la salud pública, procede admitir que éstos pueden exigir que los medicamentos sean distribuidos por farmacéuticos que tengan una independencia profesional real. Asimismo, pueden adoptar medidas que permitan eliminar o reducir el riesgo de que se vulnere dicha independencia, dado que tal vulneración podría afectar al nivel de seguridad y calidad del abastecimiento de medicamentos a la población» (26).

Por ello, cuando subsisten dudas sobre la existencia o el alcance de riesgos para la salud de las personas, el Estado miembro puede adoptar medidas de protección sin tener que esperar a que se demuestre científicamente la realidad de tales riesgos (27). De esta forma, el Estado miembro puede adoptar medidas que reduzcan, en la medida de lo posible, un riesgo para la salud pública (28), incluyendo los riesgos derivados de un abastecimiento a la población seguro, continuado y de calidad (27).

A este respecto, es preciso destacar que los medicamentos se califican como un elemento que puede presentar un peligro para la salud pública en el caso de que se haga un uso inadecuado de los mismos (4). Por ello, la STJCE de 21 de marzo de 1991, asunto C-369/88, refiriéndose a éstos, afirma que «hay que tener en cuenta el carácter muy particular del producto y del mercado de que se trata, lo que explica que todos los Estados miembros establecen, aunque según modalidades variables, normas restrictivas para su comercialización y, en particular, un monopolio más o menos amplio de su venta al por menor en favor de los farmacéuticos, debido a las garantías que estos últimos deben presentar y a las informaciones que deben poder proporcionar al consumidor» (29).

En conclusión, la ordenación farmacéutica se trata de una competencia compartida por los Estados miembros y las instituciones de la UE. Estas últimas respetarán la normativa adoptada en cada país siempre y cuando se encuentre dentro de unos límites que aseguren la adecuada protección de la salud de los ciudadanos.

5. CONCEPTO DE OFICINA DE FARMACIA EN LA LEGISLACIÓN COMUNITARIA

La definición de farmacia comunitaria de cada país miembro es diferente, no obstante, en la mayor parte de los países se define como un establecimiento de atención sanitaria que ofrece servicios en torno a los medicamentos (30), en los que se incluye la dispensación.

Por ejemplo, en España, las farmacias comunitarias se definen como «establecimientos sanitarios privados de interés público, sujetos a planificación sanitaria que deben prestar una serie de servicios» (31). En Francia es «una institución a cargo de la dispensación de medicamentos, así como de otros productos, así como de la composición» (32). En Alemania, las farmacias se definen como «los establecimientos sanitarios encargados de garantizar el suministro adecuado de medicamentos al público en el interés público» (33). En Países Bajos, como «un local (o varios locales) en el que se preparan, dispensan y almacenan medicamentos» (34). La definición en Eslovenia es «un servicio de salud pública, que garantiza la atención permanente e ininterrumpida de la población y los proveedores de atención médica con medicamentos y el tratamiento farmacéutico de los pacientes» (35), cuyo propósito es garantizar «la calidad y el suministro eficaz de medicamentos y otros productos para apoyar el tratamiento y la preservación de la salud y asesorar sobre su uso seguro, adecuado y eficaz para los pacientes y los profesionales de la salud» (36). En Finlandia, una farmacia se define como «una unidad operativa que proporciona servicios farmacéuticos, incluida la venta al por menor, distribución y preparación de productos farmacéuticos, así como asesoramiento y otros servicios relacionados con productos farmacéuticos» (37). En Lituania, como aquel establecimiento «que realiza una actividad farmacéutica, incluida la adquisición, el almacenamiento, la dispensación de medicamentos al consumidor final, la prestación de servicios farmacéuticos y/o la realización del control de calidad de algunos medicamentos» (38).

Como podemos observar, todas las definiciones de oficinas de farmacia incluyen el acto de dispensación de medicamentos el cuál se regula estrechamente en la normativa de cada país miembro, tal y como analizaremos en el siguiente apartado del presente trabajo.



6. LEGISLACIÓN DE LA DISPENSACIÓN DE MEDICAMENTOS EN OFICINAS DE FARMACIA DE CADA PAÍS MIEMBRO

La dispensación de medicamentos es «el acto llevado a cabo por un profesional farmacéutico o bajo su supervisión, encaminado a garantizar, tras una evaluación individual, que los pacientes reciban los medicamentos en las dosis precisas según sus requerimientos individuales, durante el periodo de tiempo adecuado, con la información para su correcto uso, y de acuerdo con la normativa vigente» (39).

Sobre este acto, es preciso mencionar la existencia de novedades que son de común aplicación en todo el territorio comunitario. Se trata de la implantación del sistema europeo de verificación de medicamentos. Este se regula por el Reglamento Delegado de la Unión Europea 2016/161 de la Comisión de 2 de octubre de 2015, que completa la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo estableciendo disposiciones detalladas relativas a los dispositivos de seguridad que figuran en el envase de los medicamentos de uso humano (40). Según el mismo, se deberá realizar la verificación del medicamento en el momento de la dispensación gracias a los nuevos dispositivos de seguridad que éstos deberán contener. Esta normativa se promulgó con el objetivo de ser una estrategia frente a los medicamentos falsificados.

Estas nuevas medidas de seguridad para hacer frente a los medicamentos falsificados se incluyen en el mencionado Reglamento Delegado 2016/161, obligan a los medicamentos con alto riesgo de falsificación a incluir dos medidas básicas para hacer frente a la falsificación de medicamentos: un identificador único, que se verificará y desactivará en el momento de la dispensación; y un sistema anti-manipulación, que permita observar a simple vista que el medicamento no ha sido adulterado. Además, existe una plataforma que conecta las oficinas de farmacia con un repositorio de verificación de medicamentos para que el farmacéutico en el momento de la dispensación «autentifique» el medicamento. Como consecuencia de ello, se podrá comprobar la autenticidad de cada envase de un medicamento durante todo el periodo que éste se mantenga en el mercado (41). Esta es una acción que forma parte del proceso de dispensación común para todos los países miembros que se lleva a cabo desde el 9 de febrero de 2019.

Tal y como se ha mencionado en el apartado IV del presente trabajo, los Estados miembros pueden regular internamente los distintos aspectos que afectan a la dispensación de medicamentos, puesto que, es un acto que forma parte del entramado normativo denominado como la «ordenación farmacéutica». En este sentido, en el presente trabajo de investigación se pretende comparar los siguientes puntos en la normativa nacional de cada Estado miembro:

- Obligatoriedad de presencia de un farmacéutico en la oficina de farmacia, que será el responsable de la dispensación.
- Venta de medicamentos en establecimientos distintos de las oficinas de farmacia.
- Capacidad de sustitución de aquellos medicamentos sujetos a prescripción médica por el farmacéutico.
- Venta online permitida de aquellos medicamentos sujetos a prescripción médica.

6.1. Alemania

La ley que regula este tipo de establecimientos es la «Apothekengesetz». Con respecto a la titularidad de la oficina de farmacia, en el artículo 1.3 de la misma, se establece que la licencia solamente es válida para un profesional farmacéutico, y este mismo puede abrir hasta tres sucursales de esta farmacia siempre y cuando posea la correspondiente aprobación de las autoridades sanitarias competentes (42). No obstante, éste debe gestionar personalmente una de las farmacias (farmacia principal) y para cada una de las farmacias adicionales (sucursales de farmacia) deberá nombrar a un farmacéutico en posesión de título oficial como gerente de la misma, puesto que, la dispensación se realizará siempre bajo la responsabilidad del farmacéutico (43).

Existen medicamentos que se dispensan únicamente en las oficinas de farmacia y otros que pueden dispensarse fuera de las oficinas de farmacia. Ello se encuentra regulado en la «Arzneimittelgesetz» (43), ley que regula el régimen jurídico de los medicamentos. Según la sección 44 de la misma norma los medicamentos utilizados para fines distintos de la eliminación o alivio de enfermedades, dolencias físicas o patologías crónicas pueden ser comercializados fuera de oficinas de farmacia siempre y cuando no estén sujetos a prescripción médica. En el apartado dos se establece que también están autorizados para venta fuera de oficinas de farmacia: las aguas curativas naturales o artificiales y sus sales, plantas y partes de plantas, incluso trituradas, mezclas de plantas enteras o cortadas o partes de plantas como productos medicinales acabados, desinfectantes, etc.

Además, según la sección 10 de la «Apothekengesetz», con respecto a la dispensación, el farmacéutico no podrá comprometerse a ofrecer o vender determinados medicamentos de forma exclusiva o preferencial, ni a restringir de otro modo la selección de medicamentos que venderá a los ofrecidos por determinados fabricantes o distribuidores o grupos de los mismos (42).

Por último, es importante destacar que, la «Arzneimittelgesetz» permite la dispensación por correspondencia tanto de los medicamentos sujetos a prescripción médica como aquellos que no la requieren únicamente por las oficinas de farmacia legalmente autorizadas. Deberá garantizarse que el envío se realizará desde



una farmacia pública legalmente autorizada y de acuerdo con la legislación vigente. Además se asegurará la calidad del envío mediante el cumplimiento de los siguientes requisitos (43):

- a) El medicamento que se va a enviar se empaqueta, transporta y entrega de manera que se mantenga su calidad y eficacia.
- b) El medicamento enviado se entrega a la persona a la que el cliente notifica el pedido a la farmacia. Esta determinación puede incluir, en particular, la entrega a una persona física determinada o un grupo determinado de personas.
- c) La información al paciente es consciente de la necesidad de ponerse en contacto con el médico tratante si surgen problemas con la medicación.
- d) El medicamento solicitado se envía dentro de los dos días hábiles posteriores a la recepción del pedido, siempre que el medicamento esté disponible durante este período, a menos que se haya hecho otro acuerdo con la persona que solicitó el medicamento; Si es evidente que el medicamento solicitado no se puede enviar dentro del período especificado, el cliente debe ser informado de esto de manera adecuada.
- e) Todos los medicamentos pedidos se entregan en la medida en que puedan comercializarse y estén disponibles dentro del ámbito de la AMG.
- f) En el caso de riesgos conocidos asociados con los productos farmacéuticos, se dispone de un sistema adecuado para informar de dichos riesgos por parte de los clientes, para informar a los clientes sobre dichos riesgos y para contramedidas internas.
- g) Se organiza una segunda entrega gratuita.
- h) Se mantiene un sistema de seguimiento de envíos.
- i) Se contrata un seguro de transporte.

6.2. Austria

En el ordenamiento jurídico austriaco es la «Apothekenbetriebsordnung», la ley que regula el régimen de medicamentos. Según esta, la farmacia pública es la responsable del suministro adecuado de medicamentos a la población, el cual incluye la fabricación de medicamentos de acuerdo con la prescripción médica. Cada oficina de farmacia pública debe poseer el número de fármacos necesarios para garantizar el correcto funcionamiento de la farmacia. Según el apartado 4 del primer artículo de la misma norma jurídica, el farmacéutico deberá realizar una dispensación informada y asesorar al paciente además de las cuestiones en materia de medicamentos (44).

Con respecto al profesional que lleva a cabo la dispensación, de acuerdo con la sección 2, párrafo 2, de la «Arzneimittelbetriebsordnung» (Ordenanza de Profesionales Farmacéuticos), se

establecen las actividades que solo pueden ser llevadas a cabo por farmacéuticos y estas son: el desarrollo, fabricación, prueba y distribución de medicamentos, las actividades de asesoramiento e información sobre medicamentos y la verificación de existencias farmacéuticas en hospitales. Entre estas no se encuentra la dispensación, ya que, los profesionales médicos también pueden llevarla a cabo (45).

Además, según la sección 59 de la «Apothekenbetriebsordnung», únicamente pueden ser suministrados fuera de las oficinas de farmacia aquellos medicamentos, que previamente determinados por el Ministro Federal, de acuerdo con el Ministro Federal de Asuntos Económicos y Trabajo, haya determinado por decreto, que no presentan un peligro para la salud o la vida y que, por lo tanto, pueden ser entregados por farmacéuticos o comerciantes o drogueros.

Por último, con respecto a la venta a distancia de medicamentos, en la sección 59, apartado 9, se prohíbe el suministro, venta o dispensación de medicamentos sujetos a prescripción médica en modalidades de autoservicio o a distancia (44).

6.3. Bélgica

En Bélgica, el régimen de medicamentos se regula por el «Arrêté royal relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire-Partie 1: Médicaments à usage humain» (46). La profesión farmacéutica se regula por el: «Arrêté royal portant instructions pour les pharmaciens» (47).

Según este último, las oficinas de farmacia son locales destinados a la preparación, recepción, almacenamiento y dispensación de medicamentos para uso humano y veterinario, en particular con vistas a su entrega al público; Estos locales también están destinados a las mismas operaciones para, en particular, la entrega al público de las materias primas (48).

El farmacéutico es el único profesional sanitario autorizado para dispensar medicamentos sujetos a prescripción médica. Además, según el artículo 2 del «Arrêté royal portant instructions pour les pharmaciens», el farmacéutico es el responsable de la conformidad, calidad y dispensación de los medicamentos que entrega y prepara en la oficina de farmacia (fórmulas magistrales y preparados oficinales) para las cuales debe respetar los principios y pautas de buenas prácticas farmacéuticas. Este mismo debe estar presente durante todo el horario de apertura, así como durante el servicio de guardia (47).

Según el ordenamiento jurídico belga, la dispensación de medicamentos es un acto en el cual la persona que entrega el producto deberá ser un profesional cualificado que además de proporcionar el medicamento adecuado, aconseje al paciente sobre sus condiciones de uso para aumentar la seguridad y la eficacia del



mismo. Por este motivo, en Bélgica la dispensación de un medicamento solo puede ser realizada por un farmacéutico o un farmacéutico que administre la farmacia de un establecimiento hospitalario (49).

El farmacéutico estará autorizado para la sustitución de unos medicamentos determinados. Además, cuando un medicamento de uso humano o veterinario solo pueda dispensarse con prescripción médica de acuerdo con la legislación vigente (y el paciente no la tenga), el farmacéutico exigirá prescripción médica o, en su caso, para medicamentos de uso humano para determinados casos, realizará una solicitud por escrito para que el médico se la proporcione. Además, antes de dispensar un medicamento con prescripción médica o solicitar una prescripción médica, el farmacéutico asegurará que el medicamento en cuestión no presenta problemas en el contexto de la formulación, no contiene interacciones o incompatibilidades y cumple con la legislación farmacéutica. Si es necesario, contacta al prescriptor para asegurar su intención (47).

En el caso de que una prescripción médica no se adapte al formato exigido por la legislación vigente (50), el farmacéutico deberá conocer la intención del prescriptor. Si esto no es posible, el farmacéutico reducirá la dosis a aquella que sea menos peligrosa, la cual se encuentre regulada por el artículo 3 del decreto del «Arrêté du Régent portant réglementation de la conservation et du débit des substances vénéneuses et toxiques» (51).

Por último, con respecto a la venta de medicamentos a distancia, en el artículo 29 del «Arrêté royal portant instructions pour les pharmaciens», únicamente se pueden dispensar telemáticamente aquellos medicamentos no sujetos a prescripción médica y únicamente se realiza por aquellas oficinas de farmacia legalmente autorizadas de acuerdo con las condiciones establecidas por la normativa comunitaria (47).

6.4. Bulgaria

En la legislación búlgara, es la «Закон За Лекарствените Продукти В Хуманната Медицина» (Ley del medicamento en Bulgaria), la cuál regula, entre otros, los términos y condiciones para la autorización del uso o registro de medicamentos, la publicidad de medicamentos, el control de la seguridad de los medicamentos comercializados y la forma de prescribir y dispensar medicamentos (52).

En el capítulo diez, artículo 218, de la misma se establece que la dispensación de medicamentos se realizará únicamente en las farmacias y droguerías. Con respecto a las farmacias, dispensarán todo tipo de medicamentos, mientras que, las droguerías únicamente podrán vender productos y medicamentos (53), los cuáles nunca estarán sujetos a prescripción médica y estarán determinados por una ordenanza del Ministerio de Sanidad (54). Además, estos

medicamentos son aquellos que se encuentran catalogados como «de bajo riesgo para la salud», según la ordenanza: «Наредба № 4 От 4 Март 2009 Г. За Условиата И Реда За Предписване И Отпускане На Лекарствени Продукти» (Ordenanza nº 4 de 4 de marzo de 2009 sobre las condiciones y el procedimiento de receta y otorgamiento de medicamentos) (55).

En el caso de que en un territorio no disponga de ninguna oficina de farmacia, según el artículo 232, tanto los médicos como los odontólogos podrán almacenar y dispensar medicamentos, siempre y cuando posean la autorización requerida en el este mismo artículo.

Para garantizar un adecuado abastecimiento de la población cada farmacia dispondrá de medicamentos de todos los grupos terapéuticos de acuerdo con el Anexo. 5 de la ordenanza «Наредба № 28 От 9 Декември 2008 Г. За Устройството, Реда И Организацията На Работата На Аптеките И Номенклатурата На Лекарствените Продукти».

Las actividades que exclusivamente serán llevadas a cabo por un farmacéutico serán: la dispensación de acuerdo con la prescripción médica expedida de medicamentos, y el asesoramiento, control y seguimiento-farmacoterapéutico de los pacientes. Además, el farmacéutico titular de la oficina de farmacia puede negarse a cumplir con la prescripción médica en el caso de que basándose en sus conocimientos no crea adecuado el medicamento prescrito para la patología del paciente, optando a la sustitución de dicho medicamento por uno que considere más adecuado (56).

Por último, con respecto a la venta de medicamentos a través de internet, según el artículo 234.3 «queda prohibido vender medicamentos sujetos a prescripción médica vía online».

La dispensación telemática de aquellos no sujetos a prescripción médica), además de ser llevado a cabo por oficinas de farmacia legalmente autorizadas, también podrá ser llevado a cabo por, según la ordenanza «Наредба За Изменение И Допълнение На Наредба № 28 От 2008 Г. За Устройството, Реда И Организацията На Работата На Аптеките И Номенклатурата На Лекарствените Продукти» (Ordenanza Modificadora y Complementaria a la Ordenanza N ° 28 de 2008 sobre la organización y orden del Trabajo de Farmacias), por comercios minoristas, como son las droguerías, siempre y cuando posean el permiso necesario para dicha práctica (56).

Además, mismo artículo 234 de la «Закон За Лекарствените Продукти В Хуманната Медицина» establece que «queda prohibida la venta de medicamentos a través de máquinas expendedoras (57), excepto los medicamentos, indicados en una lista, que se encuentra en la ordenanza «Наредба № 28 От 9 Декември 2008 Г. За Устройството, Реда И Организацията На Работата На Аптеките И Номенклатурата На Лекарствените Продукти» (56).



6.5. Chipre

La Ley que regula el régimen jurídico del medicamento en Chipre es «Ο Περί Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης (Έλεγχος Ποιότητας, Προμήθειας Και Τιμών) Νόμος Του 2001 (70(I)/2001)» (58).

Con respecto a la dispensación de medicamentos se regula en el apartado 4^a, de la «Ο Περί Φαρμακευτικής και Δηλητηρίων Νόμος (ΚΕΦ.254)». Esta, en su primer apartado establece que únicamente los farmacéuticos serán las personas autorizadas para dispensar medicamentos. La única vía legal de dispensación de medicamentos al público son las oficinas de farmacia (59).

Además, para garantizar una adecuada dispensación, el farmacéutico titular tiene que estar debidamente registrado y contar con al menos un año de experiencia en una oficina de farmacia, además de superar un examen en el cuál se evalúan conceptos relacionados con la legislación y cuestiones generales que han sido cursadas durante sus estudios. Las dispensaciones de medicamentos siempre deberán ser informadas al paciente para garantizar el uso adecuado del mismo y, siempre bajo la supervisión de un farmacéutico.

Por último, con respecto a la dispensación de medicamentos telemáticamente al público, se encuentra regulado en el artículo 19G de la «Ο Περί Φαρμακευτικής και Δηλητηρίων Νόμος (ΚΕΦ.254), según el cuál únicamente se podrán dispensar medicamentos no sujetos a prescripción médica a través oficinas de farmacia legalmente autorizadas (59).

6.6. Croacia

En Croacia la ley del medicamento es la: «Zakona o Lijekovima». Esta, clasifica los lugares de venta de medicamentos en tres tipos: medicamentos sujetos a prescripción médica, únicamente dispensados en oficinas de farmacia bajo la supervisión de un farmacéutico; medicamentos de venta libre en farmacias; y medicamentos de venta libre, que podrán venderse tanto en farmacias como en tiendas minoristas especializadas (60).

Por ello, para la dispensación en Croacia existen: oficinas de farmacia (práctica privada), oficinas de farmacia como unidad en una institución pública, farmacia hospitalaria, depósitos de farmacia (práctica privada), y tiendas minoristas especializadas en medicamentos, además de laboratorios farmacéuticos (61).

La actividad farmacéutica se regula por la «Zakon o lijekarništvu pročišćeni tekst zakona». Esta establece en su primer artículo que, dicha actividad farmacéutica debe asegurar el suministro de medicamentos y productos sanitarios a la población. En el artículo 3 se refiere a la dispensación de medicamentos, según el cuál esta será supervisada por un farmacéutico en posesión de los estudios oficiales en el país objeto de estudio o su equivalente, de forma que

en el artículo 24 de la mencionada ley se les otorga la capacidad de negarse a (61):

- Dispensar un medicamento o producto sanitario que según su conocimiento como experto pueda poner en riesgo la salud del paciente.
- Dispensar un medicamento en el caso de que la prescripción médica sea incorrecta (v. gr. dosis no ajustada, o fórmula farmacéutica inadecuada).
- Dispensar un medicamento en caso de amenaza o comportamiento violento del usuario.

Con respecto a la dispensación de medicamentos vía online, según el artículo 138, de la «Zakona o Lijekovima», la Agencia de los Medicamentos expedirá las licencias para la venta de medicamentos y únicamente podrán venderse o dispensarse, según proceda de un establecimiento o de una oficina de farmacia respectivamente, aquellos medicamentos que no requieran prescripción médica (60).

6.7. Dinamarca

En Dinamarca es la «Bekendtgørelse af lov om lægemidler», la norma que regula la dispensación de medicamentos. En esta norma se establece que este acto sólo puede tener lugar a través de las oficinas de farmacias con la presencia de un farmacéutico o bajo su supervisión (62).

En el mismo artículo se establece que las autoridades sanitarias en materia de medicamentos de Dinamarca tienen la potestad de, cuando sea justificable, decidir si un medicamento de venta libre puede venderse fuera de las oficinas de farmacia -siempre que se trate de medicamentos no sujetos a prescripción médica y regulando el tamaño del envase, la forma farmacéutica o concentraciones del medicamento-. Concretamente, es la Agencia Danesa de Medicamentos la encargada de establecer las normas sobre la distribución de medicamentos no sujetos a prescripción médica, tanto dentro como fuera de las farmacias.

Además, la Junta Nacional de Salud determina límites con respecto al número de envases de un medicamento que se puedan dispensar de forma que siempre se garantice un uso racional de los medicamentos.

El Consejo Nacional de Salud podrá adoptar normas sobre las condiciones de prescripción y dispensación de medicamentos que hayan sido vinculados a un programa especial de gestión, organización y gestión de riesgos (programa de gestión de riesgos).

Las normas de dispensación se establecen en la «Bekendtgørelse af lov om apoteksvirksomhed» (63). En su capítulo 3, artículo 11, dispone que los farmacéuticos tienen el deber de suministro de medicamentos a la población de conformidad con la «Bekendtgørelse af lov om lægemidler». Además, tienen la obligación de



ejercer una dispensación informada sobre los medicamentos notificando los efectos secundarios que pueda causar la medicación del paciente (62).

Con respecto a la comercialización online de medicamentos, en el artículo 41 de la «Bekendtgørelse af lov om lægemidler», se establece que cualquier oficina de farmacia puede dispensar medicamentos en línea a los pacientes. Se podrán dispensar tanto medicamentos no sujetos a prescripción médica como aquellos que sí lo estén (62).

La Junta Nacional de Salud de Dinamarca mantendrá y publicará en su portal web una lista de oficinas de farmacia legalmente autorizadas para esta práctica, así como, de otros comercios que puedan vender medicamentos no sujetos a prescripción médica.

6.8. Eslovenia

En Eslovenia es la «Zakona o lekarniški dejavnosti», la norma que regula la actividad farmacéutica, en cuyo segundo artículo establece que la actividad farmacéutica tiene por objeto garantizar un suministro eficiente y de calidad de medicamentos y productos sanitarios, así como garantizar el uso racional de los medicamentos.

De conformidad con el artículo 6 de la misma, las actividades de las oficinas de farmacia son: la dispensación de medicamentos con y sin receta médica para uso humano y veterinario; la emisión de productos alimenticios para usos médicos especiales; realizar un seguimiento farmacoterapéutico del paciente; actividades de consulta por un farmacéutico; intervención farmacéutica; preparación de fórmulas magistrales y preparados oficinales para uso en medicina humana y veterinaria; seguimiento y notificación de sospecha de reacciones adversas; aceptación de medicamentos no utilizados o de desecho de acuerdo con el reglamento que rige la manipulación de medicamentos de desecho; y, cualquier otra actividad en la emisión de medicamentos y otros productos, que garantice su uso correcto y seguro (64).

La farmacia debe mantener las existencias adecuadas según la cantidad y tipo de medicamentos según las necesidades de los pacientes y personas físicas y jurídicas que realizan la actividad médica en su área. Además, debe proporcionar cualquier medicamentos dentro de las 24 horas posteriores al pedido o el siguiente día hábil.

Según el artículo 81 de la misma norma, el único profesional autorizado para dispensar medicamentos sujetos a prescripción médica es el farmacéutico, así como para realizar sustituciones de los mismos. Además, los técnicos de farmacia podrán dispensar medicamentos no sujetos a prescripción médica. Estos últimos podrán dispensarse tanto en oficinas de farmacia como venderse en droguerías (64).

Por último, con respecto a la venta de medicamentos a distancia según el artículo 70 de la misma ley se requiere una autorización para dispensar medicamentos a través de Internet de acuerdo con la ley que rige los medicamentos y se podrán dispensar tanto medicamentos sujetos a prescripción médica como aquellos que no lo están siempre llevando un registro que enviará a las autoridades sanitarias nacionales anualmente (64).

6.9. España

En España, el artículo 86 del Real Decreto 1/2015, de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios, se atribuye a los farmacéuticos la dispensación de medicamentos. Podemos definir este acto como el conjunto de actividades llevadas a cabo por un farmacéutico o bajo su supervisión, desde que éste recibe una prescripción médica hasta que el medicamento es entregado al paciente. Durante este proceso, el farmacéutico también proporciona toda la información necesaria para el uso racional de los medicamentos. Éstos velarán por el cumplimiento de las pautas establecidas por el médico responsable de la prescripción y cooperarán con él en el seguimiento del tratamiento a través de los procedimientos de atención farmacéutica, contribuyendo a asegurar su eficacia y seguridad. Por ello, es obligatoria la presencia de un farmacéutico durante el acto de dispensación de medicamentos (65).

Con respecto a la posibilidad de sustitución de los medicamentos prescritos por el médico, por otro de equivalente, durante el acto de dispensación en oficinas de farmacia españolas, se regula en el artículo 89 del Real Decreto 1/2015, de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios, según el cuál, el farmacéutico dispensará el medicamento prescrito por el médico. No obstante, con carácter excepcional, cuando por causa de desabastecimiento no se disponga en la oficina de farmacia del medicamento prescrito o concurren razones de urgente necesidad en su dispensación, el farmacéutico podrá sustituirlo por el de menor precio. En todo caso, deberá tener igual composición, forma farmacéutica, vía de administración y dosificación. El farmacéutico informará en todo caso al paciente sobre la sustitución y se asegurará de que conozca el tratamiento prescrito por el médico. En estos casos, el farmacéutico anotará, en el lugar correspondiente de la receta, el medicamento de la misma composición, forma farmacéutica, vía de administración y dosificación que dispense, la fecha, su firma y su rúbrica (65).

Con respecto a la venta «online» de medicamentos, en el ordenamiento jurídico español la regulación de la venta de medicamentos de uso humano a través de internet se encuentra en el Real Decreto 870/2013, de 8 de noviembre, por el que se regula la venta a distancia al público, a través de sitios web, de medicamentos



de uso humano no sujetos a prescripción médica. Este Real Decreto limita la venta de medicamentos a través de internet a aquellos que no requieran prescripción médica (65).

6.10. Estonia

En Estonia, la Ley que regula el régimen del medicamento es la «Ravimiseadus». En el artículo 3 de la mencionada norma dedicado a la dispensación de medicamentos en oficinas de farmacia, se establece que los medicamentos únicamente se dispensaran en oficinas de farmacia legalmente autorizadas. Existen dos tipos de oficinas de farmacia: generales y veterinarias (66).

Además, para garantizar el uso seguro de un medicamento, una prescripción de la Unión Europea es válida: 60 días después de la prescripción, a menos que se indique otro período de validez en la prescripción. Será una obligación del farmacéutico informar sobre las condiciones de almacenamiento y uso del medicamento dispensado.

Los requisitos para la prestación de servicios en una oficina de farmacia se establecen en el siguiente reglamento: «Apteegiteenuse osutamise tingimused ja kord». Según la misma, la dispensación es un acto que solo podrá llevarse a cabo por un farmacéutico o bajo su supervisión. Por ello, según el artículo 12.6, de la citada norma «si un aprendiz dispensa un medicamento con receta, además de su firma, la receta o albarán de entrega también llevará la firma del supervisor» (67).

En el artículo 21 de la misma, se establece que, para la dispensación de medicamentos, se llevará un registro de prescripción que contenga la siguiente información:

1. El número de prescripción o el número de registro de dispensación en la oficina de farmacia;
2. El nombre del paciente, en el caso de un medicamento veterinario, el nombre del propietario del animal;
3. El nombre del medicamento dispensado;
4. El contenido de la sustancia activa;
5. La cantidad de medicamento dispensada;
6. El precio de venta al público del medicamento;
7. La fecha de emisión.

Por último, continuando con los puntos a analizar dentro de la legislación de la dispensación en Estonia, refiriéndonos a la venta de medicamentos a través de internet, según el artículo 25.3 la «Ravimiseadus», se prohíbe la venta de medicamentos por internet y la entrega de los mismos por correo o servicios de mensajería (66).

6.11. Finlandia

En Finlandia, el régimen del medicamento se regula en la «Lääkelaki», en el capítulo 6 de la misma, sobre las oficinas de farmacia, encontramos las siguientes definiciones:

- 1) farmacia: unidad operativa de suministro farmacéutico cuyo campo de actividad incluye la venta al por menor, la distribución y la fabricación de medicamentos, así como las actividades de asesoramiento y servicio relacionadas con los medicamentos;
- 2) sucursal de farmacia significa una sucursal separada de una farmacia cuyo campo de actividad corresponde al campo de actividad de una farmacia;
- 3) punto de servicio de una farmacia significa una oficina separada mantenida por un farmacéutico desde la cual se pueden vender medicamentos;
- 4) servicio en línea de la farmacia para la venta de medicamentos sobre la base de un pedido realizado por el cliente a través de Internet;

En la sección 38 a), de la mencionada norma, se establece que, los medicamentos únicamente podrán dispensarse al público mediante las oficinas de farmacia descritas ut supra. No obstante, los medicamentos tradicionales a base de plantas y los medicamentos homeopáticos podrán venderse en otros lugares a menos que el Centro de Desarrollo y Seguridad Farmacéutica de Finlandia haya decidido lo contrario (68).

Las farmacias deberán garantizar una cantidad de medicamentos mínima de forma que se satisfagan las necesidades de sus clientes habituales durante al menos dos semanas, de conformidad con el artículo 55 de la misma.

El farmacéutico, velará por que los medicamentos suministrados desde la farmacia, la farmacia auxiliar, el punto de servicio de farmacia y el servicio online de farmacia sea una dispensación informada y segura

El artículo 57b, autoriza a los farmacéuticos al intercambio de medicamentos cuando se dispense sobre la base de una prescripción médica. Para ello, la farmacia dispondrá de una lista de medicamentos intercambiables elaborada por el Centro de Seguridad y Desarrollo de Medicamentos de Finlandia (68).

En Finlandia, es posible la venta de medicamentos a distancia, tanto de aquellos que requieren prescripción médica como de los que no la requieren. No obstante, en el caso de que se trate de un medicamento sujeto a prescripción médica, únicamente podrá dispensarse mediante el servicio online de la farmacia si éste ha sido prescrito mediante una receta electrónica, de conformidad con Los medicamentos que requieran receta solo podrán ser entregados desde el servicio online de la farmacia mediante receta electrónica de acuerdo con la Ley de Recetas Electrónicas (Laki sähköisestä lääkemääräyksestä) (69).



El Centro para la Seguridad y el Desarrollo de Medicamentos mantendrá y pondrá a disposición del público en Internet una lista actualizada de los servicios legítimos de farmacia en línea. El sitio web del servicio en línea de la farmacia debe contener un enlace a la lista mantenida por el centro.

6.12. Francia

De conformidad con el artículo L4211-1 del «Code de la Santé Publique», quedan reservados a los farmacéuticos la preparación de medicamentos de uso humano, así como cualquier dispensación al público de medicamentos y productos sanitarios (70).

La «Loi n°2020-1525 du 7 décembre 2020» introduce una modificación del artículo L1111-23 del Código de la Salud Pública con el fin de promover la coordinación, la calidad, la continuidad de la atención y la seguridad de la dispensación de medicamentos. Se ha regulado la apertura de un historial médico a disposición del farmacéutico de forma que, a no ser que el paciente haya ejercitado su derecho a la oposición de este historial, el farmacéutico debe de hacer uso de él durante el acto de la dispensación, tanto para actualizarlo como para consultarlo para asegurar la calidad de la dispensación (71).

El farmacéutico podrá dispensar un medicamento o producto distinto al prescrito, únicamente con el consentimiento expreso y previo del médico prescriptor, salvo en casos de urgencia y en interés del paciente. Además, el farmacéutico podrá, en caso de desabastecimiento de un medicamento, reemplazar el medicamento recetado por otro medicamento de conformidad con la recomendación establecida por las autoridades sanitarias. Cuando el farmacéutico reemplace el medicamento prescrito, introducirá el nombre del medicamento que ha dispensado en la receta e informará al prescriptor de dicha sustitución.

Es preciso destacar que, en Francia, la Comisión de Asuntos Sociales de la Asamblea Nacional Francesa propuso introducir en el Proyecto de Ley de Financiación de la Seguridad Social del año 2019 la posibilidad de que los farmacéuticos comunitarios dispensaran medicamentos que precisan receta para patologías menores. Esta propuesta finalmente fue rechazada por el parlamento francés, pero se ha introducido la posibilidad de que los farmacéuticos puedan renovar la receta a pacientes crónicos.

Por último, con respecto a la dispensación de medicamentos a través de internet, de acuerdo con el artículo L5125-34, únicamente podrán dispensarse a través del comercio electrónico los medicamentos no sujetos a prescripción médica por farmacéuticos en oficinas de farmacia autorizadas (70).

6.13. Grecia

En Grecia, por un lado, la ley «Ο Νομὸς 3457/2006 Που Αφορὰ Στὴν Μεταρρύθμιση Του Συστήματος Φαρμακευ-

τικῆ» (Ley de Atención Farmacéutica), establece que por razones de protección de la salud pública y en interés del consumidor, la responsabilidad y participación del farmacéutico debe extenderse a todas las etapas del proceso desde la producción hasta la dispensación del medicamento (72).

La Decisión Ministerial 62494/2014 – «Καθορισμός ορίων συνταγογράφησης φαρμάκων». (ΦΕΚ 1920/Β/16-7-2014), establece que los farmacéuticos están obligados a tener en stock y dispensar los medicamentos con el precio de venta al público más bajo para cada principio activo, contenido y envase. En el caso de que el medicamento sea sustituible, en el momento de la dispensación, los farmacéuticos deben notificar al paciente la existencia de otro medicamento más adecuado. No obstante, si el paciente opta por un medicamento más caro sustituible y que posea el mismo principio activo, este paga la diferencia prevista por la legislación vigente (73).

Por otro lado, en el Decreto n° 312, «ΦΕΚ Οργάνωση Και Συγκρότηση Των Φαρμακείων», sobre la organización y el establecimiento de oficinas de farmacia, establece que estas serán el único establecimiento autorizado para la venta de medicamentos. En ella se dispone que, las farmacias deberán establecerse a 100 metros unas de otras (74).

Además, en el artículo 9 del mismo texto legal, las prescripciones médicas serán objeto de dispensación únicamente por el farmacéutico o bajo su supervisión.

Por último, sobre la dispensación de medicamentos a distancia, la «Κοινή Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3α/Γ.Π. 32221/2013», en cuyo artículo 116, se prohíbe la venta al público a distancia de los medicamentos sujetos a prescripción médica. Los medicamentos que pueden venderse al público a distancia a través de los servicios de la sociedad de la información, solo en farmacias legalmente autorizadas. Según el mismo artículo, la entrada en vigor de esta disposición, así como los detalles necesarios para su implementación, se determinarán según lo dispuesto en el artículo 85c de la Directiva 2011/62/UE (75).

6.14. Hungría

En el marco de la ley que regula el ejercicio de las farmacias en Hungría, «EüM rendelet a közforgalmú, fiók- és kézígyszertárak, továbbá intézeti gyógyszertárak működési, szolgálati és nyilvántartási rendjéről 41/2007 (IX.19)», únicamente las farmacias legalmente autorizadas pueden suministrar medicamentos a pacientes, público en general, médicos y veterinarios. Existen cuatro tipos de oficinas de farmacia en Hungría (76):

- «farmacias públicas»: una institución de atención de la salud que proporciona suministro directo y completo de medicamentos a la población, que también proporciona medicamentos



elaborados en la misma (v.gr. formulas magistrales y preparados oficinales);

- «sucursales de farmacias»: una institución de salud que opera como parte de una farmacia pública, pero no con la misma ubicación, proporcionando suministro directo de medicamentos a la población;

- «farmacias institucionales»: una institución de atención de la salud que opera como parte de una institución de atención hospitalaria, que proporciona su gama amplia de medicamentos, que también puede realizar tareas de suministro directo de medicamentos a domicilio como actividad profesional;

- «farmacia de mano»: una forma de atención que proporciona una muy gama limitada de medicamentos;

Según la sección 3 de la mencionada norma, el propietario de una «farmacia pública», el cuál no tiene porque ser farmacéutico, deberá proporcionar un número de personal farmacéutico cualificado de manera que se garantice siempre la presencia de un profesional con estudios en farmacia tanto en la farmacia pública como en la «sucursal de farmacia» durante todo el horario de apertura y el tiempo de guardia. Además, en las «farmacias públicas» se dispensarán todo tipo de medicamentos, mientras que, en las sucursales de farmacia únicamente medicamentos que no estén calificados como de «especial control médico».

Por último, con respecto a las «farmacias de mano», estarán abastecidas por las «farmacias públicas», no podrán fabricar medicamentos en ellas (v.gr. preparados oficinales). Las normas sobre el adecuado suministro y distribución de medicamentos y productos sanitarios se establecen en la ley: «Törvény a biztonságos és gazdaságos gyógyszer- és gyógyászatisegédeszköz-ellátás, valamint a gyógyszerforgalmazás általános szabályairól 2006 (évi XCVIII)». Según esta, el objetivo de una farmacia será proporcionar al público información completa sobre el uso racional de los medicamentos validando las prescripciones y realizando las sustituciones necesarias en el ámbito de sus competencias. Además, las oficinas de farmacia deberán prestar servicios de asesoramiento y seguimiento farmacoterapéutico. Todas estas actividades deberán ser llevadas a cabo por un farmacéutico o bajo su supervisión (77).

El último punto objeto de estudio es sobre la venta de medicamentos vía internet, según el cuál, la primera norma citada establece que cualquier farmacia podrá vender medicamentos vía online siempre y cuando haya comunicado la dirección de su sitio web a OGYÉI (76).

Se autoriza a la dispensación de medicamentos sujetos a prescripción médica online. La farmacia que opera el sitio web necesario para solicitar medicamentos en Internet debe asegurarse de que la solicitud en el sitio web, recibida dentro del horario laboral, se procese el mismo día y pueda ponerse en contacto con el paciente para realizar la consulta para el seguimiento farmacoterapéutico y la información necesaria sobre el uso racional de los medicamentos.

Asimismo, en el marco de esta ley, se establece que pertenece al ámbito de la actividad venta telemática, la atención del farmacéutico, relacionado con el envío de medicamentos (tanto sujetos a prescripción médica como de venta libre y otros productos sanitarios), y se dispone el siguiente protocolo de actuación según el paciente haya obtenido previamente una prescripción médica o no:

a) en el caso de un paciente no posea un diagnóstico médico: proporcionar asistencia profesional en la evaluación de los síntomas y, si es necesario, derivar al paciente a un médico; recomendar un tratamiento para el alivio de los síntomas, incluidos los métodos no médicos y los medicamentos de venta libre; la provisión de información necesaria para el uso de medicamentos de venta libre y otros productos, incluido el conocimiento para identificar problemas de medicación, qué hacer si ocurren y casos de suspensión o interrupción de la terapia;

b) en el caso de que un paciente posea una prescripción médica: la identificación y resolución de problemas de medicación existentes relacionados con la administración de medicamentos y la validación de prescripciones, en particular para determinadas enfermedades y afecciones específicas (por ejemplo, embarazo, lactancia, geriatría, enfermedades hepáticas y renales, alergia a medicamentos); y, promover el uso seguro de los medicamentos, identificando y resolviendo problemas relacionados con la medicación.

6.15. Irlanda

En Irlanda, la «*Regulation of Retail Pharmacy Businesses 2008, (Amendments until 2016)*», establece una serie de medicamentos de uso humano serán dispensados en oficinas de farmacia para garantizar el adecuado acceso de los mismos a la población, no obstante, existen medicamentos que se pueden vender en establecimientos distintos de oficinas de farmacia (78).

Además, el «*Amendment of Pharmacy Act 2007*», en su artículo 18 establece que, el Ministro puede, a efectos de la salud, la seguridad y la conveniencia del público, dictar regulaciones sobre todos o algunos de los siguientes asuntos con respecto a las empresas de farmacia minorista, entre otras, en materia de dispensación de medicamentos. Actualmente, se regula la obligatoria presencia del farmacéutico en las oficinas de farmacia.

Por último, con respecto a la dispensación de medicamentos vía online, se regula que únicamente podrán dispensarse medicamentos no sujetos a prescripción médica.

Cabe destacar que, en Irlanda el papel de los farmacéuticos ha aumentado, y, v.gr. tienen la autorización para administrar y dispensar la vacuna de la gripe sin prescripción médica (79).



6.16. Italia

De acuerdo con el artículo 107, del «Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219. Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per-uso umano», sobre la identificación de canales de distribución de medicamentos, establece que únicamente se dispensarán medicamentos en oficinas de farmacia legalmente autorizadas y en farmacias hospitalarias (80).

No obstante, esta norma fue modificada por el artículo 5 del «Decreto-legge 4 luglio 2006, n. 223, Disposizioni urgenti per il rilancio economico e sociale, per il contenimento e la razionalizzazione della spesa pubblica, nonché interventi in materia di entrate e di contrasto all'evasione fiscale», también conocido como el «Decreto Bersani», establece que, algunos medicamentos industriales no sujetos a prescripción médica pueden venderse en establecimientos comerciales distintos a las farmacias (81).

Además, la «Legge 23 dicembre 1978, n. 833, Istituzione del servizio sanitario nazionale», artículo 28, las autoridades sanitarias brindan asistencia farmacéutica a través de las farmacias propiedad de organismos públicos y de farmacias propiedad de particulares, todas afiliadas según los criterios y procedimientos a que se refieren los artículos 43 y 48, de la misma ley. En ellas, se llevará a cabo por los farmacéuticos la dispensación y en el caso de urgente necesidad o desabastecimiento el farmacéutico estará autorizado a realizar la sustitución del mismo previo aviso del médico prescriptor. Asimismo, los médicos también llevan a cabo el acto de dispensación en determinadas ocasiones reguladas en la mencionada norma (82).

Con respecto a la venta de medicamentos vía online, de acuerdo con el artículo 112-quater, del «Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219. Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per-uso umano», se prohíbe la dispensación a distancia de medicamentos sujetos a prescripción médica (81).

6.17. Letonia

La «Farmācijas likums» (Ley de farmacia), se establece que, los farmacéuticos en las oficinas de farmacia abiertas al público podrán: envasar medicamentos de acuerdo con los requisitos de los reglamentos técnicos; fabricar medicamentos siguiendo una receta emitida por un médico o un veterinario en ejercicio y tras la recepción de una solicitud por escrito de una institución de tratamiento médico o una institución de atención médica veterinaria; dispensar medicamentos de acuerdo con una prescripción elaborada por de un médico o un veterinario en ejercicio o tras la recepción de una solicitud por escrito de un veterinario en ejercicio; distribuir medicamentos a las instituciones de tratamiento médico y las instituciones

de atención social; distribuir medicamentos a personas físicas siempre que no estén sujetos a prescripción médica (83).

Las farmacias son el único establecimiento donde se podrán adquirir medicamentos. No se establece en la mencionada ley que la dispensación se realizará bajo la supervisión de un farmacéutico. Sin embargo, el artículo 38.1, se establece que, gerente de farmacia que haya recibido un certificado de calificación profesional de un farmacéutico administrará la farmacia y será responsable de todas las actividades realizadas en la misma (entendemos que dentro de estas actividades se encuentra la dispensación de medicamentos) (83).

Una farmacia puede abrir sucursales. Se puede abrir una sucursal de una farmacia de tipo general en un condado, ciudad de condado o parroquia de condado donde la población no exceda de 4000 y no haya otra farmacia o sucursal de farmacia en un radio de cinco kilómetros. El nombre de la sucursal será el mismo que el de la farmacia que ha abierto la sucursal y bajo la dirección del farmacéutico gerente de la oficina de farmacia principal.

Con respecto al último de los puntos a analizar, se autoriza a las oficinas de farmacia a dispensar medicamentos, tanto sujetos a prescripción médica como aquellos que no lo están de forma *online*, siempre de acuerdo con las normas de correcta distribución establecidas en la mencionada norma jurídica (83).

6.18. Lituania

En Lituania, la «Lietuvos Respublikos farmacinės veiklos įstatymas», establece que, únicamente se podrán vender medicamentos en oficinas de farmacia bajo la dispensación de un farmacéutico. En este país al igual que en otros mencionados *ut supra*, podrán abrirse oficinas de farmacia y sucursales de las mismas.

Por ello, según el artículo 14 de la misma, en las zonas rurales en las que no exista ni oficina de farmacia ni su sucursal, la población contará con un área de dispensación (bajo la supervisión de un farmacéutico) en las instituciones de atención primaria. Estas contarán con un número determinado de medicamentos aprobados por una lista elaborada por el Ministerio de Salud del país. Asimismo, el Ministerio de Salud elaborará una lista de medicamentos intercambiables durante el acto de dispensación farmacéutica (84).

Además, a la luz de la mencionada norma, se prohíbe la venta de medicamentos sujetos a prescripción médica mediante internet.

6.19. Luxemburgo

En Luxemburgo, la «Loi du 31 juillet 1991 déterminant les conditions d'autorisation d'exercer la profession de pharmacien» los farmacéuticos son los profesionales sanitarios autorizados para realizar las actividades reguladas en el artículo 3 del mismo, entre



las cuáles, se encuentra la dispensación de medicamentos en oficinas de farmacia. No se regula la capacidad de sustitución del farmacéutico (85).

En el «Règlement grand-ducal du 18 juillet 2018 relatif à la préparation, à la division, au conditionnement ou reconditionnement et à la vente par internet de médicaments», se regulan las condiciones de venta de medicamentos a través de internet, según el cuál únicamente podrán dispensarse vía online los medicamentos no sujetos a prescripción médica (86).

6.20. Malta

En Malta, la ley del medicamento: «Medicines Act», regula la actividad de las farmacias en los artículos del 66 al 89. El artículo 75 establece que, la dispensación de medicamentos debe llevarse a cabo por un farmacéutico o bajo su supervisión (87).

Las condiciones de la dispensación de medicamentos se regulan en el «Dispensing of Medicinal Products, subsidiary Legislation 458.52», y en «Prescription and dispensing requirements rules» según las cuáles, únicamente se pueden dispensar medicamentos y productos sanitarios en los locales autorizados como oficinas de farmacia. Además, según el artículo 8 de la misma, sobre las responsabilidades del farmacéutico, este «será el responsable de la dispensación de medicamentos en las oficinas de farmacia». Además, podrá sustituir medicamentos, únicamente consultando previamente al médico prescriptor (88) (89).

Por último, con respecto a las condiciones de venta online, la legislación *up supra* mencionada se ocupa del establecimiento de oficinas de farmacias físicas, pero no prevé el establecimiento de farmacias en Internet. Sin embargo, en Malta se pueden comprar medicamentos en oficinas de farmacia que habiliten una plataforma online para su venta siempre que estos medicamentos sean estrictamente para uso personal.

6.21. Países Bajos

La ley del medicamento en Países Bajos, «Geneesmiddelenwet», de conformidad con el artículo 61, establece que cualquier persona tiene prohibido ofrecer o vender medicamentos a excepción de farmacéuticos, médicos y personas y organismos designados a tal efecto por reglamento ministerial en las circunstancias a que se refiere el mencionado reglamento. Es decir, no solo los farmacéuticos están autorizados a la dispensación sino también otros profesionales sanitarios. Tampoco es obligatoria la presencia del farmacéutico en las oficinas de farmacia. En la mencionada ley, no se regula la obligatoriedad de la presencia de un farmacéutico en una oficina de farmacia (90).

Además, los proveedores de medicamentos podrán vender algunos medicamentos fuera de las oficinas de farmacia y vía online cualquier tipo de medicamento, tanto aquellos sujetos a prescripción médica como los que no lo están (91).

6.22. Polonia

En Polonia, «Warszawa, dnia 15 stycznia 2021 r. Poz. 97 USTAWA z dnia 10 grudnia 2020 r. o zawodzie farmaceuty», en su artículo 28 establece que el farmacéutico está obligado a proporcionar, sobre la base de los conocimientos disponibles y la información obtenida del paciente, la información necesaria para garantizar un uso adecuado de los medicamentos que dispense. Además, existen una serie de medicamentos que podrán dispensarse fuera de las oficinas de farmacia (92).

La «Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne», establece la obligación del farmacéutico de realizar la dispensación de medicamentos o supervisar dicho acto. Esta misma, sobre la venta online de medicamentos, el artículo 68, apartado 3, de la mencionada ley establece que tanto farmacias públicas como puntos de venta de farmacia podrán dispensar únicamente vía online aquellos medicamentos que no requieran prescripción médica (93).

6.23. Portugal

El «Decreto-Lei n.º 167/2006, establece o regime jurídico dos medicamentos de uso humano», en su artículo 6, establece la obligación de garantizar el suministro y la dispensación de medicamentos, entre otros, a los farmacéuticos de las oficinas de farmacia (94).

Mediante un decreto, se establecen los servicios profesionales que prestan los farmacéuticos. Se trata del, «Decreto-Lei n.º 48547, Exercício da profissão farmacéutica», en cuyo artículo 1, establece que, los farmacéuticos son responsables de preparar, conservar y distribuir los medicamentos al público, de acuerdo con el régimen específico de las farmacias (95).

El «Decreto-Lei n.º 171/2012 establece o regime jurídico das farmácias de oficina», en cuyo artículo 6 establece las normas de dispensación, autorizando como responsables de la dispensación de medicamentos a los profesionales farmacéuticos. Además, obliga a los mismos a la realización del acto de la dispensación de medicamentos excepto que: se encuentren sujetos a prescripción médica y el paciente no disponga de la misma, o en casos de fuerza mayor debidamente justificados por el farmacéutico. Además, en su artículo 9, establece que, los medicamentos no sujetos a prescripción médica podrán venderse en lugares distintos de la oficina de farmacia (96).

De acuerdo con el artículo 16 del, «Decreto-Lei n.º 48547, Exercício da profissão farmacéutica», se prohíbe al farmacéutico mo-



dificar las prescripciones médicas, así como sustituir un fármaco por otro, salvo que la sustitución o modificación sea consentida por el médico prescriptor (95).

Por último, con respecto a la dispensación de medicamentos vía electrónica, no podrán dispensarse medicamentos sujetos a prescripción médica por esta vía de conformidad con el artículo 9 del decreto ley mencionado ut supra.

6.24. República Checa

La Ley número 378/2007 «Zákon o léčivech», la norma que regula el medicamento en la República Checa, tal y como establece su artículo 79, quinto apartado, el acto de dispensación siempre de deberá realizarse por un farmacéutico o bajo su supervisión. Los artículos del 83 a 85 regulan la dispensación (97).

Además, las condiciones de dispensación se encuentran estrictamente reguladas en el Decreto n° 84/2008 «Vyhláška o správné lékárenské praxi, bližších podmínkách zacházení s léčivy v lékárnách, zdravotnických zařízeních a u dalších provozovatelů a zařízení vydávajících léčivé přípravky». En el artículo 10 de la misma, para medicamentos sujetos a prescripción médica el farmacéutico podrá: suspender la dispensación de medicamentos si, según sus conocimientos y experiencia, su administración pudiera afectar negativamente a la salud del paciente; consultar al prescriptor de la prescripción médico o veterinario y en caso de indisponibilidad para su intercambiabilidad; y, en el caso de que no se indica ninguna dosis y no consiga contactar con el médico prescriptor, acogerse a su derecho de no dispensar (98).

Según el artículo 12 de esta misma, con respecto a aquellos medicamentos, cuya dispensación no está restringida de conformidad con el Artículo 39, Párrafo 5 de la Ley de Medicamentos o no está sujeta a prescripción médica, para su dispensación el farmacéutico verificar que se no cumplen las condiciones de la restricción de dispensación establecidas en la autorización de comercialización del medicamento en cuestión, verificar la identidad de la persona que solicita la dispensación del medicamento y proporcionarle la información necesaria para el uso racional y seguro de dicho medicamento. También se puede emitir en forma de autoservicio en las instalaciones de farmacia proporcionado para este propósito, así como por pedido por correo o vía online (98).

6.25. República Eslovaca

En Eslovaquia la norma encargada de regular los medicamentos, así como la dispensación farmacéutica es la «Zákon o liekoch a zdravotníckych pomôckach a o zmene a doplnení niektorých zákonov». Esta en su sección seis, artículo 25, apartado primero sobre las farmacias y la dispensación de medicamentos, establece que los medicamentos de uso humano solo pueden dispensarse en farmacias públicas, farmacias hospitalarias y sucursales de farmacias públicas.

Además, en su segundo apartado establece que, la única persona autorizada para dispensar medicamentos es el profesional farmacéutico.

Además, en la sexta parte de la mencionada norma, en el artículo 122, sobre dispensación de medicamentos, productos sanitarios y alimentos dietéticos para uso humano, cuyos apartados 2 y ss. establecen las condiciones de dispensación, entre las que encontramos, que el farmacéutico podrá informar al paciente de la existencia de otros medicamentos sustituibles por aquel que le haya prescrito el médico, aunque supongan un coste adicional para garantizar una terapia óptima.

En el artículo 22 de la misma, sobre la dispensación de medicamentos vía online, se establece que, únicamente podrán dispensarse a través de internet aquellos medicamentos no sujetos a prescripción médica (99).

6.26. Rumanía

La ley que regula la actividad de las oficinas de farmacia en Rumania es «Legea Farmaciei n° 266 din 7 noiembrie 2008». El artículo 1 de la misma, dispone que los canales de distribución de medicamentos son: las oficinas de farmacia y las droguerías.

Con respecto a las oficinas de farmacia, según el artículo 8, estarán dirigidas por un farmacéutico titular. Además, durante el horario de apertura de las mismas siempre habrá un farmacéutico que será el encargado de supervisar todas las dispensaciones y, especialmente aquellas que requieran prescripción médica.

Además, las siguientes actividades serán exclusivamente de realización en farmacia: dispensación de medicamentos sujetos a prescripción médica, preparación de preparados oficinales, formulas magistrales u otros productos sanitarios, venta de medicamentos veterinario, así como la realización de pruebas para la medición de parámetros biológicos (100).

Por último, con respecto a la venta de medicamentos a través de internet, la venta de medicamentos a través de internet sin prescripción médica se autoriza tanto para oficinas de farmacia como para droguerías legalmente autorizadas.

6.27. Suecia

Según la «Lag (2009:366) om handel med läkemedel», en su artículo 6. 4, toda oficina de farmacia deberá estar dirigida por un farmacéutico y cualquier actividad que se lleve a cabo en la misma será bajo la supervisión del mismo. En el caso de dispensación, según el artículo 6.11 de esta última al dispensar cualquier medicamento sujeto a prescripción medica deberá proporcionar al paciente toda la información necesaria para su uso racional. El farmacéutico en ocasiones podrá actuar de prescriptor y tendrá capacidad suficiente para sustituir medicamentos (101).

Además, en esta nación existe lista de medicamentos que



pueden ser distribuidos fuera de la oficina de farmacia. Con respecto a estos medicamentos, no sujetos a prescripción médica, podrán ser dispensados por un técnico en farmacia.

Sobre la venta a distancia de medicamentos, en el artículo 10, apartado a) de la «Lag (2009:366) om handel med läkemedel», podrá realizarse la dispensación de medicamento, incluidos aquellos sujetos a prescripción médica, no obstante, quien realice la venta al por menor de medicamentos para uso humano, deberá garantizar que los medicamentos cumplen los requisitos de la legislación (101).

7. RESULTADOS

En conclusión, la obligatoriedad de la presencia de un farmacéutico se establece en todos los países excepto en Países Bajos. La venta de medicamentos fuera de oficinas de farmacia se regula en 12 de los 27 Estados miembros. La capacidad de sustitución de medicamentos por el farmacéutico se encuentra autorizada en 16 de los 27 Estados miembros. Y, la venta "online" de medicamentos sujetos a prescripción médica, se permite en 10 de los 27 Estados miembros.

| | Obligatoriedad de la presencia de un farmacéutico | Venta de medicamentos fuera de oficinas de farmacia | Capacidad de sustitución de medicamentos por el farmacéutico | Venta "online" de medicamentos sujetos a prescripción médica |
|--------------------|---|---|--|--|
| Alemania | SI | SI | NO | SI |
| Austria | SI | SI | NO | NO |
| Bélgica | SI | NO | SI | NO |
| Bulgaria | SI | SI | SI | NO |
| Chipre | SI | NO | SI | NO |
| Croacia | SI | NO | NO | NO |
| Dinamarca | SI | SI | NO | SI |
| Eslovenia | SI | SI | SI | SI |
| España | SI | NO | NO | NO |
| Estonia | SI | NO | SI | NO |
| Finlandia | SI | NO | SI | SI |
| Francia | SI | NO | SI | NO |
| Grecia | SI | NO | SI | NO |
| Hungría | SI | NO | SI | SI |
| Irlanda | SI | SI | NO | NO |
| Italia | SI | SI | SI | SI |
| Letonia | SI | NO | SI | SI |
| Lituania | SI | NO | SI | NO |
| Luxemburgo | SI | NO | NO | NO |
| Malta | SI | NO | SI | SI |
| Países Bajos | NO | SI | NO | SI |
| Polonia | SI | SI | NO | NO |
| Portugal | SI | SI | NO | NO |
| República Checa | SI | NO | SI | NO |
| República Eslovaca | SI | NO | SI | NO |
| Rumanía | SI | SI | NO | NO |
| Suecia | SI | SI | SI | SI |



8. DISCUSIÓN

En las páginas previas del presente trabajo de investigación se ha realizado una revisión de la normativa vigente en cada país miembro relativa a los cuatro aspectos claves de la dispensación de medicamentos: obligatoriedad de presencia de un farmacéutico en la oficina de farmacia; venta de medicamentos en establecimientos distintos de las oficinas de farmacia; capacidad de sustitución de aquellos medicamentos sujetos a prescripción médica por el farmacéutico; y, venta online permitida de aquellos medicamentos sujetos a prescripción médica.

La elección de los aspectos a comparar se ha realizado base a tres criterios fundamentales: la garantía de la calidad asistencial del servicio prestado por el farmacéutico (obligatoriedad de la presencia de un farmacéutico para realizar la dispensación y prohibición de la venta de medicamentos en establecimientos distintos de oficinas de farmacia); las competencias del farmacéutico en la sustitución de medicamentos y, la falta de regulación en materia de qué tipo de medicamentos pueden venderse a través del comercio electrónico.

En primer lugar, se ha evidenciado que, la mayoría de los países se le da a la figura del farmacéutico un papel clave en la dispensación, puesto que, en todos los países, salvo en Países Bajos, es obligatoria la presencia del farmacéutico en la oficina de farmacia para la realización de la dispensación de medicamentos. Sin embargo, existen muchos países en los que pueden venderse medicamentos en lugares distintos de las oficinas de farmacia, si bien es cierto que se encuentra regulada en la mayoría de los países tanto que tipo de medicamentos como la dosis y la cantidad que es posible dispensar.

En segundo lugar, con respecto a las competencias del farmacéutico en materia de sustitución, a pesar de ser muchos los países en los que se regula la sustitución de medicamentos por el farmacéutico, es cierto que la mayor parte de las veces se encuentra limitada a la autorización del médico. En mi opinión y en base a los estudios que debe cursar una persona para ser farmacéutico (desarrollados en el apartado 3 del presente trabajo de investigación), considero que los farmacéuticos se encuentran capacitados para que se amplíen las competencias en materia de sustitución de medicamentos, de forma que el farmacéutico tenga un margen más amplio para realizar este tipo de actividad. Esto, además, presentaría una gran ventaja tanto para garantizar el acceso a los medicamentos por parte de la población, como para disminuir la asistencia a las consultas médicas.

Por último, con respecto a la venta de medicamentos vía online, considero que se debería de armonizar la regulación en materia de qué tipos de medicamentos pueden venderse a través del

comercio electrónico. Teniendo en cuenta que el consumo inadecuado de los medicamentos sujetos a prescripción médica supone un mayor riesgo potencial para la salud que aquellos que no requieren prescripción médica. Además, se debe tener en cuenta el problema de los medicamentos falsificados, el cual se es de especial relevancia mediante la venta de medicamentos vía online. De hecho, en España en 2013 se cerraron 220 páginas web donde se detectó una venta ilícita de productos sanitarios y se retiraron 14 medicamentos (102). En consecuencia, la Unión Europea ha creado un logotipo común que sea identificable en todos los países comunitarios (103), de forma que el usuario a la hora de comprar medicamentos por esta vía pudiese identificar aquellas plataformas que se encontrasen legalmente autorizadas, es decir, con este logotipo se intenta establecer un planteamiento homogéneo, para poder evitar los canales ilegales propensos a falsificar tanto medicamentos como los medios utilizados para la venta de los mismos, en nuestro caso farmacias *on-line* (104).

En este sentido es preciso mencionar que, en aquellos países donde se permite la dispensación de medicamentos sujetos a prescripción médica, únicamente los pacientes que residan en el país donde se encuentra su médico prescriptor serán aquellos que puedan acceder a la dispensación de este tipo de medicamentos. Este hecho se justifica puesto que, tal y como afirma Cabezas López *et al*, una de las limitaciones que presenta la ordenación farmacéutica comunitaria se encuentra en la ausencia de un modelo armonizado de receta médica para todo el territorio de la UE (105).

9. CONCLUSIONES

Uno.- El concepto de medicamento se encuentra regulado tanto por la normativa comunitaria y ampliamente desarrollada la jurisprudencia, dando lugar a dos concepciones complementarias de la definición comunitaria de medicamento: por su presentación y por su función. No obstante, el entramado jurídico que forma la ordenación farmacéutica se encuentra subordinada a la regulación propia de cada Estado miembro.

Dos.- La acción comunitaria en el ámbito de la salud pública respeta normativización de la organización y suministro de servicios sanitarios y asistencia médica de cada Estado miembros. Por lo tanto, la dispensación, como parte del entramado normativo denominado como ordenación farmacéutica, difiere en algunos aspectos entre los Estados miembros.

Tres.- El acto de dispensación, in genere, es el acto llevado a cabo por un farmacéutico o bajo su supervisión en el que el farmacéutico, transmite al usuario información sobre la forma de administración de la medicación, los riesgos del incumplimiento de las pautas, su forma de conservación, además de las precauciones a



adoptar en casos especiales. En el 99% de los Estados miembros se establece la obligatoria la presencia del farmacéutico en la oficina de farmacia para la realización de la dispensación de medicamentos.

Cuatro.- La UE ha elaborado una regulación para que la profesión farmacéutica de forma que en todos los Estados miembros se adquieran los mismos conocimientos y competencias mínimas. A pesar de la amplitud de los conocimientos adquiridos por los profesionales, la capacidad de sustitución de medicamentos en el acto se encuentra muy limitada.

Cinco.- Con respecto a la venta de medicamentos vía online, no se encuentra armonizada la regulación en materia de qué tipos de medicamentos pueden venderse a través del comercio electrónico. En un 63% se prohíbe la dispensación de medicamentos vía online, mientras que en un 37% de los mismos se permite.

10. ÍNDICE DE LOCUCIONES LATINAS Y ABREVIATURAS UTILIZADAS

BOE: Boletín Oficial del Estado.

DOUE: Diario Oficial de la Unión Europea.

In genere: en general.

STJCE: Sentencia del Tribunal de Justicia de las Comunidades Europeas.

STJUE: Sentencia del Tribunal de Justicia de la Unión Europea.

TJUE: Tribunal de Justicia la Unión Europea.

v. gr.: Verbi gratia (por ejemplo).

UE: Unión Europea

Up supra: Referido a una frase o cláusula escrita mas arriba, y evitar su repetición.

11. REFERENCIAS

1. Foro de Atención Farmacéutica, «Dispensación», Farmacéuticos, vol. 365, 2007, p. 47.
2. Gómez Martínez, J. C. Medicamentos biosimilares. la visión de la farmacia comunitaria, en F. Zaragoza García; L. Villaescusa Castillo; G. Pi Corrales (Coords.) Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España, Fundación Gaspar Casal, Madrid, 2017, p. 239.
3. Sánchez-Caro J.; Abellán F. La relación clínica farmacéutico-paciente, La relación clínica farmacéutico-paciente: cuestiones prácticas de Derecho sanitario y bioética, Comares, Granada, 2007. p. 51.
4. 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 (Diario Oficial de las Comunidades Europeas L311 de 28 de noviembre de 2001).
5. Real Decreto 1/2015, de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios. (Boletín Oficial del Estado núm. 177, de 25 de julio de 2015).
6. Tribunal de Justicia de las Comunidades Europeas. STJCE de 21 de marzo de 1991, asunto C-60/89, Monteil y Samanni. Disponible en: <https://curia.europa.eu/juris/showPdf.jsf?text=&docid=96550&pageIndex=0&doclang=ES&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=5989700>. Consultado el 12 de noviembre de 2020.
7. Tribunal de Justicia de las Comunidades Europeas. STJCE de 30 de noviembre de 1983, asunto C-227/82, Van Bennekom. Considerando 22. Disponible en: <https://curia.europa.eu/juris/showPdf.jsf?text=&docid=92075&pageIndex=0&doclang=ES&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=5989700>. Consultado el 20 de noviembre de 2020.
8. Tribunal de Justicia de las Comunidades Europeas. STJCE, de 15 de noviembre de 2007, asunto C-319/05, Comisión contra República Federal de Alemania. Disponible en: <https://curia.europa.eu/juris/showPdf.jsf?text=&docid=69867&pageIndex=0&doclang=ES&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=291225> Consultado el 20 de diciembre de 2020.
9. Tribunal de Justicia de las Comunidades Europeas. STJCE, de 15 de noviembre de 2007, asunto C-319/05, Comisión contra República Federal de Alemania. Disponible en: <https://curia.europa.eu/juris/showPdf.jsf?text=&docid=69867&pageIndex=0&doclang=ES&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=291225>. Consultado el 25 de noviembre de 2020.
10. Tribunal de Justicia de las Comunidades Europeas. STJCE de 30 de noviembre de 1983, asunto C-227/82, Van Bennekom. Considerando 19. Disponible en: <https://curia.europa.eu/juris/showPdf.jsf?text=&docid=92075&pageIndex=0&doclang=ES&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=5989700>. Consultado el 10 de noviembre de 2020.
11. Tribunal de Justicia de las Comunidades Europeas. STJCE de 30 de noviembre de 1983, asunto C-227/82, Van Bennekom. Considerando 17. Disponible en: <https://curia.europa.eu/juris/showPdf.jsf?text=&docid=92075&pageIndex=0&doclang=ES&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=5989700>. Consultado el 10 de diciembre de 2020.
12. Tribunal de Justicia de las Comunidades Europeas. STJCE, de 16 de abril de 1991, asunto C-112/89, caso Upjonh. Considerando 16. Disponible en: <https://curia.europa.eu/juris/showPdf.jsf?text=&docid=96656&pageIndex=0&doclang=es&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=363388>. Consultado el 3 de diciembre de 2020.
13. Directiva 2005/36/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 7



- de septiembre de 2005 relativa al reconocimiento de cualificaciones profesionales. (Diario Oficial de la Unión Europea L 255/22 de 30 de septiembre de 2005).
14. Geldend van. Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg, including amendments until September 2018. The Hague: Staatsblad; 2018.
 15. República francesa. Code de la Santé Publique. Paris: Journal Officiel de la République Française; 2018. Artículo D4221-7
 16. Pravno-informacijski system. Zakon o Lekarniški Dejavnosti (ZLD-1) [Pharmacy Practice Act], including amendments until September 2018. Ljubljana: Uradni list RS; 2017: 22 December. Artículo 73.
 17. Razquin Lizarraga, J. A., La competencia de las Comunidades Autónomas y de la Comunidad Foral de Navarra sobre ordenación farmacéutica, en *Revista Jurídica de Navarra*, 20 (1995), pp. 80-82.
 18. Ezquerro Huerva, A., «La Ordenación farmacéutica», en: PEMÁN GAVIN (Dir.), *Derecho sanitario...Vol. II, cit.*, pág. 305.
 19. Sarrato Martínez, L. Régimen jurídico del medicamento. Tesis Doctoral. Universidad de Lleida, 2013. Pág. 251.
 20. Tratado de la Unión Europea (TUE). (DOUE C 83/13, de 20 de marzo de 2010).
 21. Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea (DOUE C 83/124 de 30 de marzo de 2010).
 22. Vidal Casero, C. Derecho farmacéutico I. Legislación, jurisprudencia, el ejercicio profesional. Ediciones Revista General de Derecho, Valencia, 2007, pág. 15.
 23. Ezquerro Huerva, A. «El modelo español de ordenación farmacéutica en el contexto comunitario europeo de libertad de establecimiento». *Derecho y Salud*, nº Extra-1., vol. 16, 2008, p- 36.
 24. Ezquerro Huerva, A. «El modelo español de ordenación farmacéutica en el contexto comunitario europeo de libertad de establecimiento». *Derecho y Salud*, nº Extra-1., vol. 16, 2008, p-38.
 25. Tribunal de Justicia de la Unión Europea. STJUE de 16 de mayo de 2006, Watts, C 372/04, Rec. p. I 4325, apartado 94. Disponible en <https://curia.europa.eu/juris/showPdf.jsf?text=&docid=56965&pageIndex=0&doclang=ES&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=491176>. Consultado el 3 de julio de 2021.
 26. Tribunal de Justicia de la Unión Europea. STJUE Apothekerkammer des Saarlandes y otros, C-171/07 y C-172/07, Rec. p. I-0000, apartado 18. Disponible en: <https://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=78515&pageIndex=0&doclang=ES&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=509222> e. Consultado el 3 de agosto de 2021.
 27. Del Castillo Rodríguez, C y Enríquez Fernández, S. Medicamentos y productos sanitarios utilizados para combatir la enfermedad COVID-19, el principio de cautela y regulación del abastecimiento en España. *Revista General de Derecho Administrativo*, ISSN-e 1696-9650, Nº. 57, 2021.
 28. Tribunal de Justicia de la Unión Europea. STJUE de 5 de junio de 2007, Rosengren y otros, C 170/04, Rec. p. I 4071, apartado 49 y STJUE de 19 de mayo de 2009 C 171/07 y C 172/07. Disponible en <https://curia.europa.eu/juris/showPdf.jsf?text=&docid=63050&pageIndex=0&doclang=ES&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=41508202>. Consultado el 3 de septiembre de 2021.
 29. Tribunal de Justicia de la Unión Europea. STJUE de 21 de marzo de 1991, asunto C-369/88, Delattre, Considerando 15. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=eli:ECLI:3AEU:3AC:3A2003:3A664>. Consultado el 23 de septiembre de 2021.
 30. WHO. (2019). The legal and regulatory framework for community pharmacies in de WHO European Region. Regional office for Europe. 100 págs.
 31. Ley 16/1997, de 25 de abril, de Regulación de Servicios de las Oficinas de Farmacia. (Boletín Oficial del Estado núm. 100, de 26 de abril de 1997).
 32. Code de la Santé Publique [Public Health Code] (in French). Paris: Journal Officiel de la République Française; 2018. Artículo L5125-1
 33. Gesetz über das Apothekenwesen (Apothekengesetz – ApoG. Berlin: Bundesgesetzblatt; 2017: 1:626. Artículo 1.
 34. Geneesmiddelenwet, including amendments until September 2018 (in Dutch). The Hague: Staatsblad; 2018: 5 April. Artículo 1.1.
 35. Zakon o Lekarniški Dejavnosti (ZLD-1). Pharmacy Practice Act. Ljubljana: Uradni list RS; 2017: 22 December. Artículo 5.
 36. Zakon o Lekarniški Dejavnosti (ZLD-1). Pharmacy Practice Act, including amendments until September 2018. Ljubljana: Uradni list RS; 2017: 22 December. Artículo 2.
 37. Lääkelaki [Medicines Act], including amendments until September 2018 (in Finnish). Helsinki: Virallinen lehti; 2018: 10 August (2018/660). Artículo 38.
 38. Farmacijos Įstatymas 2006 m. birželio 22 d. Nr X-709, Vilnius: Valstybės žinios; 2018: 29 May: no.8645. Artículo 2.51.
 39. Foro de Atención Farmacéutica, «Dispensación», *Farmacéuticos*, vol. 365, 2007, p. 47.
 40. Reglamento Delegado (UE) 2016/161 de la Comisión de 2 de octubre de 2015 que completa la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo estableciendo disposiciones detalladas relativas a los dispositivos de seguridad que figuran en el envase de los medicamentos de uso humano (Diario Oficial de la Unión Europea L32/1 de 2 de octubre de 2015).
 41. Castillo Rodríguez, C. del; Enríquez-Fernández, S. Nuevo marco legal



- para la erradicación de los medicamentos falsificados: los nuevos dispositivos de seguridad. *Ars Pharm*, 61(1): 39-43 (2020). Marzo de 2020. ISSN: 0004-2927. ISSN-e 2340-9894. DOI: <https://doi.org/10.30827/ars.v61i1.11518>.
42. Gesetz über das Apothekenwesen (Apothekengesetz - ApoG). Bundesamts für Justiz. Disponible en: <https://www.gesetze-im-internet.de/apog/BJNR006970960.html>. Consultado el 3 de febrero de 2021.
 43. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG). Bundesamts für Justiz. Disponible en: https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/AMG.pdf Consultado el 21 de febrero de 2021.
 44. «Verordnung der Bundesministerin für Gesundheit und Frauen über den Betrieb von Apotheken und ärztlichen und tierärztlichen Hausapotheken (Apothekenbetriebsordnung 2005 – ABO 2005)». Rechtsinformationssystem des Bundes. Disponible en: <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=20003947>. Consultado el 21 de febrero de 2021.
 45. «Verordnung des Bundesministers für Gesundheit über Betriebe, die Arzneimittel oder Wirkstoffe herstellen, kontrollieren oder in Verkehr bringen und über die Vermittlung von Arzneimitteln (Arzneimittelbetriebsordnung 2009 – AMBO 2009)». Rechtsinformationssystem des Bundes. Disponible en: <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=20005989>. Consultado el 21 de marzo de 2021.
 46. Gobierno de Bélgica. «Arrêté royal relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire - Partie 1 : Médicaments à usage humain», Justel-Législation consolidée Belgique. Disponible en: https://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=fr&la=F&table_name=loi&cn=2006121431. Consultado el 29 de abril de 2021.
 47. Gobierno de Bélgica. «Arrêté royal portant instructions pour les pharmaciens». Justel-Législation consolidée Belgique Disponible en: http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=fr&la=F&cn=2009012132&table_name=loi Consultado el 15 de abril de 2021.
 48. Gobierno de Bélgica. «Arrêté royal concernant l'ouverture, le transfert et la fusion d'officines pharmaceutiques ouvertes au public». Disponible en: https://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=fr&la=F&cn=1974092530&table_name=loi. Consultado el 20 de abril de 2021.
 49. AFMPS. «Agence Fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS)». Disponible en: <https://www.afmps.be/fr>. Consultado el 22 de abril de 2021.
 50. Gobierno de Bélgica. «Arrêté royal n° 78 du 10 novembre 1967». Disponible en: https://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=fr&la=F&cn=1967111008. Consultado el 28 de abril de 2021. Artículo 21, apartado 4.
 51. Gobierno de Bélgica. «Arrêté du Régent portant réglementation de la conservation et du débit des substances vénéneuses et toxiques». Justel-Législation consolidée Belgique. Disponible en: http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=fr&la=F&cn=1946020630&table_name=loi. Consultado el 28 de abril de 2021.
 52. Gobierno de Bulgaria. «Закон За Лекарствените Продукти В Хуманната Медицина». Lex Bulgaria. Disponible en: <https://www.lex.bg/laws/ldoc/2135549536> Artículo 1. Consultado el 28 de abril de 2021.
 53. Gobierno de Bulgaria. «Закон За Лекарствените Продукти В Хуманната Медицина». Lex Bulgaria. Disponible en: <https://www.lex.bg/laws/ldoc/2135549536> Artículo 238. Consultado el 3 de marzo de 2021.
 54. Gobierno de Bulgaria. «Закон За Лекарствените Продукти В Хуманната Медицина». Lex Bulgaria. Disponible en: <https://www.lex.bg/laws/ldoc/2135549536> Artículo 243. Consultado el 6 de marzo de 2021.
 55. Gobierno de Bulgaria. «Наредба № 4 От 4 Март 2009 Г. За Условиата И Реда За Предписване И Отпускане На Лекарствени Продукти». Gobierno de Bulgaria. Disponible en: https://www.mh.government.bg/bg/normativni-aktove/naredbi/?from_date=01.01.2009&to_date=31.12.2009. Consultado el 9 de marzo de 2021.
 56. Gobierno de Bulgaria. «Наредба № 28 От 9 Декември 2008 Г. За Устройството, Реда И Организацията На Работата На Аптеките И Номенклатурата На Лекарствените Продукти». Gobierno de Bulgaria. Disponible en: https://www.mh.government.bg/media/filer_public/2015/04/20/naredba28-ot-2008g-rabotata-na-aptekite0nomenklaturata-na-lekrstvenite-produkti.pdf. Consultado el 9 de marzo de 2021.
 57. Gobierno de Bulgaria. «Закон За Лекарствените Продукти В Хуманната Медицина». Lex Bulgaria. Disponible en: <https://www.lex.bg/laws/ldoc/2135549536> Artículo 234. Consultado el 15 de marzo de 2021.
 58. República de Chipre. «Ο Περί Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης (Έλεγχος Ποιότητας Προμήθειας Και Τιμών) Νόμος Του 2001 (70(Ι)/2001)». Disponible en: http://www.cylaw.org/nomoi/enop/non-ind/2001_1_70/full.html. Consultado el 22 de marzo de 2021.
 59. República de Chipre. «Ο Περί Φαρμακευτικής και Δηλητηρίων Νόμος (ΚΕΦ.254)». Disponible en:



- http://www.cylaw.org/nomoi/enop/non-ind/O_254/full.html. Consultado el 23 de marzo de 2021.
60. Gobierno de Croacia. «Zakona o Lijekovima». Narodne Novine. Disponible en: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html. Consultado el 18 de marzo de 2021.
61. Gobierno de Croacia. «Zakon o ljekarništvu pročišćeni tekst zakona». Narodne Novine. Disponible en: <https://www.zakon.hr/z/409/Zakon-o-ljekarnistvu>. Consultado el 18 de marzo de 2021.
62. Gobierno de Croacia. «Bekendtgørelse af lov om lægemidler». LBK N° 99 de 16 de enero de 2018. Disponible en: <https://www.retsinformation.dk/eli/lt/2018/99>. Consultado el 22 de marzo de 2021.
63. Gobierno de Dinamarca. «Bekendtgørelse af lov om apoteksvirk-somhed». LBK N° 801 de 12 de junio de 2018. Disponible en: <https://www.retsinformation.dk/eli/lt/2018/801>. Consultado el 22 de marzo de 2021.
64. Gobierno de Eslovenia. «Zakona o lekarniški dejavnosti», ZLD-1. Uradni list RS, No. 85/16. Disponible en: <http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=ZAK07375>. Consultado el 28 de marzo de 2021.
65. Real Decreto 1/2015, de 25 de julio, por el que se apreuba el texto refundido de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios. (Boletín Oficial del Estado núm. 177, 25 de julio de 2015).
66. Gobierno de Estonia. «Ravimiseadus (lühend - RavS)». Riigi Teataja. Disponible en: <https://www.riigiteataja.ee/akt/13277209?dbNo-tReadOnly=true>. Consultado el 31 de marzo de 2021.
67. Gobierno de Estonia. «Apteegiteenuse osutamise tingimused ja kord». Riigi Teataja. Disponible en: <https://www.riigiteataja.ee/akt/854379>. Consultado el 31 de marzo de 2021.
68. Gobierno de Finlandia. «Lääkelaki». Boletín n° 10.4.1987/395. Fin-lex. Disponible en: <https://www.finlex.fi/fi/laki/ajantasa/1987/19870395>. Consultado el 10 de mayo de 2021.
69. Gobierno de Finlandia. «Laki sähköisestä lääkemääräyksestä» n° 2/2/2007/61. Finlex. Disponible en: <https://www.finlex.fi/fi/laki/ajantasa/2007/20070061>. Consultado el 10 de mayo de 2021.
70. Gobierno de la República Francesa. «Code de la santé publique». Disponible en: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LE-GIARTI000031920899/2020-06-04. Consultado el 15 de mayo de 2021.
71. Gobierno de la República Francesa. «Loi n°2020-1525 du 7 décembre 2020». JORF n°0296 du 8 décembre 2020. Disponible en: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000042656004. Consultado el 15 de mayo de 2021.
72. FSA. «Ο Νομός 3457/2006 Που Αφορά Στην Μεταρρύθ-μηση Του Συστήματος Φαρμακευτική Περιθαλψη». Disponible en: <https://www.e-nomothesia.gr/kat-ygeia/perithalps/n-3457-2006.html>. Consultado el 20 de mayo de 2021.
73. «Decisión Ministerial 62494/2014 – Καθορισμός ορίων συνταγογράφησης φαρμάκων». (ΦΕΚ 1920/Β/16-7-2014).
74. Decreto n° 312, «ΦΕΚ Οργάνωση Και Συγκρότηση Των Φαρμακείων». (ΦΕΚ 157/Α/16-9-1992)
75. «Κοινή Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3α/Γ.Π.32221/2013». (ΦΕΚ 1049/Β/29-4-2013).
76. Gobierno de Hungría. «Eüm rendelet a közforgalmú, fiók- és kézíg-yógyszertárák, továbbá intézeti gúgygyszertárák működési, szolgálati és nyilvántartási rendjéröl. 41/2007 (IX.19)». Boletín oficial de Hungría. Disponible en: <https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=a0700041.eum>. Consul-tado el 1 de septiembre de 2021.
77. Gobierno de Hungría. «Törvény a biztonságos és gazdaságos gúgyyszer- és gúgyászatisegédeszköz-ellátás, valamint a gúgygyszerforgalmazás általános szabályairól 2006. (évi XCVIII)». Boletín oficial de Hungría. Disponible en: http://njt.hu/cgi_bin/njt_doc.cgi?docid=103838.287399. Consul-tado el 1 de septiembre de 2021.
78. Gobierno de Irlanda. Irish Statute Book «Regulation of Retail Phar-macy Businesses 2008, including amendments until September 2016». Disponible en: <http://www.irishstatutebook.ie/eli/2016/si/80/made/en/print?q=Regulation+of+Retail+Pharmacy+Businesses>. Consultado el 2 de septiembre de 2021.
79. Gobierno de Irlanda. Irish Statute Book. «Amendment of Pharmacy Act 2007». Disponible en: <http://www.irishstatutebook.ie/eli/2007/act/20/enacted/en/html>
80. Gobierno de Italia. «Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219. Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di mo-difica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per-uso umano». Gazzetta Ufficiale. Disponible en: <https://www.normattiva.it/do/atto/export>. Consultado el 6 de sep-tiembre de 2021.
81. «Decreto-legge 4 luglio 2006, n. 223, Disposizioni urgenti per il rilancio economico e sociale, per il contenimento e la razionalizza-zione della spesa pubblica, nonché interventi in materia di entrate e di contrasto all'evasione fiscale». (Gazzetta Ufficiale, de 4 de julio de 2006).
82. Gobierno de Italia. «Legge 23 dicembre 1978, n. 833, Istituzione del servizio sanitario nazionale». Gazzetta Ufficiale.. 360 del 28-



- 12-1978 - Suppl. Ordinario. Disponible en: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/1978/12/28/360/so/0/sg/pdf>. Consultado el 6 de septiembre de 2021.
83. Gobierno de Letonia. «Farmācijas likums». 103, 24.4.1997; Reportero del Saeima y del Gabinete de Ministros de la República de Letonia, 10, 22 de mayo de 1997. Latvijas Vēstnesis. Disponible en: <https://likumi.lv/ta/id/43127-farmacijas-likums>. Consultado el 6 de septiembre de 2021.
84. Gobierno de Lituania. «Lietuvos Respublikos farmacinių veiklos įstatymas», 31.01.1991. Suvestinė. Disponible en: <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/TAIS.646/plrMhYabpY>. Consultado el 6 de septiembre de 2021.
85. Gobierno de Luxemburgo. «Loi du 31 juillet 1991 déterminant les conditions d'autorisation d'exercer la profession de pharmacien». Diario Oficial del Gran Ducado de Luxemburgo, de 31 de julio de 1991)
86. Gobierno de Luxemburgo. «Règlement grand-ducal du 18 juillet 2018 relatif à la préparation, à la division, au conditionnement ou reconditionnement et à la vente par internet de médicaments». (Diario Oficial del Gran Ducado de Luxemburgo, de 18 de julio de 2018)
87. Gobierno de Malta. «Medicines Act». Legizlazzjoni Malta. Disponible en: <https://legislation.mt/eli/cap/458/eng/pdf>. Consultado el 10 de septiembre de 2021.
88. Gobierno de Malta. «Dispensing of Medicinal Products, subsidiary Legislation 458.52». Legizlazzjoni Malta. Disponible en: <https://legislation.mt/eli/sl/458.52/mlt/pdf>
89. Gobierno de Malta. «Prescription and dispensing requirements rules». Legizlazzjoni Malta. Disponible en: <https://legislation.mt/eli/sl/458.49/eng/pdf>. Consultado el 10 de septiembre de 2021.
90. Gobierno de Países Bajos. «Geneesmiddelenwet». Regeling van de Minister van Volksgezondheid. Disponible en: <https://wetten.overheid.nl/BWBR0022160/2021-01-01>. Consultado el 10 de septiembre de 2021.
91. CIBG. Ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport. Proveedores de medicamentos en línea. Disponible en: <https://www.aanbiedersmedicijnen.nl/aanmelden>. Consultado el 12 de septiembre de 2021.
92. Gobierno de Polonia. «Warszawa, dnia 15 stycznia 2021 r. Poz. 7 ustawa z dnia 10 grudnia 2020 r. o zawdzie farmaceuty». Disponible en: <https://dziennikustaw.gov.pl/D202100009701.pdf>. Consultado el 15 de septiembre de 2021.
93. Gobierno de Polonia. «Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne». ISAP. <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20011261381/T/D20011381L.pdf> Consultado el 15 de septiembre de 2021
94. Governo de Portugal- República Portuguesa. «Decreto-Lei n.º 167/2006, estabelece o regime jurídico dos medicamentos de uso humano». Diário da República n.º 167/2006, Série I de 2006-08-30. Ministério da Saúde e Assistência - Gabinete do Ministro. Disponible en: <https://dre.pt/application/file/a/540322>. Consultado el 16 de septiembre de 2021.
95. Governo de Portugal- República Portuguesa. «Decreto-Lei n.º 48547, Exercício da profissão farmacéutica». Diário do Governo n.º 202/1968, Série I de 1968-08-27. Ministério da Saúde e Assistência - Gabinete do Ministro. Disponible en: <https://dre.pt/home/-/dre/265130/details/maximized>. Consultado el 16 de septiembre de 2021.
96. Governo de Portugal- República Portuguesa. El «Decreto-Lei n.º 171/2012 estabelece o regime jurídico das farmácias de oficina». Diário da República n.º 148/2012, Série I de 2012-08-01. Ministério da Saúde e Assistência - Gabinete do Ministro. Disponible en: <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/179072/details/normal?q=Decreto-Lei+n.º%20171%2F2012>. Consultado el 16 de septiembre de 2021.
97. Gobierno de la República Checa. Ley núm. 378/2007 «Zákon o léčivech». Zákony pro lidi. Disponible en: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2007-378?text=zákona+o+léčivech>. Consultado el 18 de septiembre de 2021.
98. Gobierno de la República Checa. «Vyhlaška o správné lékařenské praxi, bližších podmínkách zacházení s léčiv v lékárnách, zdravotnických zařízeních a u dalších provozovatelů a zařízení vydávajících léčivé přípravky». Zákony pro lidi. Decreto n.º 84/2008. Disponible en: <https://www.zakonyprolidi.cz/hledani>. Consultado el 18 de septiembre de 2021.
99. Gobierno de la República Eslovaca. «Zákon o liekoch a zdravotníckych pomôckach a o zmene a doplnení niektorých zákonov». Zákony pre ľudí, Disponible en: <https://www.zakonypreludi.sk/zz/2011-362>. Consultado el 18 de septiembre de 2021.
100. Gobierno de Rumanía. «Legea Farmaciei n.º 266 din 7 noiembrie 2008». Boletín Oficial número 85, de 2 de febrero de 2015. Disponible en: <http://legislatie.just.ro/Public/DetaliiDocumentAfis/204066>. Consultado el 19 de septiembre de 2021.
101. Gobierno de Suecia. «Lag (2009:366) om handel med läkemedel». SFS 2020:308. Sveriges Riksdag. Disponible en: https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/_sfs-2009-366 http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=fr&la=F&cn=2006121431&table_name=loi. Consultado el 20 de septiembre de 2021.
102. Interpol. (2010). Nota de Prensa: Operación internacional contra el suministro en línea de medicamentos falsos e ilegales. Disponible en: <https://www.interpol.int/es/Noticias-y-acontecimientos/Noti>



cias/2009/Operacion-internacional-contra-el-suministro-en-linea-de-medicamentos-falsificados-e-ilegales. Consultado el 22 de septiembre de 2021.

103. Enríquez Fernández, S. Regulación de la venta de medicamentos por procedimientos telemáticos en España. Riesgos y ventajas en situaciones excepcionales. Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas. Vol. 50, N.º. 2, 2020. 50(2), págs. 476-489
104. Del Castillo Rodríguez, C., "La comercialización de medicamentos de uso humano no sujetos a prescripción médica a través de Internet, como reacción de la sociedad a la expansión del uso de medicamentos falsificados", DS: Derecho y salud, vol. 25, n.º Extra-1, 2015, pp. 112-118.
105. Cabezas López et al. Evolución de la regulación del medicamento en la Unión Europea. En: GOMIS BLANCO A, y RODRÍGUEZ NOZAL, R. (Eds.). De la botica de El Escorial a la industria farmacéutica: en torno al medicamento. Alcalá de Henares: Universidad; 2015. Pág. 255.77.

Si desea citar nuestro artículo:

Marco legal comparado de la dispensación de medicamentos en las oficinas de farmacia de los distintos estados miembros de la Unión Europea

Silvia Enríquez Fernández

An. Real Acad Farm [Internet].

An. Real Acad. Farm. Vol. 88, n.º 1 (2022) · pp 61-84

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2022.88.01.04>

ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR Y GASTROINTESTINAL DE LOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS INHIBIDORES SELECTIVOS Y NO SELECTIVOS DE CICLOOXIGENASA

ANALYSIS AND EVALUATION OF CARDIOVASCULAR AND GASTROINTESTINAL RISK OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS SELECTIVE AND NON-SELECTIVE CYCLOOXYGENASE INHIBITORS

Antonio Martín González¹; Luis Hermenegildo Martín Arias²; Rosario Sanz Fadrique³ y Esther Salgueiro Vázquez⁴

¹Servicio de Farmacia. Sanatorio Sagrado Corazón. C/ Fidel Recio Nº1. 47002. Valladolid. España

²Centro de estudios sobre la seguridad de los medicamentos (CESME). Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. Av/ Ramón y Cajal Nº7. 47005. Valladolid. España

³ Centro de estudios sobre la seguridad de los medicamentos (CESME). Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. Av/ Ramón y Cajal Nº7. 47005. Valladolid. España

⁴Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo. España

autor de correspondencia: antoniomargo86@gmail.com

INVESTIGACIÓN

Trabajo ganador del premio ALCALIBER en el concurso científico de la RANF

RESUMEN

Objetivos: revisar la evidencia publicada sobre el uso de AINE (coxibs y clásicos) y evaluar el riesgo cardiovascular (RCV) y gastrointestinal (RGI) asociado.

Material y métodos: fueron seleccionados los estudios de cohorte y caso-control que mostraban el RCV o RGI de los AINE versus no expuestos. Se calculó el RR ponderado y el intervalo de confianza 95% para todos los AINE conjuntamente y de forma individual.

Resultados: se observó un RCV significativo tanto con coxibs [RR = 1.24 (1.19-1.31)] como con AINE clásicos [RR = 1.18 (1.13-1.24)]. Para los coxibs sería elevado incluso a dosis bajas y en sujetos con RCV basal bajo. Por fármaco individual, rofecoxib [RR = 1.41 (1.33-1.50)] junto con diclofenaco [RR = 1.36 (1.27-1.47)] y etoricoxib [RR = 1.26 (1.08-1.48)] son los AINE con mayor RCV.

El metaanálisis sobre el RGI mostró riesgo con los coxibs [RR 1.64 (95% CI 1.44-1.86)]. Por fármaco individual, etoricoxib [RR 4.48 (95% CI 2.98-6.75)] presentó mayor riesgo seguido de rofecoxib [RR 2.02 (95% CI 1.56-2.61)] y celecoxib [RR 1.62 (95% CI 1.46-1.78)]. El riesgo también fue elevado para dosis bajas y edad < 65 años.

Conclusión: según nuestro estudio, el uso de AINE (coxibs y clásicos) está relacionado con un incremento similar del RCV, incluso a dosis bajas y en pacientes con un RCV bajo-medio. Por otro lado, el uso de coxibs se relacionaría con un incremento del RGI, siendo elevado incluso para dosis bajas y edad < 65 años. El riesgo para etoricoxib podría ser superior que para celecoxib y rofecoxib.

ABSTRACT

Introduction: the aim of this study is to review the current evidence on the clinical use of NSAIDs, coxibs and nonselective, and to evaluate its cardiovascular (CVR) and gastrointestinal risk (GIR) by means of a meta-analytic procedure.

Materials and methods: cohort and case-control studies showing CVR and GIR associated with NSAIDs versus no treatment were selected. We estimated the pooled RR and the 95% confidence interval (CI) for all NSAIDs as a whole and individually.

Results: both coxibs (RR, 1.22 [95%CI, 1.17-1.28]) and nonselective NSAIDs (RR 1.18 [95%CI, 1.12-1.24]) were associated with an increased CVR. The coxibs CVR remained even for low-dose and low-baseline CVR subgroups. Analysis by drug disclosed that rofecoxib (RR 1.39 [95%CI, 1.31-1.47]), along with diclofenac (RR, 1.34 [95%CI, 1.26-1.42]) and etoricoxib (RR 1.27 [95%CI, 1.12-1.43]) were the NSAIDs associated with the highest CVR.

Gastrointestinal risk meta-analysis showed that coxibs were associated with a GIR increment [RR1.64 (95% CI 1.44-1.86)]. Analysis by drug disclosed that etoricoxib [RR 4.48 (95% CI 2.98-6.75)] presented the highest GIR followed by rofecoxib [RR 2.02 (95% CI 1.56-2.61)] and celecoxib [RR1.62 (95% CI 1.46-1.78)]. GIR was also high for < 65 year-old and low-dose coxibs subgroups.

Conclusion: according to our study the use of NSAIDs (coxibs and nonselective) are associated with a similar CVR increment, even for low-dose and low-baseline CVR subgroups. On the other hand, the use of coxibs is associated with a GIR increased, which would be high even for low-dose coxibs and < 65-year-old subgroups. The risk would be higher for etoricoxib than for celecoxib and rofecoxib.

Palabras Clave:

acontecimiento adverso
antiinflamatorios no esteroideos
inhibidores selectivos de ciclooxi-
genasa
riesgo cardiovascular
eventos gastrointestinales
metaanálisis
estudios observacionales

Keywords:

adverse drug reactions
nonsteroidal anti-inflammatory
drugs
cardiovascular risk
meta-analysis
observational studies
cyclo-oxygenase 2 inhibitor
gastrointestinal events



1. INTRODUCCIÓN

En el año 2015 los fármacos para el tratamiento del dolor se encontraban en tercera posición de ventas de medicamentos a nivel mundial (1). El incremento de la población geriátrica esperado a nivel mundial (22% de la población en 2050) junto con el aumento de patologías relacionadas con dolor crónico, como las enfermedades reumáticas o el cáncer, hace que las expectativas de consumo de fármacos analgésicos en general y de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en particular sigan aumentando (2).

Los AINE ejercen su efecto al reducir la síntesis de prostaglandinas por inhibición de la enzima ciclooxigenasa. Por su propio mecanismo de acción, los AINE clásicos o tradicionales como diclofenaco e ibuprofeno han sido relacionados con efectos adversos a nivel gastrointestinal (3, 4)

En el año 1999, los 2 primeros inhibidores selectivos de ciclooxigenasa 2 (coxibs), rofecoxib y celecoxib, irrumpieron en el mercado de los analgésicos/antiinflamatorios como una alternativa con menor toxicidad gastrointestinal que los AINE no selectivos (5-7). El amplio consumo de antiinflamatorios a nivel mundial (1) junto con los importantes ensayos clínicos publicados (5, 8-10) y la promoción realizada por la industria farmacéutica fueron parte de la clave de su éxito.

Sin embargo, existen dudas acerca de la mayor seguridad gastrointestinal de los coxibs sobre los AINE no selectivos a largo plazo en la práctica clínica habitual. La ausencia, en los ensayos clínicos, de un grupo control no expuesto a tratamiento antiinflamatorio no permite estimar de forma directa el exceso de riesgo gastrointestinal (RGI) relacionado con el uso de los coxibs. Además, las dosis utilizadas en estos ensayos clínicos fueron mayores de las utilizadas en la práctica habitual. Por otro lado, las personas en tratamiento concomitante con fármacos gastrolesivos como los antiagregantes, anticoagulantes o corticoides, y poblaciones con múltiples factores de riesgo no fueron representadas de forma adecuada en los ensayos clínicos.

La mayor parte de los metaanálisis de ensayos clínicos controlados publicados hasta el momento también incluyen estudios con un grupo control de sujetos en tratamiento con AINE no selectivos, con o sin tratamiento gastroprotector (11-14). Además se han encontrado 2 meta-análisis de ensayos clínicos donde el grupo control sí estaba compuesto por participantes que reciben placebo. Zeng *et al.* (15) mostraron un riesgo de eventos gastrointestinales superior para celecoxib tanto en dosis de 200 mg/día como de 100 mg/día. Por su parte, Bhala *et al.* (3) identificaron un riesgo aumentado para coxibs de complicaciones del tracto gastrointestinal superior como hemorragia, perforación y obstrucción [RR 1.81 (95% CI 1.17-2.81)].

Por otro lado, tras la comercialización de los coxibs pronto apareció una especial preocupación por sus efectos adversos cardiovasculares sugiriéndose asimismo un cierto riesgo cardiovascular (RCV) para los AINE clásicos (16). El estudio VIGOR (*Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research*) que comparaba rofecoxib versus naproxeno detectó un riesgo de eventos cardiovasculares (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y mortalidad de origen cardiovascular) 2,38 veces superior para rofecoxib (8). En 2001, el estudio APPROVe (*Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx*) que estudiaba el riesgo de pólipos adenomatosos en pacientes que recibían rofecoxib versus placebo, mostró un riesgo de infarto de miocardio 2 veces superior para rofecoxib (17).

Tras la retirada voluntaria de rofecoxib en 2004 por parte de Merck, se han publicado numerosos metaanálisis de ensayos clínicos con el fin de dilucidar el RCV del resto de coxibs que continúan comercializados, celecoxib, etoricoxib y valdecoxib. Los resultados publicados en ellos continúan siendo discrepantes. Mientras que Solomon *et al.* (18) observaron un riesgo de eventos cardiovasculares aumentado para celecoxib, Trelle *et al.* (19) no pudieron confirmar estos resultados para celecoxib ni tampoco para etoricoxib. Más adelante, De Vecchis *et al.* (20) observaron un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares serios para celecoxib pero no para etoricoxib.

Los datos publicados indican que el riesgo relativo (RR) de eventos cardiovasculares por AINE podría situarse en el rango de 1.0 y 2.0 (21, 22). De esta forma, los ensayos clínicos controlados, debido a su tamaño de muestra, revelan un número insuficiente de eventos adversos cardiovasculares como para identificar diferencias entre estudios individuales. Esta circunstancia, junto al hecho de que solo se hayan encontrado dos meta-análisis de estudios observacionales sobre el RCV de los AINE sin limitación de eventos (21, 23) y la creciente preocupación sobre el RCV de los AINE en los últimos años (24, 25), justificaría la necesidad de más estudios

De esta forma, el objetivo de nuestro trabajo fue intentar esclarecer el RCV de los AINE (coxibs y no selectivos) y el RGI de los coxibs mediante la realización de 2 meta-análisis de estudios observacionales sobre el RCV y el RGI de los AINE frente a no tratamiento antiinflamatorio basándonos en la guía PRISMA para la elaboración de revisiones sistemáticas (<http://www.prisma-statement.org/>).

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda de estudios en *Pubmed* y *Embase* entre 1-octubre-1999 y 1-septiembre-2017, con restricción de idioma a español, inglés, francés e italiano. Se utilizaron términos MeSH (*Medical Subject Headings*) para la búsqueda en *Pubmed* y



términos *Emtree* (Embase Tree) en *Embase*, siempre que fue posible, en combinación con texto libre. La sintaxis de la búsqueda consistió en la recopilación de los nombres de los diferentes AINE, el grupo farmacológico, mecanismo de acción, términos relacionados con eventos cardiovasculares y gastrointestinales y términos relacionados con el tipo de estudio. Las estrategias detalladas de búsqueda están disponibles en el material complementario. Además, se realizó una búsqueda manual de las referencias contenidas en los artículos seleccionados.

Tras la eliminación de los duplicados fueron revisados los títulos y resúmenes de los artículos identificados seleccionando los estudios que cumplían los siguientes criterios de inclusión: 1) estudios observacionales de cohorte o caso-control, 2) con participantes > 18 años en tratamiento activo en el momento del estudio, 3) que proporcionaban un valor de riesgo relativo (RR), *odds ratio* (OR), *hazard ratio* (HR) o *incidence rate ratio* (IRR) con un intervalo de confianza (IC) del 95% para cualquier evento cardiovascular/gastrointestinal de un AINE individual o por grupo farmacológico, 4) con sujetos no expuestos a tratamiento antiinflamatorio como grupo control en los estudios de cohorte y sujetos sin evento cardiovascular/gastrointestinal en estudios de caso-control.

Fueron excluidos aquellos estudios considerados no completos, cartas, comentarios, comunicaciones a congresos, series de casos, así como estudios observacionales realizados a partir de datos de ensayos clínicos aleatorizados. También fueron excluidos los estudios que incluían participantes con enfermedad oncológica, sometidos a procesos quirúrgicos, en tratamiento con AINE de uso tópico, intravenoso o intramuscular, o en tratamiento con aspirina por su efecto protector de la morbimortalidad cardiovascular. Por otro lado, para evitar duplicidades de casos, en aquella situación en la que 2 estudios coincidían en base de datos, periodo de estudio y variable medida, se excluyó aquel con un periodo de estudio más corto. Cualquier discrepancia en relación a los estudios seleccionados fue resuelta por consenso entre los autores.

2.2. Extracción de datos y calidad de los estudios

Se utilizó un formulario estandarizado para extraer los datos de los estudios seleccionados donde se incluía: nombre del autor principal, año de reclutamiento y periodo de seguimiento, año de publicación, país donde el estudio fue realizado, diseño del estudio, número, edad y sexo de los participantes, fármaco de estudio, RCV basal, evento cardiovascular/gastrointestinal analizado, factores de confusión utilizados para el ajuste de los resultados, estimador del riesgo utilizado y su valor con IC del 95%. Cuando estaba disponible, se obtuvo información sobre la dosis y la duración del tratamiento. No se contactó con los autores para complementar el formulario en aquellos casos de falta de información publicada.

Las patologías cardiovasculares obtenidas en la búsqueda fueron agrupadas en eventos cerebrovasculares (accidente cerebrovascular, accidente cerebrovascular isquémico, accidente cerebrovascular hemorrágico, accidente isquémico transitorio, hemorragia intracranial, hemorragia subaracnoidea), eventos cardiacos (angina inestable, arritmia, cardiopatía isquémica, evento cardiaco, fibrilación auricular, infarto miocardio, insuficiencia cardiaca, parada cardiaca y síndrome coronario agudo), eventos vasculares (embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda y tromboembolismo venoso), mortalidad cardiovascular (mortalidad por accidente cerebrovascular, mortalidad cardiovascular, mortalidad por infarto miocardio y muerte súbita) y otros eventos cardiovasculares (resultados mostrados como variables combinadas).

Las patologías gastrointestinales identificadas en los estudios fueron agrupadas bajo el término común acontecimientos adversos gastrointestinales (AAG).

Tabla 1. Descripción de los acontecimientos adversos gastrointestinales

| Evento gastrointestinal | Número de estudios (n= 28) |
|---|----------------------------|
| Hemorragia gastrointestinal | 16 |
| Variable gastrointestinal combinada (hemorragia, úlcera, perforación) | 10 |
| Perforación gastrointestinal | 1 |
| Úlcera péptica | 1 |

Para garantizar en la medida de lo posible la homogeneidad de los datos aportados, se evaluó la calidad de los estudios utilizando la escala Newcastle-Ottawa (NOS) (26). Esta escala está compuesta por 3 parámetros de calidad: selección, comparabilidad y exposición/resultado. La NOS asigna un máximo de 4 puntos para el primer parámetro, 2 para el segundo y 3 para el último. De esta forma, un estudio con la máxima calidad presentará una puntuación de 9, entre 6 y 8 puntos se habla de estudios de calidad intermedia y los estudios con una puntuación <6 tendrán una calidad baja. Para lograr una mayor homogeneidad entre los estudios incluidos en el meta-análisis, fueron excluidos aquellos estudios con un NOS <4.

2.3. Análisis estadístico

El análisis de los datos se realizó con el programa informático *Review Manager 5.3* de la *Cochrane Collaboration* (Londres, Reino Unido). Los valores de riesgo (RR, OR, HR e IRR) extraídos de cada estudio individual seleccionado fueron combinados para calcular el riesgo relativo ponderado utilizando el método de la varianza inversa genérica de *DerSimonian and Laird* (27). Este mé-



todo asigna un peso a cada estudio que compone el metaanálisis en función de su error estándar. Para aumentar el poder estadístico fueron combinados los resultados de los estudios de cohorte y de caso-control.

Puesto que los eventos cardiovasculares y gastrointestinales se consideran poco frecuentes, asumimos que los resultados mostrados como OR, HR e IRR eran buenos estimadores del RR para realizar los cálculos estadísticos (28).

Para considerar la posible variabilidad existente en cada estudio y entre los estudios incluidos en el metaanálisis debido a los diferentes diseños, población incluida y fármacos estudiados, se utilizó un modelo de efectos aleatorios para así obtener un resultado más conservador.

En el metaanálisis sobre el RGI se generó el forest plot del modelo de efectos aleatorio para los coxibs como grupo farmacológico y para celecoxib, etoricoxib y rofecoxib por separado. Por su parte, en el metaanálisis sobre el RCV fueron realizados 3 análisis independientes, uno para AINE como grupo farmacológico, un segundo diferenciando entre AINE clásicos y coxibs, y un último análisis para cada fármaco por separado. En los 2 primeros análisis se incluyeron los estudios que proporcionaban los resultados tanto por grupo farmacológico como por fármaco individual. Sólo se analizaron como resultados de fármaco individual los correspondientes a celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, valdecoxib, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno. Entre los AINE no selectivos, se seleccionaron ibuprofeno por su amplia utilización, diclofenaco por ser considerado uno de los de mayor RCV y naproxeno por ser considerado uno de los de menor RCV (3). Si un mismo estudio mostraba los dos tipos de resultados, se dio preferencia a la estimación por grupo farmacológico.

En ambos metaanálisis se planificó la realización de un análisis de subgrupos: por diseño de estudio, dosis, duración del tratamiento, edad y uso de medicación concomitante como antiagregantes/anticoagulantes y protectores gástricos en el metaanálisis sobre el RGI; y por dosis y RCV basal de los participantes en el caso del metaanálisis sobre el RCV. La dosis recibida se clasificó en baja y alta en función del punto de corte proporcionado en cada estudio. Para el RCV basal se establecieron 2 grupos: bajo-medio, parte de los participantes del estudio presentaban algún factor de RCV (hipertensión, dislipemia, tabaquismo, obesidad o insuficiencia renal) pero ninguno tenía antecedentes de enfermedad aterotrombótica o diabetes; y medio-alto, todos los participantes presentaban un factor de RCV y parte de ellos enfermedad aterotrombótica o diabetes.

La heterogeneidad estadística de los metaanálisis fue evaluada utilizando el test de Chi cuadrado (χ^2) de Cochran. Un valor de χ^2 elevado respecto a sus grados de libertad proporciona indicios de heterogeneidad en los efectos de la intervención. Se consideró

la presencia de heterogeneidad estadísticamente significativa cuando $p < 0.05$. Este test se complementó con el estadístico de Higgins (I²), el cual cuantifica la proporción de variabilidad entre estudios que es causada por la heterogeneidad en lugar de por azar. Un valor entre 0%-25% indica heterogeneidad insignificante, entre 26%-50% heterogeneidad baja, entre 51%-75% moderada y entre 76%-100% indica heterogeneidad alta (29).

Para comprobar la robustez de los resultados se realizó un análisis de sensibilidad. El objetivo de este análisis fue la evaluación de la influencia individual de los estudios por estimación del RR ponderado en ausencia de cada estudio. En el metaanálisis sobre el RCV este análisis fue complementado mediante la comparación de los resultados obtenidos con los resultantes de un modelo de efectos fijos y mediante el análisis de aquellos estudios con NOS > 6 . Por su parte, en el metaanálisis sobre el RGI el análisis de sensibilidad se complementó analizando solo aquellos estudios que mostraban los resultados ajustados por las principales variables de confusión (edad, historia de eventos gastrointestinales, toma de fármacos gastroprotectores y tratamientos concomitantes con medicamentos gastrolesivos).

El sesgo de publicación fue evaluado mediante la visualización del diagrama de embudo y el test de regresión de Egger (30).

3. Resultados

3.1. Riesgo cardiovascular

3.1.a. Características y calidad de los estudios incluidos

La búsqueda diseñada identificó 1190 potenciales estudios a incluir en el metaanálisis (figura 1). 1061 resúmenes fueron revisados tras eliminar los duplicados. Todos los estudios estaban publicados en inglés a excepción de 2 que lo estaban en ruso, los cuales, ante la imposibilidad de una traducción adecuada y la baja probabilidad de influencia en los resultados (0,001% de los estudios), fueron excluidos. De estos, 170 fueron seleccionados para una revisión más exhaustiva. Tras aplicar los criterios de inclusión, 87 estudios, 40 de cohorte y 47 caso-control, con más de 22 millones de participantes fueron seleccionados para constituir el metaanálisis (31–106). Las características detalladas de los estudios incluidos se muestran en la tabla 2.

El evento cardiovascular estudiado con más frecuencia fue el infarto de miocardio (37/77 estudios) seguido del accidente cerebrovascular (30/77 estudios). La mayor parte de los estudios incluían hombres y mujeres entre sus participantes, excepto 4 que sólo incluían mujeres (40, 47, 104, 105).

Los estudios presentaron una calidad media de 6 en la escala NOS. 37 de los 77 estudios tenían una calidad 7 o superior.

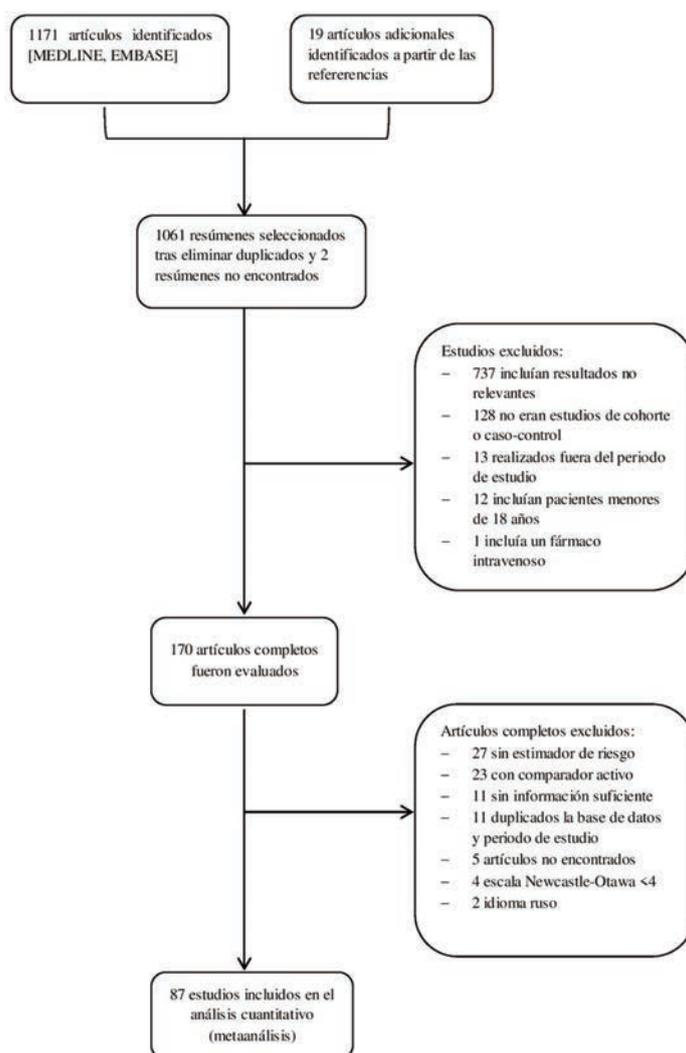


Figura 1. Diagrama de flujo de identificación y selección de estudios sobre el RCV

3.1.b. Metaanálisis

Cuando los AINE fueron analizados como un único grupo, se observó un RCV aumentado [RR=1.24 (1.18-1.29)] respecto a los participantes que no estaban en tratamiento antiinflamatorio. Este riesgo se mantuvo en las 5 categorías de eventos cardiovasculares: eventos cerebrovasculares [RR=1.20 (1.12-1.30)], eventos cardíacos [RR= 1.22 (1.18-1.27)], eventos vasculares [RR= 1,78 (1,35-2,33)], mortalidad por eventos cardiovasculares [RR= 1,35 (1.05-1.72)] y otros eventos cardiovasculares [RR= 1.08 (1.00-1.16)]. El análisis por subgrupo farmacológico mostró un riesgo ligeramente superior para coxibs [RR= 1.24 (1.19-1.31)] que para AINE clásicos [RR= 1.18 (1.13-1.24)]. Sin embargo, se debe puntualizar la existencia de heterogeneidad estadística alta en los 3 análisis con una $I^2 > 88\%$ en todos los casos ($P < 0.00001$).

En el metaanálisis por fármaco individual se observó que, a excepción de valdecoxib [RR= 1.14 (0.89-1.24)], todos los AINE clásicos y coxibs analizados mostraron un incremento estadística-

mente significativo del RCV respecto a los participantes sin tratamiento antiinflamatorio no esteroideo. Rofecoxib fue el que mayor RCV presentó [RR= 1.41 (1.33-1.50)] seguido de diclofenaco [RR= 1.36 (1.27-1.47)], etoricoxib [RR= 1.26 (1.08-1.48)], ibuprofeno [RR= 1.17 (1.10-1.25)], naproxeno [RR= 1.17 (1.09-1.26)] y celecoxib [RR= 1.14 (1.06-1.22)]. En este caso, la heterogeneidad encontrada también fue moderada-alta ($I^2 > 69\%$ en todos los análisis). En las figuras 2 y 3 se muestran los forest plot de los resultados combinados por tipo de evento cardiovascular. Tanto en AINE clásicos como en coxibs, el mayor riesgo fue observado en la categoría de eventos vasculares [RR_{AINEclásico} = 2.44 (1.98-3.02); RR_{coxibs} = 2.18 (1.72-2.78)].

22 estudios estimaron el efecto de la dosis en el RCV (31, 34, 35, 42, 43, 52, 55-59, 61, 65, 75, 82, 86-88, 90, 102, 103, 106). El RR ponderado para la dosis alta de los AINE clásicos fue mayor que para la dosis baja [RR_{Dbaja} = 1.09 (1.01-1.18) vs RR_{Dalta} = 1.36 (1.15-1.61)]. Lo mismo sucedió con los coxibs [RR_{Dbaja} =

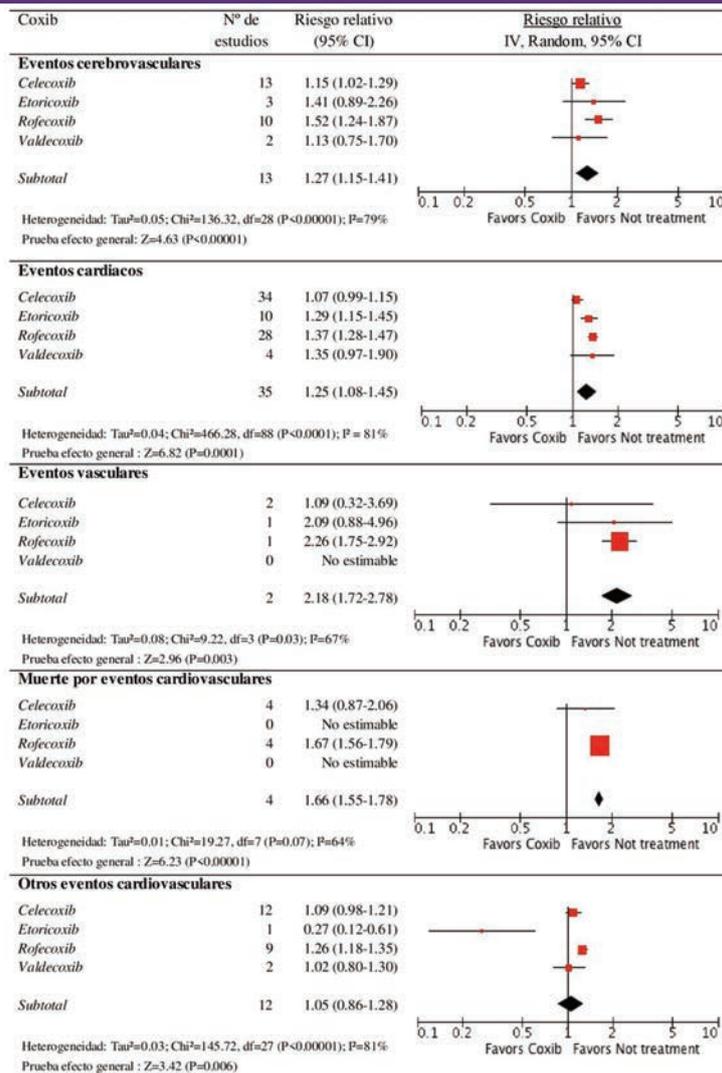


Figura 2. Comparación del efecto de los diferentes coxibs versus no tratamiento en los eventos cardiovasculares.

1.24 (1.18-1.31) vs $RR_{Delta} = 1.56$ (1.29-1.89)]. Los resultados por fármaco individual se muestran en la tabla 3.

El análisis de subgrupos según el RCV basal de los participantes mostró que aquellos pacientes con un riesgo bajo-medio presentaban un RCV inferior que aquellos con riesgo medio-alto [$RR_{bajo-medio} = 1.09$ (1.07-1.12); $RR_{medio-alto} = 1.26$ (1.20-1.32)], aunque en ambos casos se mantuvieron las diferencias estadísticamente significativas (tabla 4).

3.1.c. Estudio de la heterogeneidad

Dada la elevada heterogeneidad encontrada en los análisis realizados, se realizó un estudio de la misma mediante un análisis de subgrupos por diseño del estudio (tabla 4). El RCV ponderado resultante del análisis de los estudios de cohorte fue idéntico al de los estudios de caso-control [$RR = 1.24$ (1.16-1.32)] y coincidente con el RCV del análisis principal. Por otro lado, aunque no era objetivo del estudio y no se incluyeron en el metaanálisis, se

analizaron aquellos estudios resultantes de la búsqueda que comparaban el RCV de coxibs versus AINE clásicos. La comparación directa resultó en un riesgo mayor para los coxibs [$RR = 1.22$ (1.10-1.34)].

3.1.d. Análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad reveló que el RR ponderado para los eventos cardiovasculares era similar independientemente del estudio suprimido en cada momento con una variación entre 1.21 (1.17-1.25) y 1.25 (1.19-1.31).

Por otro lado, todos los análisis fueron repetidos utilizando un modelo de efectos fijos, no encontrando diferencias significativas en los resultados obtenidos (no se muestran los resultados).

Posteriormente, fueron excluidos aquellos estudios con $NOS < 6$ para analizar conjuntamente los estudios de mayor calidad metodológica. Los resultados de RCV obtenidos no difirieron

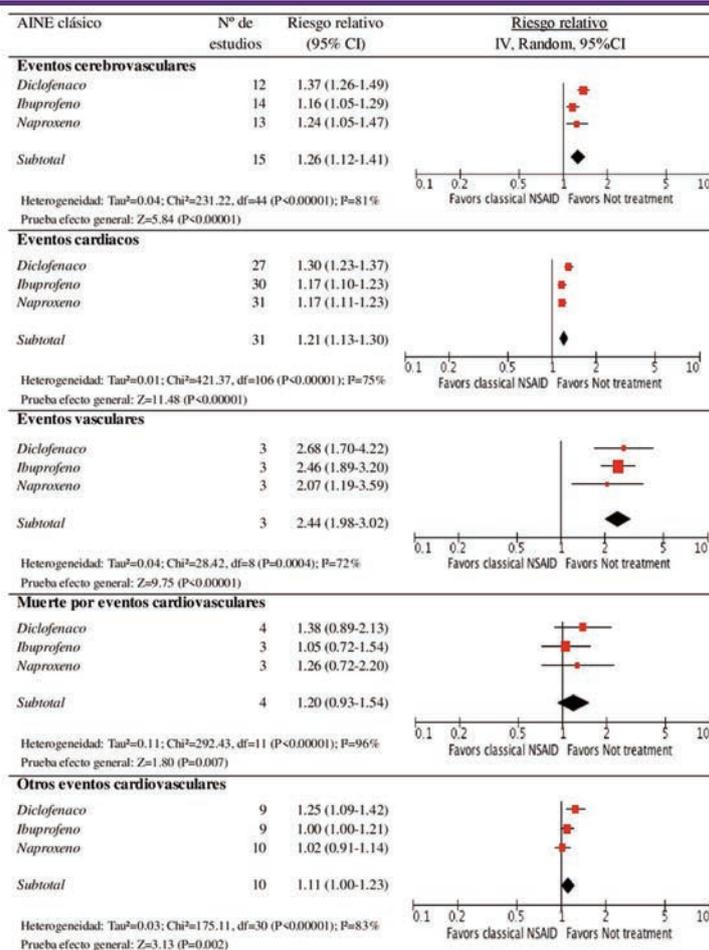


Figura 3. Comparación del efecto de los diferentes AINE clásicos versus no tratamiento en los eventos cardiovasculares.

de forma significativa con los obtenidos inicialmente, tanto para los AINE como grupo farmacológico [RR = 1.19 (1.15-1.24)] como también en el análisis de los subgrupos AINE clásicos [RR = 1.15 (1.09-1.21)] y coxibs [RR = 1.24 (1.18-1.30)]. La heterogeneidad se mantuvo estadísticamente significativa con I² > 88% (P < 0.00001).

Finalmente fue repetido el metaanálisis excluyendo el estudio de Abraham et al (33) porque mostraba unos resultados de riesgo de mortalidad por eventos cardiovasculares muy superiores respecto al resto de estudios. Su eliminación no modificó el RCV de los AINE como grupo farmacológico pero si aumentó la precisión del resultado [RR = 1.21 (1.17-1.25)].

3.1.e. Evaluación del sesgo de publicación

El diagrama de embudo utilizado para evaluar el sesgo de publicación se muestra en la figura 4. La visualización del diagrama podría indicar una ligera asimetría en el caso de los AINE clásicos pero, la mayor parte de los estudios se distribuyeron alrededor del ápice del embudo. El test de regresión de Egger mostró una pendiente positiva de la recta de regresión y una ordenada en el origen de 1.843 (p < 0.001), lo que sugiere la presencia de sesgo de publicación.

3.2 Riesgo gastrointestinal

3.2.a. Características y calidad de los estudios incluidos

La búsqueda diseñada identificó 1994 potenciales estudios (figura 5). Tras eliminar los duplicados, 1861 títulos/resúmenes fueron revisados, dando lugar a 357 estudios para el análisis del texto completo. Tras aplicar los criterios de inclusión, 28 estudios de coxibs versus no tratamiento, cuatro de cohorte y 24 caso-control fueron seleccionados (107-134). Las características detalladas de los estudios incluidos se muestran en la tabla 5.

La fecha de publicación de los estudios estaba comprendida entre 2002 y 2014. Cinco estudios estaban limitados a personas mayores de 65 años. En 11 estudios el diagnóstico del evento gastrointestinal fue confirmado por endoscopia mientras que en el resto se basó en registros médicos de la historia clínica del paciente. Los estudios presentaron una calidad media de 6 en la escala NOS, 10 de los 28 estudios tenían una calidad 7 o superior. Además 15/28 estudios mostraron los resultados de RR ajustados por edad, sexo, historia de eventos gastrointestinales, toma de fármacos gastroprotectores y tratamientos concomitantes con medicamentos gastrolesivos (anticoagulantes, antiagregantes y corticoides) El AAG

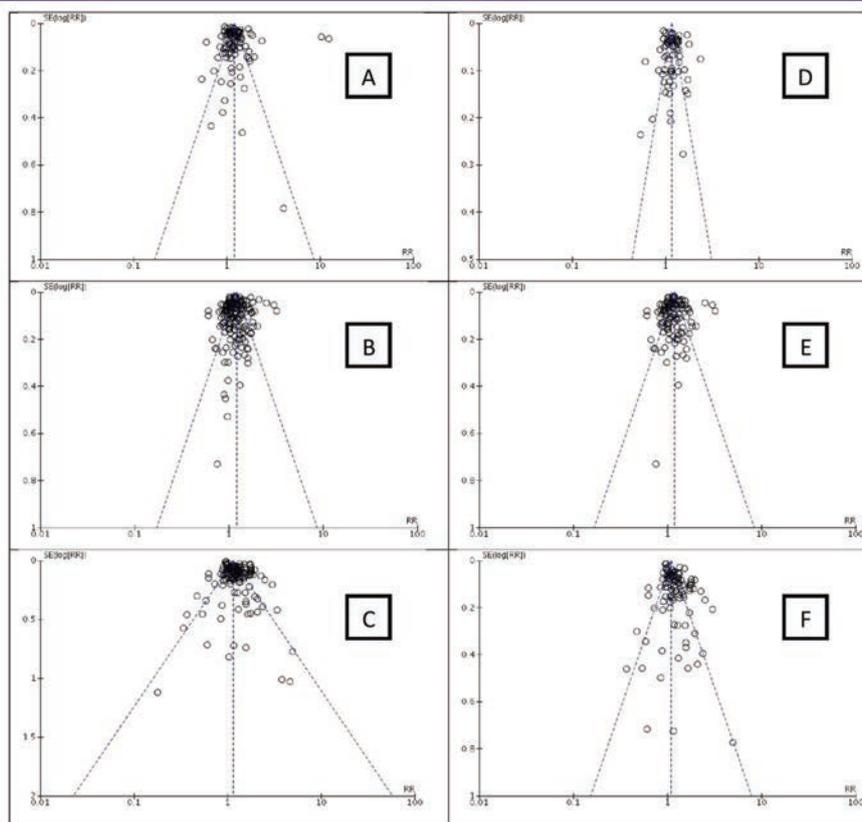


Figura 4. Diagrama de embudo del metaanálisis sobre el RCV. La imagen A muestra todos los estudios sobre los AINE. La imagen B muestra los estudios sobre los AINE clásicos. La imagen C muestra los estudios sobre los coxibs. La imagen D muestra todos los estudios con NOS > 6. La imagen E muestra los estudios sobre AINE clásicos con NOS > 6. La imagen F muestra los estudios sobre coxibs con NOS > 6. Los RR se muestran en escala logarítmica

estudiado con más frecuencia fue la hemorragia gastrointestinal (16/28 estudios) seguido de la variable combinada hemorragia-perforación-úlceras (10/28 estudios), perforación gastrointestinal (1/28 estudios) y úlcera péptica (1/28 estudios).

3.2.b. Metaanálisis

El análisis de los 28 estudios incluidos ha mostrado un riesgo aumentado de AAG asociado a coxibs como grupo farmacológico, como muestra el forest plot de la figura 6. El RR fue de 1.64 [95% CI 1.44-1.86] respecto a los sujetos que no estaban en tratamiento antiinflamatorio. Este riesgo aumentado se observó también para cada uno de los coxibs individualmente excepto para valdecoxib, del cual sólo se identificó un estudio que mostrase resultados de forma individual con un RR = 1.88 [95% CI 0.82-4.31]. El riesgo fue mayor para etoricoxib [RR 4.48 (95% CI 2.98-6.75)], que para rofecoxib [RR 2.02 (95% CI 1.56-2.61)] y celecoxib [RR 1.62 (95% CI 1.46-1.78)] (tabla 6).

En el análisis de subgrupos se observó una ligera diferencia de riesgo de AAG en función de la dosis y la duración del tratamiento, así como de la edad de los sujetos (figura 7). Se identificó un mayor riesgo para los sujetos que recibieron dosis altas, con duración de tratamiento > 30 días y edad > 65 años. El análisis de los sujetos con

medicación concomitante mostró un RR menor para sujetos en tratamiento gastroprotector [RR 0.99 (95% CI 0.57-1.73)] (20, 31, 41) y un RR mayor para aquellos en tratamiento antiagregante/anticoagulante incluyendo aspirina [RR 2.37 (95% CI 0.96-5.86)] (116, 120, 123, 130), aunque este último no estadísticamente significativo.

3.2.c. Estudio de la heterogeneidad

Se debe puntualizar la existencia de heterogeneidad estadísticamente significativa entre el efecto medido en los 28 estudios ($I^2 = 73\%$, $P < 0.00001$) así como en el análisis individual de celecoxib ($I^2 = 76\%$, $P < 0.00001$) y rofecoxib ($I^2 = 68\%$, $P = 0.003$), pero no para etoricoxib ($I^2 = 50\%$, $P = 0.13$). La heterogeneidad se vio reducida en los análisis de subgrupos que incluían un menor número de estudios. Para conocer la influencia de esta heterogeneidad en los resultados del estudio, se repitió el análisis incluyendo únicamente los estudios de mayor calidad (NOS > 7) resultando un RR de AAG similar al del análisis principal [RR 1.59 (95% CI 1.40-1.80)], con $P = 0.18$ e $I^2 = 29\%$.

3.2.d. Análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad reveló que el RR de los coxibs como grupo farmacológico para los AAG era similar independientemente del estudio suprimido en cada momento (figura 8).

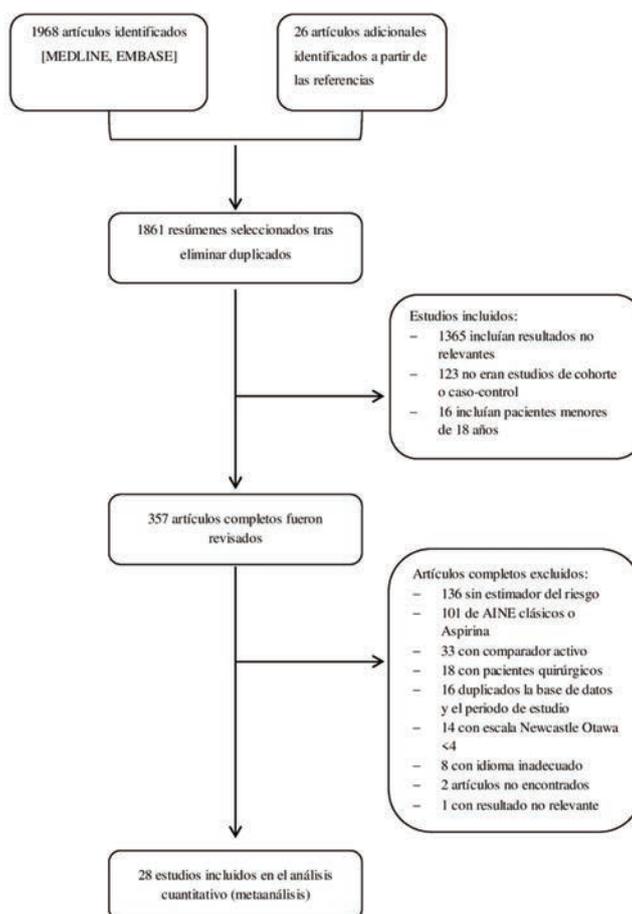


Figura 5. Diagrama de flujo de identificación y selección de estudios sobre el RGI

El análisis fue repetido sólo con aquellos estudios que mostraron los resultados ajustados por los factores de confusión edad, historia de eventos gastrointestinales, toma de fármacos gastroprotectores y tratamientos concomitantes con medicamentos gastrolesivos. En este caso, el RR para los coxibs como grupo farmacológico fue similar al del análisis principal [RR 1.67 (95% CI 1.47-1.90)] pero con valores de heterogeneidad más bajos [$I^2 = 48\%$ ($P < 0.02$)].

Finalmente fue repetido el metaanálisis excluyendo los estudios de Laporte *et al.* (122) y de Nagata *et al.* (127) porque mostraba unos resultados de RR con intervalos de confianza muy amplios no concordantes con el resto de estudios. Su eliminación no modificó el riesgo de AAG de los coxibs como grupo farmacológico [RR 1.62 (95% CI 1.42-1.85)].

3.2.e. Evaluación del sesgo de publicación

El diagrama de embudo utilizado para evaluar el sesgo de publicación se muestra en la figura 9. La visualización del diagrama muestra la mayor parte de los estudios distribuidos alrededor del ápice del embudo. El test de regresión de Egger mostró una pendiente positiva de la recta de regresión y una ordenada en el origen de 0.325 ($p < 0.339$), lo que sugiere la ausencia de sesgo de publicación.

4. DISCUSIÓN

Según nuestro conocimiento, se trata de los dos primeros metaanálisis de estudios observacionales sobre el RCV y el RGI de los AINE versus no tratamiento farmacológico que han incluido un número tan elevado de estudios. En cuanto al RCV, tras el metaanálisis de McGettigan *et al.* (22) no se ha encontrado otro estudio donde se analice el conjunto de eventos cardiovasculares sin limitación de términos de búsqueda. A diferencia del estudio de McGettigan donde únicamente se muestran los resultados por fármaco individual, en nuestro estudio se presentaron también los RR ponderados para los AINE como grupo farmacológico así como para AINE clásicos y coxibs por separado. En cuanto al RGI, el metaanálisis más reciente identificado incluyó únicamente 6 estudios, todos ellos incorporados también en el nuestro (135). Además, se trataría del primer metaanálisis de coxibs que considera todos los eventos a nivel del tracto gastrointestinal y no sólo del tracto superior. Se reduce así la probabilidad de infra identificación de eventos notificados como "melenas" o "hemorragia gastrointestinal" que podrían estar codificadas en la historia clínica como eventos del tracto gastrointestinal inferior.

Los resultados de nuestros metaanálisis muestran, por un

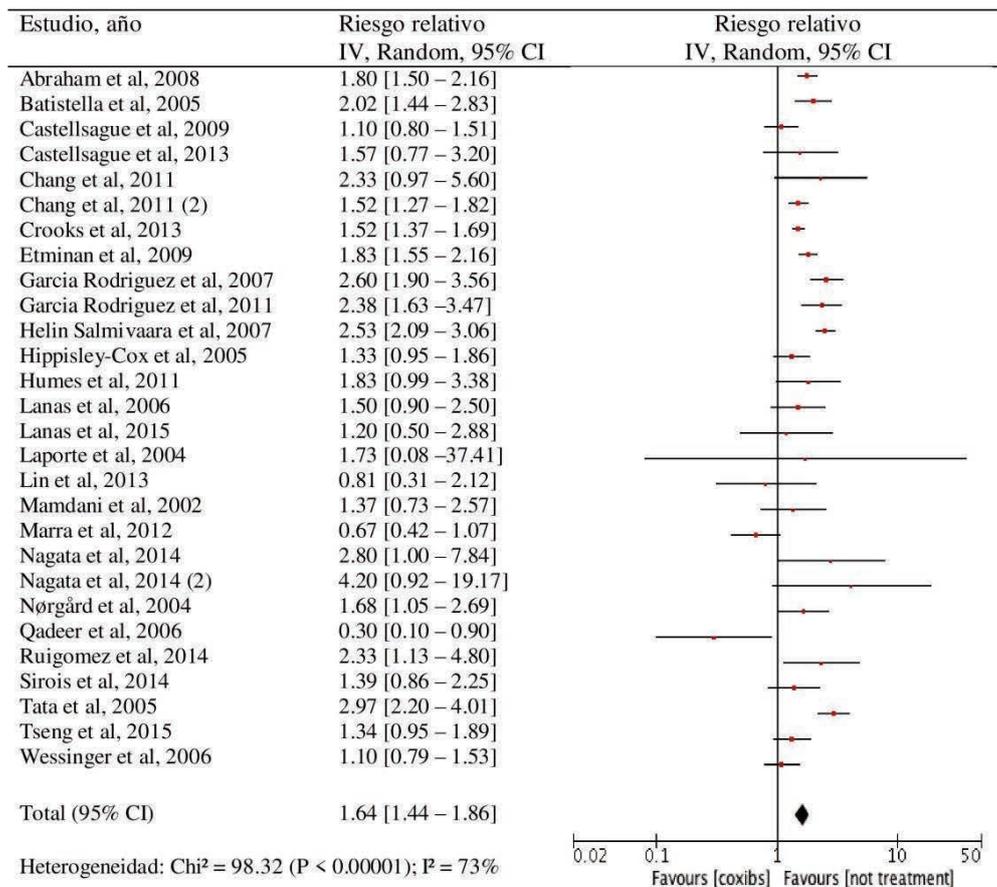


Figura 6. Forest plot y riesgo relativo (IC 95%) de los acontecimientos adversos gastrointestinales asociados al uso de coxibs versus no tratamiento.

lado, que los AINE como grupo farmacológico presentan un RCV aumentado versus no tratamiento antiinflamatorio [RR = 1.24 (1.18-1.29)] y, por otro lado, confirmarían el riesgo aumentado de AAG de los coxibs versus no tratamiento antiinflamatorio [RR 1.64 (95% CI 1.44-1.86)]. En cuanto al RCV, dicha asociación parece ser tan solo ligeramente superior en el caso de los coxibs [RR_{coxibs} = 1.24 (1.19-1.31) versus RRAINE clásicos = 1.18 (1.13-1.24)]. En el caso de los coxibs, el resultado coincide con el obtenido por la Coxib and traditional NSAIDs trialists' (CNT) Collaboration en 2013 (3) donde se observó un mayor riesgo de eventos cardiovasculares mayores [RR_{coxibs} = 1.37 (1.14-1.66)], y también con el obtenido por Kearney *et al.* (136) donde se mostró un riesgo elevado de eventos cardiovasculares serios [RR_{coxibs} = 1.42 (1.13-1.78)]. Sin embargo, en el caso de los AINE clásicos no hemos encontrado la misma concordancia de resultados en la literatura previa, ya que según el estudio de Salpeter *et al.* no habría un RCV estadísticamente significativo [RR = 1.3 (0.8-2.1)] (23). En cuanto al RGI resaltar que el riesgo de etoricoxib [RR 4.48 (95% CI 2.98-6.75)] duplica al de rofecoxib [RR 2.02 (95% CI 1.56-2.61)] y prácticamente triplica al de celecoxib [RR 1.62 (95% CI 1.46-1.78)]; si bien sólo 3 estudios aportan resultado de riesgo de forma individual para etoricoxib. El

resultado coincide con el obtenido por Castellsague *et al.* (135) donde se identificó un riesgo elevado de complicaciones del tracto gastrointestinal superior para celecoxib y rofecoxib. Sin embargo, es discrepante con el observado por Masso Gonzalez *et al.* (137), donde se mostró un riesgo de hemorragia del tracto gastrointestinal superior elevado para rofecoxib [RR 2.12 (95% CI 1.59-2.84)] pero no para celecoxib [RR 1.42 (95% CI 0.85-2.37)] ni para los coxibs como grupo farmacológico [RR 1.88 (95% CI 0.96-3.71)]. El escaso número de estudios incluidos (únicamente 6) podría ser la explicación de la diferencia encontrada.

Uno de los puntos a destacar de nuestros metaanálisis es el análisis de subgrupos realizado. Los análisis de subgrupos por dosis y RCV basal de los participantes muestran un RCV mayor en el caso de los coxibs que en los AINE clásicos (tabla 4). El efecto de la dosis ya fue observado para los coxibs en metaanálisis anteriores (138). Por su parte, también ha sido descrito en estudios anteriores un mayor riesgo de eventos cardiovasculares para celecoxib en pacientes con mayor RCV basal (18). Sin embargo, en nuestros resultados sorprende que incluso a dosis bajas y en pacientes con un RCV previo bajo-medio, el riesgo se mantiene estadísticamente significativo. En el análisis por fármaco individual elegimos analizar el RCV

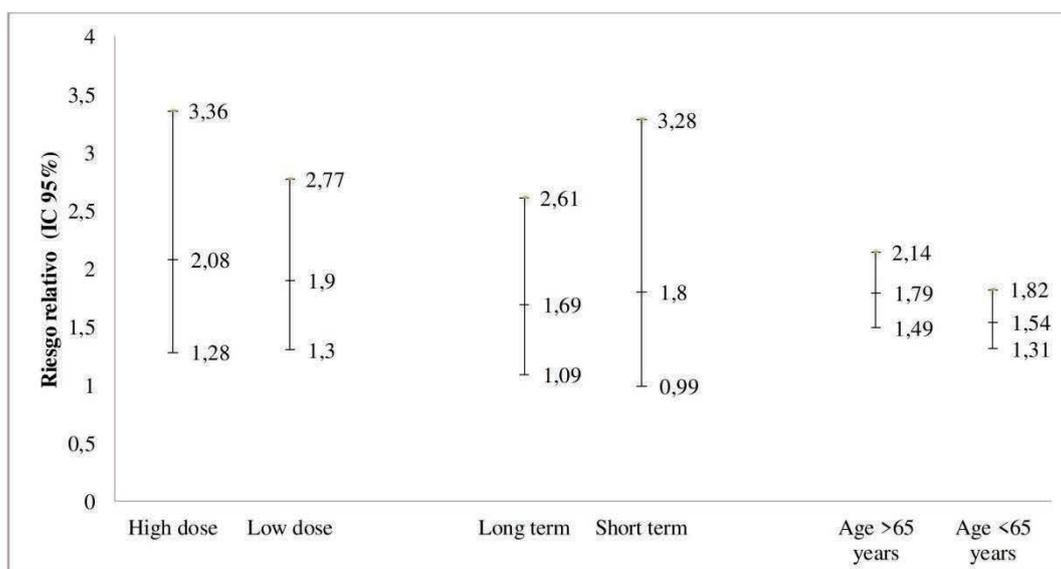


Figura 7. Riesgo de acontecimientos adversos gastrointestinales asociados al uso de coxibs como grupo farmacológico entre los subgrupos de dosis, duración del tratamiento y edad de los pacientes. Los resultados se muestran como riesgo relativo (IC 95%).

*Dosis de corte habitual: celecoxib, 200 mg; etoricoxib, 90 mg; rofecoxib, 25 mg.

**Short term: duración del tratamiento < 30 días. Long term: duración del tratamiento > 30 días.

de naproxeno dado que la mayor parte de resultados publicados en metaanálisis proponen a éste como el AINE con menor RCV (3, 20, 22, 23, 137). En nuestro caso, aunque es uno de los que presenta un menor RCV, éste es similar al de ibuprofeno y celecoxib. Valdecoxib es el único coxib que no mostró un RCV estadísticamente significativo [RR= 1.14 (0.89-1.46)] y, sin embargo, se encuentra retirado del mercado Europeo y Norteamericano por riesgo de eventos cardiovasculares como accidente cerebrovascular e infarto de miocardio, así como por riesgo de reacciones dermatológicas graves como el síndrome de Stevens Johnson (139). La escasez de estudios que incluyan a valdecoxib en el análisis (34, 45, 88, 89, 97, 98), puede haber sido la explicación de nuestros resultados discrepantes. En cuanto al RGI, el análisis del efecto de la medicación concomitante en el riesgo de AAG es uno de los puntos fuertes de nuestro estudio respecto a los publicados anteriormente. Hemos observado que el uso de protectores gástricos junto con los coxibs, inhibidores de la bomba de protones o antihistamínicos H2, redujo el riesgo de AAG [RR 0.99 (95% CI 0.57-1.73)]. Teniendo en cuenta el riesgo gastrointestinal identificado para los coxibs, esta asociación podría establecerse como estrategia para reducir la toxicidad gastrointestinal del tratamiento antiinflamatorio. Por otro lado, en relación a los pacientes en tratamiento concomitante con antiagregantes/anticoagulantes, se observó un riesgo de AAG mayor que en el análisis principal [RR 2.37 (95% CI 0.96-5.85)], con tendencia a la significación estadística. Es remarkable que el análisis de subgrupos realizado muestra un riesgo de AAG estadísticamente significativo incluso para los sujetos que reciben dosis bajas de coxibs o que tienen menos de 65 años; y con tendencia a la significación en sujetos en tratamiento menor de 30 días (figura 7). No se ha identi-

ficado ningún metaanálisis previo que muestre el efecto de la duración del tratamiento y la edad de los pacientes en el riesgo de AAG de los coxibs versus no tratamiento. Además, que nos conste, únicamente Castellsague *et al.* (136) en su metaanálisis muestran el efecto de la dosis para celecoxib y rofecoxib versus no tratamiento farmacológico, con diferente resultado. Si bien se observó un riesgo elevado para rofecoxib a dosis altas y bajas, no se identificó un aumento del riesgo para dosis altas de celecoxib.

Aunque no fueron incluidos en el metaanálisis sobre el RGI, nos pareció interesante analizar el riesgo de AAG de AINE no selectivos y aspirina a partir de los resultados de los estudios encontrados en la búsqueda. De esta forma, se obtendría un RR de referencia de fármacos con un riesgo ya conocido, obtenido del mismo tipo de poblaciones y analizados estadísticamente de forma similar con el que comparar el resultado de nuestro metaanálisis. En este caso, el RGI para AINE no selectivos fue de 2.54 [95% CI 2.22-2.91] y de 1.81 [95% CI 1.64-2.00] para aspirina. De la misma manera y para corroborar la coherencia del resultado obtenido en el metaanálisis, se obtuvo un valor de RR de los 9 estudios identificados en la búsqueda que comparaban el riesgo de AAG de coxibs versus AINE no selectivos. Se observó un menor riesgo para los coxibs [RR 0.63 (95% CI 0.44-0.89)] concordante con la diferencia de riesgos entre coxibs y AINE no selectivos identificada por separado.

Los metaanálisis realizados presentan varias limitaciones inherentes a los metaanálisis de estudios observacionales, entre ellas la calidad de los estudios incluidos y el posible riesgo exagerado mostrado por los estudios observacionales en comparación con los ensayos clínicos (140). Por otro lado, la calidad del metaanálisis

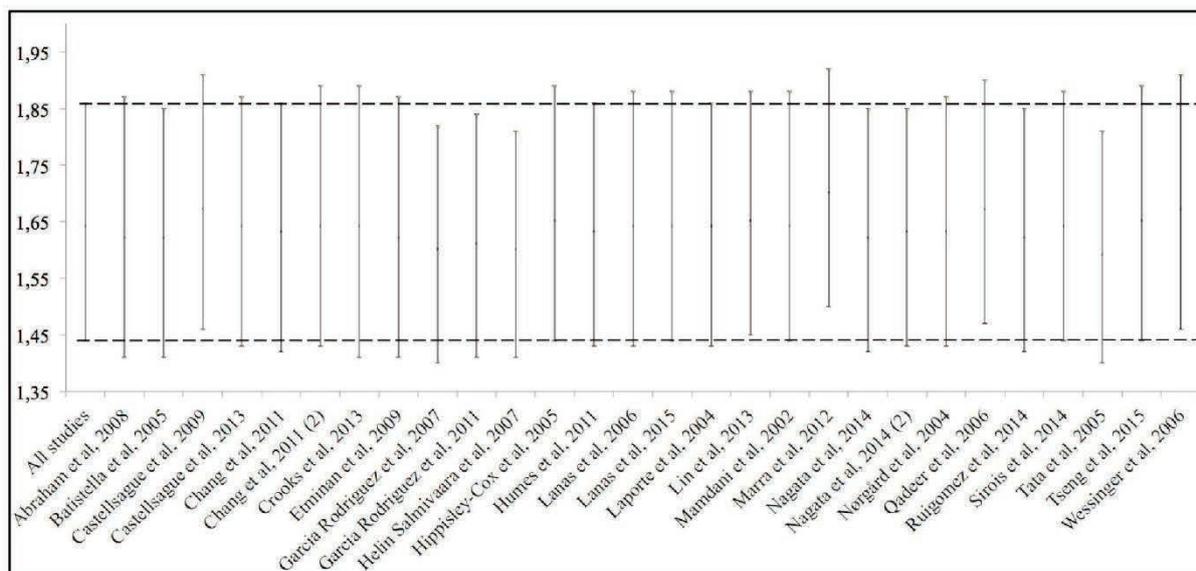


Figura 8. Análisis de sensibilidad. La primera línea muestra el riesgo relativo para todos los estudios. El resto de líneas muestran el riesgo relativo eliminando el estudio especificado.

depende de los datos extraídos de los estudios originales, de manera que podríamos haber introducido un potencial riesgo de sesgo en la extracción de la información. Hay que tener en cuenta que es posible que los pacientes con mayor comorbilidad (pacientes con mayor RCV basal y mayor número de factores de riesgo de AAG) sean los que reciben el tratamiento con coxibs, convirtiéndose el propio tratamiento en un factor de confusión. Sin embargo, confiamos en que los resultados no se vean afectados por esta circunstancia puesto que la mayor parte de los estudios incluidos muestran los resultados ajustados por

comorbilidad de los participantes. Además, el resultado del análisis de subgrupos según el RCV basal muestra un RCV elevado en todos los casos [RRbajo-medio = 1.09 (1.07-1.12); RRmedio-alto = 1.26 (1.20-1.32)] y la repetición del análisis sobre el RGI incluyendo únicamente los estudios que mostraban los resultados ajustados por las principales variables de confusión (edad, historia de eventos gastrointestinales, toma de fármacos gastroprotectores y tratamientos concomitantes con medicamentos gastrolesivos) dio resultados similares. Hay que considerar que, en el momento de realización de nuestro es-

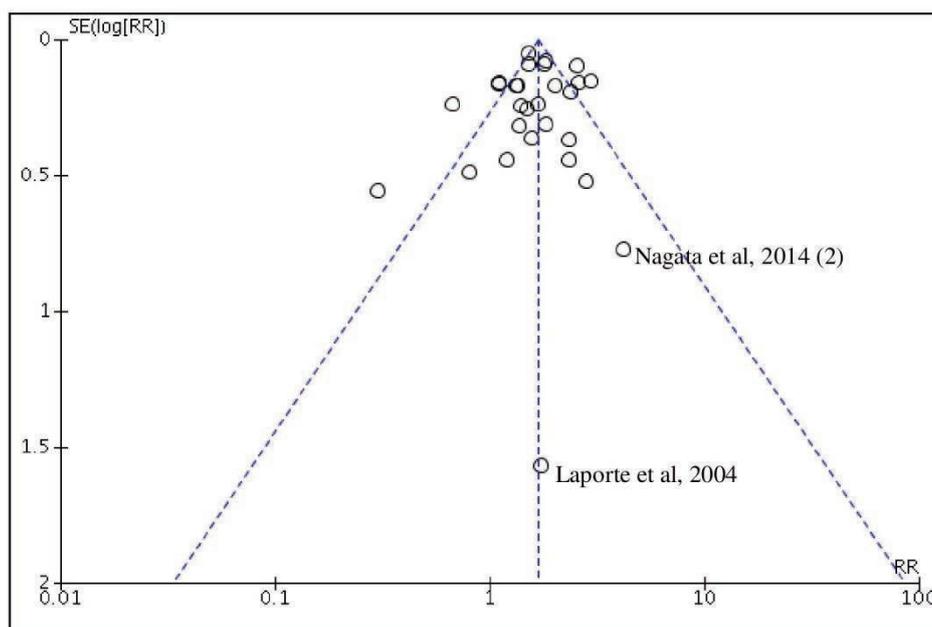


Figura 9. Diagrama de embudo del metaanálisis sobre el RGI



tudio, rofecoxib se encontraba retirado del mercado mundial y valdecoxib no se comercializaba en Europa ni Estados Unidos, ambos por motivos de inseguridad cardiovascular. Esta circunstancia podría haber influido con una sobreestimación del efecto en nuestros resultados. Para comprobarlo, el análisis se repitió utilizando únicamente los resultados individuales de celecoxib y etoricoxib, observándose una influencia de rofecoxib y valdecoxib pero manteniéndose un RCV estadísticamente significativo [RR=1.16 (1.08-1.24)].

La heterogeneidad entre los estudios incluidos es otra de las limitaciones habituales de los metaanálisis, habiendo resultado alta en el análisis principal del metaanálisis sobre el RCV (I² > 88%) y moderada (I²=73%) en el del RGI. Sin embargo, dada la concordancia entre los resultados obtenidos en el análisis principal y en los diferentes subgrupos, junto con la similitud de los resultados del modelo de efectos aleatorios versus el modelo de efectos fijos y el análisis de sensibilidad, la heterogeneidad encontrada podría estar relacionada con la diversidad clínica de los participantes de los estudios. El elevado número de estudios incluidos, el amplio número de principios activos estudiados y la diferente comorbilidad de los propios participantes podrían haber contribuido a la heterogeneidad encontrada en nuestro análisis. En este mismo sentido, hay que tener en cuenta la elevada potencia estadística de la prueba de X², capaz de detectar una pequeña heterogeneidad sin que esta sea clínicamente importante en aquellos metaanálisis que incluyen un gran número de estudios (28).

5. CONCLUSIONES

En cuanto al RCV, el uso de todos los AINE (a excepción de aspirina que no se incluyó en nuestro estudio) podría elevar de forma similar y estadísticamente significativa el RCV. A dosis bajas y en pacientes con RCV previo bajo-medio, el RCV resultado de la exposición a los AINE continua siendo estadísticamente significativo.

En cuanto al RGI, el uso de coxibs en la práctica clínica habitual se relacionaría con un incremento del riesgo de AAG estadísticamente significativo, aunque inferior que el de AINE clásicos. El riesgo de AAG sería elevado incluso a dosis bajas y en sujetos con edad < 65 años. El RGI de los coxibs podría ser menor si se utilizan junto con un tratamiento gastroprotector. Por otro lado, la administración concomitante de fármacos antiagregantes y/o anticoagulantes podría aumentar el riesgo gastrointestinal. El riesgo para etoricoxib podría ser superior que para celecoxib y rofecoxib.

Conflicto de intereses

Los autores del estudio afirman que no tienen ningún tipo de conflicto de interés.

Lista de abreviaturas

AAG: acontecimiento adverso gastrointestinal
 AINE: antiinflamatorio no esteroideo
 COXIB: inhibidor selectivo de ciclooxigenasa 2
 EC: enfermedad coronaria ECV: eventos cardiovasculares EP: embolismo pulmonar
 ETE: evento tromboembólico
 FA: fibrilación auricular
 GI: gastrointestinal
 IAM: infarto agudo de miocardio
 IC: insuficiencia cardiaca
 IC 95%: intervalo de confianza del 95% N: número de pacientes
 RCV: riesgo cardiovascular RGI: riesgo gastrointestinal RR: riesgo relativo
 SCA: síndrome coronario agudo TEV: tromboembolismo venoso
 TVP: trombosis venosa profunda

6. REFERENCIAS

1. Intercontinental Medical Statistics Health. Top 20 global therapy areas 2015 [Internet]. Disponible en: <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/global-medicines-use-in-2020>. [Accedido el 16 Jul 2021].
2. World Health Organization. World report on Ageing And Health. Disponible en: www.who.int/. [Accedido el 16 Jul 2021]
3. Bhalra N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382(9894):769–79.
4. Mallen SR, Essex MN, Zhang R. Gastrointestinal tolerability of NSAIDs in elderly patients: a pooled analysis of 21 randomized clinical trials with celecoxib and nonselective NSAIDs. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(7):1359–66.
5. Laine L, Curtis SP, Cryer B, Kaur A, Cannon CP. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2007;369(9560):465–73.
6. Kristiansen IS, Kvien TK. Cost-effectiveness of replacing NSAIDs with coxibs: diclofenac and celecoxib in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2002;2(3):229-41.
7. Latimer N, Lord J, Grant RL, O'Mahony R, Dickson J, Conaghan PG, et al. Cost effectiveness of COX 2 selective inhibitors and traditional NSAIDs alone or in combination with a proton pump inhibitor for people with osteoarthritis. *BMJ*. 2009;339:b2538.
8. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis



- B, *et al.*. Comparison of Upper Gastrointestinal Toxicity of Rofecoxib and Naproxen in Patients with Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2000;343(21):1520–8.
9. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, *et al.*. Gastrointestinal Toxicity With Celecoxib vs Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis The CLASS Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2000;284(10):1247–55.
 10. Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ehsam E, *et al.* Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: Randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364(9435):665–74.
 11. Jarupongprapa S, Ussavasodhi P, Katchamart W. Comparison of gastrointestinal adverse effects between cyclooxygenase-2 inhibitors and non-selective, non-steroidal anti-inflammatory drugs plus proton pump inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol.* 2013;48(7):830–8.
 12. Watson D, Yu Q, Bolognese J, Reicin A, Simon T. The upper gastrointestinal safety of rofecoxib vs. NSAIDs: an updated combined analysis. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(10):1539–48.
 13. Ramey DR, Watson DJ, Yu C, Bolognese JA, Curtis SP, Reicin AS. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(5):715–22.
 14. Wang X, Tian HJ, Yang HK, Wanyan P, Peng YJ. Meta-analysis: Cyclooxygenase-2 inhibitors are no better than nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs with proton pump inhibitors in regard to gastrointestinal adverse events in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23(10):876–80.
 15. Zeng C, Wei J, Li H, Yang T, Gao SG, Li YS, *et al.*. Comparison between 200mg QD and 100mg BID oral celecoxib in the treatment of knee or hip osteoarthritis. *Sci Rep.* 2015;5(January):1–13.
 16. Singh G, Wu O, Langhorne P, Madhok R. Risk of acute myocardial infarction with nonselective non-steroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(2):R153.
 17. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, *et al.* Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention Trial. *N Engl J Med.* 2005;352(11):1092–102.
 18. Solomon SD, Wittes J, Finn P V., Fowler R, Viner J, Bertagnoli MM, *et al.* Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: The cross trial safety analysis. *Circulation.* 2008;117(16):2104–13.
 19. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, *et al.* Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ.* 2011;342(1):c7086.
 20. De Vecchis R, Baldi C, Di Biase G, Ariano C, Cioppa C, Giasi A, *et al.* Cardiovascular risk associated with celecoxib or etoricoxib: a meta-analysis of randomized controlled trials which adopted comparison with placebo or naproxen. *Minerva Cardioangiol.* 2014;62:437–8.
 21. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular Risk and Inhibition of Cyclooxygenase. *JAMA.* 2006;296(13):1633.
 22. Salpeter SR, Gregor P, Ormiston TM, Whitlock R, Raina P, Thabane L, *et al.* Meta-Analysis: Cardiovascular Events Associated with Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Am J Med.* 2006;119(7):552–9.
 23. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: Systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med.* 2011;8(9):e1001098.
 24. European Medicines Agency. European Medicines Agency - News and Events - PRAC recommends updating advice on use of high-dose ibuprofen [Internet]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/04/news_detail_002306.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1. [Accedido el 16 Jul 2021].
 25. Sondergaard KB, Weeke P, Wissenberg M, Schjerning Olsen A-M, Fosbol EL, Lippert FK, *et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drug use is associated with increased risk of out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide case–time–control study. *Eur Hear J - Cardiovasc Pharmacother.* 2017;3:100-7.
 26. Wells G, Shea B, O'Connell D, Robertson J, Peterson J, Welch V, *et al.* The Newcastle- Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomized Studies in Meta- Analysis [Internet]. Disponible en: http://www.evidencebasedpublichealth.de/download/Newcastle_Ottawa_Scale_Pope_Bruce_p.d.f. [Accedido el 16 Jul 2021].
 27. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials.* 1986;7(3):177–88.
 28. Higgins JPT, Green S. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. *Cochrane.* 2011; (March):1–639 [Internet]. Disponible en: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/manual_cochrane_510_web.pdf. [Accesed 16 Jul 2021].
 29. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003;327(7414):557-60.
 30. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997;315(7109):629-34.
 31. Varas-Lorenzo C, Castellsague J, Stang MR, Perez-Gutthann S,



- Aguado J, García Rodríguez LA. The use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and the risk of acute myocardial infarction in Saskatchewan, Canada. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18:1016–25.
32. Abraham NS, EL-Serag HB, Hartman C, Richardson P, Deswal A. Cyclooxygenase-2 cerebrovascular accident. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(8):913–24.
 33. Abraham NS, Castillo DL, Hartman C. National mortality following upper gastrointestinal or cardiovascular events in older veterans with recent nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(1):97–106.
 34. Andersohn F, Suissa S, Garbe E. Use of first- and second-generation cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of acute myocardial infarction. *Circulation.* 2006;113(16):1950–7.
 35. Andersohn F, Schade R, Suissa S, Garbe E. Cyclooxygenase-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of ischemic stroke: A nested case-control study. *Stroke.* 2006;37(7):1725–30.
 36. Bäck M, Yin L, Ingelsson E. Cyclooxygenase-2 inhibitors and cardiovascular risk in a nation-wide cohort study after the withdrawal of rofecoxib. *Eur Heart J.* 2012;33(15):1928–33.
 37. Barthélémy O, Limbourg T, Collet JP, Beygui F, Silvain J, Bellemain-Appaix A, *et al.* Impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on cardiovascular outcomes in patients with stable atherothrombosis or multiple risk factors. *Int J Cardiol.* 2013;163(3):266–71.
 38. Hippisley-cox J, Coupland C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ.* 2005;330(7504):1336.
 39. Battelli D, Riccardi A, Piscaglia A., Stefanelli ML, Mussoni L, Zani A, *et al.* Analgesic, antiulcer, antithrombotic drugs and organ damage: a population-based case-control study. *MInerva MEd.* 2015;106(6):323–31.
 40. Bavry AA, Thomas F, Allison M, Johnson KC, Howard B V., Hlatky M, *et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular outcomes in women: Results from the women's health initiative. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2014;7(4):603–10.
 41. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of hospitalization for congestive heart failure in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2005;44(5):677–80.
 42. Biere-Rafi S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of pulmonary embolism. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20:635–42.
 43. Brophy JM, Levesque LE, Zhang B. The coronary risk of cyclo-oxygenase-2 inhibitors in patients with a previous myocardial infarction. *Heart.* 2005;93(2):189–94.
 44. Bueno H, Bardají A, Patrignani P, Martín-Merino E, García-Rodríguez LA. Use of Non- Steroidal Antiinflammatory Drugs and Type-Specific Risk of Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol.* 2010;105(8):1102–6. Among chronic opioid and cyclooxygenase-2 users compared with a general population cohort. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20:754–62.
 46. Caughey GE, Roughead EE, Pratt N, Killer G, Gilbert AL. Stroke risk and NSAIDs: An australian population-based study. *Med J Aust.* 2011;195(9):525–9.
 47. Chan AT, Manson JE, Albert CM, Chae CU, Rexrode KM, Curhan GC, *et al.* Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation.* 2006;113(12):1578–87.
 48. Chang CH, Shau WY, Kuo CW, Chen ST, Lai MS. Increased risk of stroke associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A nationwide case-crossover study. *Stroke.* 2010;41(9):1884–90.
 49. Chao T-F, Liu C-J, Chen S-J, Wang K-L, Lin Y-J, Chang S-L, *et al.* The association between the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and atrial fibrillation: A nationwide case-control study. *Int J Cardiol.* 2013;168(1):312–6.
 50. Choi NK, Park BJ, Jeong SW, Yu KH, Yoon BW. Nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hemorrhagic stroke risk: The acute brain bleeding analysis study. *Stroke.* 2008;39(3):845–9.
 51. Cunnington M, Webb D, Qizilbash N, MRCP, DPhil, Blum D, *et al.* Risk of ischaemic cardiovascular events from selective cyclooxygenase-2 inhibitors in osteoarthritis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17:601–8.
 52. de Abajo FJ, Gil MJ, García Poza P, Bryant V, Oliva B, Timoner J, *et al.* Risk of nonfatal acute myocardial infarction associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs, non-narcotic analgesics and other drugs used in osteoarthritis: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23:1128–38.
 53. De Vries F, Setakis E, Van Staa TP. Concomitant use of ibuprofen and paracetamol and the risk of major clinical safety outcomes. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70(3):429–38.
 54. Feenstra J, Heerdink ER, Grobbee DE, Stricker BHC. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with first occurrence of heart failure and with relapsing heart failure: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med.* 2002;162(3):265–70.
 55. Fischer LM, Schlienger RG, Matter CM, Jick H, Meier CR. Current use of nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Pharmacotherapy.* 2005;25(4):503–10.
 56. Fosbøl EL, Folke F, Jacobsen S, Rasmussen JN, Sørensen R, Schramm TK, *et al.* Cause-specific cardiovascular risk associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs among healthy individuals.



- Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2010;3(4):395–405.
57. García Rodríguez LA, Tacconelli S, Patrignani P. Role of Dose Potency in the Prediction of Risk of Myocardial Infarction Associated With Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in the General Population. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(20):1628–36.
 58. García-Poza P, de Abajo FJ, Gil MJ, Chacón A, Bryant V, García-Rodríguez LA. Risk of ischemic stroke associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol: A population-based case-control study. *J Thromb Haemost*. 2015;13(5):708–18.
 59. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, Schramm TK, Hansen ML, Fosbol EL, *et al.* Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Arch Intern Med*. 2009;169(2):141–9.
 60. Goodson NJ, Brookhart AM, Symmons DPM, Silman AJ, Solomon DH. Non-steroidal anti-inflammatory drug use does not appear to be associated with increased cardiovascular mortality in patients with inflammatory polyarthritis: results from a primary care based inception cohort of patients. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(3):367–72.
 61. Graham D, Campen D, Hui R, Spence M, Cheetham C, Levy G, *et al.* Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet*. 2005;365(9458):475–81.
 62. Grimaldi-Bensouda L, Rossignol M, Danchin N, Steg PG, Bessede G, Ovize M, *et al.* Risk of ST versus non-ST elevation myocardial infarction associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Heart*. 2011;97(22):1834–40.
 63. Haag MDM, Bos MJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB, Stricker BHC. Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of stroke. *Arch Intern Med*. 2008;168(11):1219–24.
 64. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R, Grönroos JM, Klaukka T, Idänpään-Heikkilä JE, *et al.* NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: A nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J*. 2006;27(14):1657–63.
 65. Huerta C, Varas-Lorenzo C, Castellsague J, Garcia Rodriguez LA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of first hospital admission for heart failure in the general population. *Heart*. 2006;92(11):1610–5.
 66. Johnsen SP. Risk of Hospitalization for Myocardial Infarction Among Users of Rofecoxib, Celecoxib, and Other NSAIDs. *Arch Intern Med*. 2005;165(9):978.
 67. Kim J, Lee J, Shin CM, Lee DH, Park B-J. Risk of gastrointestinal bleeding and Res Care. 2015;3(1):e000133.
 68. Kimmel SE, Berlin JA, Reilly M, Jaskowiak J, Kishel L, Chittams J, *et al.* Exposed to rofecoxib and celecoxib have different odds of non-fatal myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2005;142(3):157–64.
 69. Kohli P, Steg PG, Cannon CP, Smith SC, Eagle KA, Ohman EM, *et al.* NSAID use and association with cardiovascular outcomes in outpatients with stable atherothrombotic disease. *Am J Med*. 2014;127(1).
 70. Krijthe BP, Heeringa J, Hofman A, Franco OH, Stricker BH. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of atrial fibrillation: a population-based follow-up study. *BMJ Open*. 2014;4(4):e004059.
 71. Lamberts M, Lip GYH, Hansen ML, Lindhardsen J, Olesen JB, Rauns J, *et al.* Relation of nonsteroidal anti-inflammatory drugs to serious bleeding and thromboembolism risk in patients with atrial fibrillation receiving antithrombotic therapy: A nationwide cohort study. *Ann Intern Med*. 2014;161(10):690–8.
 72. Lapi F, Piccinni C, Simonetti M, Levi M, Lora Aprile P, Cricelli I, *et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cerebrovascular events in patients with osteoarthritis: a nested case-control study. *Intern Emerg Med*. 2016;11(1):49–59.
 73. Laredo L, Rodríguez Á, Vargas E, Moreno A, Cruz A, Dios García J De. Asociación entre consumo de antiinflamatorios no esteroideos e insuficiencia cardíaca congestiva. *Med Clin (Barc)*. 2003;120(17):658–60.
 74. Lee TA, Bartle B, Weiss KB. Impact of NSAIDs on Mortality and the Effect of Preexisting Coronary Artery Disease in US Veterans. *Am J Med*. 2007;120(1):9–16.
 75. Levesque LE, Brophy JM, Zhang B. The risk for myocardial infarction with cyclooxygenase-2 inhibitors: a population study of elderly adults. *Ann Intern Med*. 2005;142(7):481–9.
 76. Lindhardsen J, Gislason GH, Jacobsen S, Ahlehoff O, Olsen A-MS, Ole Rintek Madsen, *et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1515–21.
 77. Liu SS, Bae JJ, Bieltz M, Ma Y, Memtsoudis S. Association of Perioperative Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs With Postoperative Myocardial Infarction After Total Joint Replacement. *Reg Anesth Pain Med*. 2012;37(1):45–50.
 78. Mamdani M, Rochon P, Juurlink DN, Anderson GM, Kopp A, Naglie G, *et al.* Effect of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and naproxen on short-term risk of acute myocardial infarction in the elderly. *Arch Intern Med*. 2003;163(4):481–6. Inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet*. 2004;363(9423):1751–6.
 80. Mangoni AA, Woodman RJ, Gaganis P, Gilbert AL, Knights KM. Use



- of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of incident myocardial infarction and heart failure, and all-cause mortality in the Australian veteran community. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;69(6):689–700.
81. Mangoni AA, Woodman RJ, Gilbert AL, Knights KM. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of ischemic and hemorrhagic stroke in the Australian veteran community. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19:490–8.
 82. McGettigan P, Han P, Jones L, Whitaker D, Henry D. Selective COX-2 inhibitors, NSAIDs and congestive heart failure: Differences between new and recurrent cases. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65(6):927–34.
 83. Olsen AMS, Fosbøl EL, Lindhardsen J, Folke F, Charlot M, Selmer C, *et al.* Long-term cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug use according to time passed after first-time myocardial infarction: A nationwide cohort study. *Circulation.* 2012;126(16):1955–63.
 84. Schjerning Olsen A-M, Gislason GH, McGettigan P, Fosbøl E, Sørensen R, Hansen ML, *et al.* Association of NSAID Use With Risk of Bleeding and Cardiovascular Events in Patients Receiving Antithrombotic Therapy After Myocardial Infarction. *JAMA.* 2015;313(8):805.
 85. Patel TN, Goldberg KC. Use of aspirin and ibuprofen compared with aspirin alone and the risk of myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2004;164(8):852–6.
 86. Ray WA, Stein CM, Daugherty JR, Hall K, Arbogast PG, Griffin MR. COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet.* 2002;360(9326):1071–3.
 87. Ray WA, Varas-Lorenzo C, Chung CP, Castellsague J, Murray KT, Stein CM, *et al.* Cardiovascular Risks of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Patients After Hospitalization for Serious Coronary Heart Disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2009;2(3):155–63.
 88. Roumie CL, Mitchel EF, Kaltenbach L, Arbogast PG, Gideon P, Griffin MR. Nonaspirin NSAIDs, cyclooxygenase 2 inhibitors, and the risk for stroke. *Stroke.* 2008;39(7):2037–45.
 89. Roumie CL, Choma NN, Kaltenbach L, Mitchel EF, Arbogast PG, Griffin MR. Non-aspirin NSAIDs, cyclooxygenase-2 inhibitors and risk for cardiovascular events—stroke, acute myocardial infarction, and death from coronary heart disease. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18:1053–63.
 90. Serrano JLS, Burillo JMT, Arias AA, Carreras MIM, Gámez JCV. Cardiovascular Risk Associated with the Use of non Steroidal Anti-inflammatory Drugs. *Rev Esp Salud Publica.* 2015;89(6):607–13.
 91. Serrano JLS, Burillo JMT, Arias AA, Ferrer EZ, Lluch MTG, Gámez JCV. Cardiovascular risk associated with the use of non steroidal anti-inflammatory drugs, cases and controls study in a health care area in Spain. *Int J Pharmacol.* 2016;12(6):612–6.
 92. Schmidt M, Pedersen L, Maeng M, Lassen JF, Lash TL, Nielsen TT, *et al.* Nonsteroidal antiinflammatory drug use and cardiovascular risks after coronary stent implantation. *Pharmacotherapy.* 2011;31(5):458–68.
 93. Schmidt M, Christiansen CF, Mehnert F, Rothman KJ, Sorensen HT. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation or flutter: population based case-control study. *BMJ.* 2011;343:d3450.
 94. Schmidt M, Christiansen CF, Horváth-Puhó E, Glynn RJ, Rothman KJ, Sørensen HT. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2011;9(7):1326–33.
 95. Schmidt M, Hováth-Puhó E, Christiansen CF, Petersen KL, Bøtker HE, Sørensen HT. Preadmission use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and 30-day stroke mortality. *Neurology.* 2014;83(22):2013–22.
 96. Shin J-Y, Park M-J, Lee SH, Choi S-H, Kim M-H, Choi N-K, *et al.* Risk of intracranial haemorrhage in antidepressant users with concurrent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: nationwide propensity score matched study. *BMJ.* 2015;351:h3517.
 97. Solomon DH, Avorn J, Stürmer T, Glynn RJ, Mogun H, Schneeweiss S. Cardiovascular outcomes in new users of coxibs and nonsteroidal antiinflammatory drugs: High-risk subgroups and time course of risk. *Arthritis Rheum.* 2006;54(5):1378–89.
 98. Solomon DH, Glynn RJ, Rothman KJ, Schneeweiss S, Setoguchi S, Mogun H, *et al.* Subgroup analyses to determine cardiovascular risk associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs and coxibs in specific patient groups. *Arthritis Care Res.* 2008;59(8):1097–104.
 99. Spalding WM, Reeves MJ, Whelton A. Thromboembolic cardiovascular risk among arthritis patients using cyclooxygenase-2-selective inhibitor or nonselective cyclooxygenase inhibitor nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Ther.* 2007;14(1):3–12.
 100. Suissa S, Bernatsky S, Hudson M. Antirheumatic drug use and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum.* 2006;55(4):531–6. Diseases: A nationwide case-control study. *PLoS One.* 2015;10(5):1–13.
 101. Van der Linden MW, van der Bij S, Welsing P, Kuipers EJ, Herings RMC. The balance between severe cardiovascular and gastrointestinal events among users of selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(5):668–73.
 102. Van Staa TP, Rietbrock S, Setakis E, Leufkens HGM. Does the varied use of NSAIDs explain the differences in the risk of myocardial infarction? *J Intern Med.* 2008;264(5):481–92.
 103. Wade KC, Ellenberg JH, Ph D, Grosser T, Colleen M, Kimmel SE, *et al.* Exogenous estrogen does not attenuate the association between



- rofecoxib and myocardial infarction in perimenopausal women. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011;57(2):194–200.
105. Wernli KJ, Hampton JM, Trentham-Dietz A, Newcomb PA. Use of antidepressants and NSAIDs in relation to mortality in long-term breast cancer survivors. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(2):131–7.
106. Wu L-C, Leong P-Y, Yeo K-J, Li T-Y, Wang Y-H, Chiou J-Y, et al. Celecoxib and sulfasalazine had negative association with coronary artery diseases in patients with ankylosing spondylitis: A nation-wide, population-based case-control study. *Medicine*. 2016;95(36):e4792.
107. Chang C-H, Lin J-W, Chen H-C, Kuo C-W, Shau W-Y, Lai M-S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of lower gastrointestinal adverse events: a nationwide study in Taiwan. *Gut*. 2011;60(10):1372–8.
108. Abraham NS, Hartman C, Castillo D, Richardson P, Smalley W. Effectiveness of national provider prescription of PPI gastroprotection among elderly NSAID users. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(2):323–32.
109. Chang C-H, Chen H-C, Lin J-W, Kuo C-W, Shau W-Y, Lai M-S. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal adverse events associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a nationwide case-crossover study in Taiwan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20:763–71.
110. Castellsague J, Pisa F, Rosolen V, Drigo D, Riera-Guardia N, Gianregio M, et al. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22:365–75.
111. Castellsague J, Holick CN, Hoffman CC, Gimeno V, Stang MR, Perez-Gutthann S. Risk of upper gastrointestinal complications associated with cyclooxygenase-2 selective and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmacotherapy*. 2009;29(12):1397–407.
112. Battistella M, Mamdani M, Juurlink DN, Rabeneck L, Laupacis A. Risk of Upper 2 Inhibitors. *Arch Intern Med*. 2005;165:189–92.
113. Crooks CJ, West J, Card TR. Comorbidities affect risk of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1384–93.
114. Etminan M, Lévesque L, Fitzgerald JM, Brophy JM. Risk of upper gastrointestinal bleeding with oral bisphosphonates and non-steroidal anti-inflammatory drugs: A case-control study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(11):1188–92.
115. García Rodríguez LA, Barreales Tolosa L. Risk of Upper Gastrointestinal Complications Among Users of Traditional NSAIDs and COXIBs in the General Population. *Gastroenterology*. 2007;132(2):498–506.
116. García Rodríguez LA, Lin KJ, Hernández-Díaz S, Johansson S. Risk of upper gastrointestinal bleeding with low-dose acetylsalicylic acid alone and in combination with clopidogrel and other medications. *Circulation*. 2011;123(10):1108–15.
117. Helin-Salmivaara A, Saarelainen S, Grönroos JM, Vesalainen R, Klaukka T, Huupponen R. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: A case-control study in a general population. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42:923–32.
118. Hippisley-cox J, Coupland C, Logan R. Risk of adverse gastrointestinal outcomes in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ*. 2005;331:1310–6.
119. Humes DJ, Fleming KM, Spiller RC, West J. Concurrent drug use and the risk of perforated colonic diverticular disease: A population-based case-control study. *Gut*. 2011;60(2):219–24.
120. Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, González-Pérez A, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut*. 2006;55(12):1731–8.
121. Lanas A, Carrera-Lasfuentes P, Arguedas Y, García S, Bujanda L, Calvet X, et al. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(5):906–12.
122. Laporte J, Ibañez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper Gastrointestinal Bleeding Associated with the Use of NSAIDs. *Drug Saf*. 2004;27(6):411–20.
123. Lin CC, Hu HY, Luo JC, Peng YL, Hou MC, Lin HC, et al. Risk factors of gastrointestinal bleeding in clopidogrel users: A nationwide population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(9):1119–28. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Bmj*. 2002;325(September):624–30.
125. Marra CA, Lynd LD, Colley L, Harvard SS, Lacaille D, Schwenger E, et al. Risk of gastrointestinal events in patients with rheumatoid arthritis after withdrawal of rofecoxib. *J Rheumatol*. 2012;39(5):910–5.
126. Nagata N, Niikura R, Aoki T, Shimbo T, Kishida Y, Sekine K, et al. Lower GI bleeding risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antiplatelet drug use alone and the effect of combined therapy. *Gastrointest Endosc*. 2014;80(6):1124–31.
127. Nagata N, Niikura R, Aoki T, Shimbo T, Kishida Y, Sekine K, et al. Colonic diverticular hemorrhage associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, low-dose aspirin, antiplatelet drugs, and dual therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(10):1786–93.
128. Norgard B, Pedersen L, Johnsen SP, Tarone RE, McLaughlin JK, Friis



- S, *et al.*. COX-2- selective inhibitors and the risk of upper gastrointestinal bleeding in high-risk patients with previous gastrointestinal diseases: a population-based case-control study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19(7):817–25.
129. Qadeer MA, Richter JE, Brotman DJ. Hospital-acquired gastrointestinal bleeding outside the critical care unit: risk factors, role of acid suppression, and endoscopy findings. *J Hosp Med.* 2006;1(1):13–20.
 130. Ruigomez A, Johansson S, Nagy P, Martin-Perez M, Garcia Rodriguez LA. Risk of uncomplicated peptic ulcer disease in a cohort of new users of low-dose acetylsalicylic acid for secondary prevention of cardiovascular events. *Bmc Gastroenterol.* 2014;14:1–10.
 131. Sirois C, Moisan J, Poirier P, Grégoire J-P. Myocardial infarction and gastro-intestinal bleeding risks associated with aspirin use among elderly individuals with type 2 diabetes. *Ann Med.* 2014;46(5):335–40.
 132. Tata LJ, Fortun PJ, Hubbard RB, Smeeth L, Hawkey CJ, Smith CJP, *et al.*. Does concurrent prescription of selective serotonin reuptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs substantially increase the risk of upper gastrointestinal bleeding? *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(3):175–81.
 133. Tseng CL, Chen YT, Huang CJ, Luo JC, Peng YL, Huang DF, *et al.*. Short-term use of glucocorticoids and risk of peptic ulcer bleeding: A nationwide population-based case- crossover study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(5):599–606.
 134. Wessinger S, Kaplan M, Choi L, Williams M, Lau C, Sharp L, *et al.*. Increased use of selective serotonin reuptake inhibitors in patients admitted with gastrointestinal haemorrhage: A multicentre retrospective analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(7):937–44.
 135. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fournier-Reglat A, Nicotra F, *et al.* Individual NSAIDs and Upper Gastrointestinal Complications. *Drug Saf.* 2012;35(12):1127–46.
 136. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo- oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2006;332:1302.
 137. Massó González EL, Patrignani P, Tacconelli S, García Rodríguez LA. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum.* 2010;62(6):1592–601.
 138. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, Castellsague J, Pariente A, Scotti L, *et al.* Stroke risk and NSAIDs: a systematic review of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20:1225–36.
 139. U.S. Food and Drug Administration. Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers - Information for Healthcare Professionals: Valdecoxib (marketed as Bextra). Center for Drug Evaluation and Research [Internet]. Disponible en: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170112170800/http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm150752.htm>. [Accedido el 16 Jul 2021]
 140. Colditz GA, Miller JN, Mosteller F. How study design affects outcomes in comparisons of therapy. I: Medical. *Stat Med.* 1989;8(4):441–54.

Si desea citar nuestro artículo:

Análisis y evaluación del riesgo cardiovascular y gastrointestinal de los antiinflamatorios no esteroideos inhibidores selectivos y no selectivos de ciclooxigenasa

Antonio Margo

An. Real Acad Farm [Internet].

An. Real Acad. Farm.Vol. 88. nº 1 (2022) · pp 85-103

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2022.88.01.05>



MATERIAL COMPLEMENTARIO

TABLAS 2 - 6

Tabla 2. Características de los estudios incluidos en el metaanálisis sobre el RCV

| Autor, año publicación | Fuente de datos | Población de estudio | Tipo estudio y periodo | Resultado evaluado | Fármaco estudiado | Escala Newcastle-Ottawa |
|-------------------------------|---|---|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| Abrahan NS, 2007 | Instalaciones sanitarias para veteranos, EEUU | N= 384.322, hombres y mujeres, >65 años RCV medio-alto | Cohorte, 2000-2002 | IAM, ictus | AINE clásicos, Coxibs | 7* |
| Abrahan NS, 2008 | Instalaciones sanitarias para veteranos, EEUU | N= 474.495, hombres y mujeres, >65 años RCV medio-alto | Cohorte, 2000-2002 | Muerte por IAM o ictus | AINE clásicos, Coxibs | 4* |
| Andersohn F, 2006 | GPRD, Reino Unido | N= 14.953, hombres y mujeres, >40 años RCV medio-alto | Caso-control anidado, 2000-2004 | Ictus | AINE clásicos, Coxibs | 7* |
| Andersohn F (2), 2006 | GPRD, Reino Unido | N= 17.561, hombres y mujeres, >40 años RCV medio-alto | Caso-control anidado, 2000-2004 | IAM | AINE clásicos, Coxibs | 7* |
| Bäck M, 2012 | Bases de datos sanitarias, Suecia | N= 7.362.162, hombres y mujeres, >18 años No estimable | Cohorte, 2005-2008 | FA, IAM, IC, ictus isquémico | Coxibs | 8* |
| Barthelemy O, 2013 | Registro sanitario continuo para la reducción de la aterotrombosis Europa | N= 9.295, hombres y mujeres, >45 años RCV medio-alto | Cohorte, 2003-2004 | Ictus, ECV/Ictus | AINE clásicos, Coxibs | 7* |
| Battelli D, 2015 | Bases de datos sanitarias, República de San Marino | N= 33.227, hombres y mujeres, >18 años No estimable | Caso-control, Ene-Dic 2013 | ECV, IC | AINE clásicos, Coxibs | 4* |
| Bavry AA, 2014 | Estudio Women's Health Initiative, EEUU | N= 160.801, mujeres, 50-79 años RCV bajo-medio | Cohorte, 1993-2010 | IAM, IC, ictus, muerte por ECV | AINE clásicos, Coxibs | 6* |
| Bernatsky S, 2005 | Base de datos Medicare, EEUU | N= 1.958, hombres y mujeres, >18 años RCV medio-alto | Caso-control anidado, 2003-2009 | IC | AINE clásicos, Coxibs | 4* |
| Biere-Rafí S, 2011 | Base de datos sanitaria PHARMO, Países Bajos | N= 21.235, hombres y mujeres, >18 años RCV medio-alto | Caso-control, 1990-2006 | EP | AINE clásicos, Coxibs | 8* |
| Brophy JM, 2006 | Base de datos de seguros sanitarios, Quebec (Canadá) | N= 71.879, hombres y mujeres, >66 años RCV medio-alto | Caso-control, 1999-2002 | IAM | AINE clásicos, Coxibs | 6* |

| Tabla 2. Continuación | | | | | | |
|-----------------------|--|---|---------------------------------------|--|--------------------------|----|
| Bueno H, 2010 | Red de bases de datos hospitalarias, España | N= 5.908, hombres y mujeres, 40-85 años RCV medio-alto | Caso-control, No especificado | SCA | AINE clásicos, Coxibs | 8* |
| Carman WJ, 2011 | Bases de datos sanitarias, EEUU | N= 277.467, hombres y mujeres, >18 años RCV medio-alto | Cohorte, 2002-2005 | IAM | Coxibs | 7* |
| Caughey GE, 2011 | Instalaciones sanitarias para veteranos, Australia | N= 162.065, hombres y mujeres, >65 años No estimable | Cohorte, 2001-2008 | Ictus | AINE clásicos, Coxibs | 5* |
| Chan AT, 2006 | Estudio Nurses' Health EEUU | N= 70.971, mujeres, 30-55 años RCV medio-alto | Cohorte, 1990-2002 | EC/ictus | AINE clásicos, Coxibs | 5* |
| Chang CH, 2010 | Base de datos sanitaria nacional, Taiwan | N= 75.760, hombres y mujeres, >20 años RCV medio-alto | Caso-control, 2005-2006 | Ictus isquémico, ictus hemorrágico | AINE clásicos, Coxibs | 7* |
| Chao TF, 2011 | Base de datos sanitaria nacional, Taiwan | N= 80.090, hombres y mujeres, >18 años RCV medio-alto | Caso-control 2000-2009 | FA | AINE clásicos, Coxibs | 5* |
| Choi NK, 2008 | Estudio Acute Brain Bleeding Analysis, Corea del Sur | N= 1.880, hombres y mujeres, 30-84 años RCV medio-alto | Caso-control, 2002-2004 | Hemorragia intracraneal, ictus hemorrágico, hemorragia subaracnoidea | AINE clásicos, Coxibs | 8* |
| Cunnington M, 2008 | Base de datos Life-link, EEUU | N= 80.826, hombres y mujeres, 40-80 años RCV medio-alto | Cohorte, 1991-2002 | IAM/ictus isquémico | AINE clásicos, Coxibs | 4* |
| De Abajo FJ, 2014 | Base de datos de atención primaria, España | N= 23.833, hombres y mujeres, 40-90 años RCV medio-alto | Caso-control anidado, 2001-2007 | IAM | AINE clásicos, Coxibs | 8* |
| De Vries F, 2010 | GPRD, Reino Unido | N= 806.381, hombres y mujeres, >18 años RCV bajo-medio | Cohorte, 1987-2007 | IAM, IC, ictus | Ibuprofeno | 6* |
| Feenstra J, 2002 | Estudio Rotterdam, Países Bajos | N= 7.277, hombres y mujeres, >55 años RCV medio-alto | Cohorte, 1993-2000 | IC | AINE clásicos, Coxibs | 6* |
| Fischer LM, 2005 | GPRD, Reino Unido | N= 42.611, hombres y mujeres, 18-89 años RCV medio-alto | Caso-control, 1995-2001 | IAM | AINE clásicos | 9* |

Tabla 2. Continuación

| | | | | | | |
|------------------------------|---|--|------------------------------------|---|--------------------------|----|
| Fosbøl EL, 2010 | Servicio Nacional de Salud, Dinamarca | N= 1.028.437, hombres y mujeres, >18 años No estimable | Cohorte, 1997-2005 | Ictus, IAM/muerte por EC, muerte por enfermedad cardiovascular | AINE clásicos, Coxibs | 9* |
| García Rodríguez LA 2008 | Base de datos Health Improvement Network, Reino Unido | N= 28.852, hombres y mujeres, 50-años No estimable | Caso-control anidado, 2000-2005 | IAM | AINE clásicos, Coxibs | 7* |
| García-Poza P, 2015 | Base de datos de atención primaria, España | N= 22.888, hombres y mujeres, 40-90 años No estimable | Caso-control anidado, 2001-2007 | Ictus isquémico | AINE clásicos, Coxibs | 7* |
| Gislason GH, 2009 | Servicio Nacional de Salud, Dinamarca | N= 107.092, hombres y mujeres, > 30 años RCV medio-alto | Cohorte, 1995-2004 | IAM, IC, muerte por enfermedad cardiovascular | AINE clásicos, Coxibs | 4* |
| Goodson NJ, 2009 | Registro Norfolk Arthritis, Reino Unido | N= 923, hombres y mujeres, >18 años RCV medio-alto | Cohorte, 1990-2004 | Muerte por enfermedad cardiovascular | AINE clásicos, Coxibs | 6* |
| Graham DJ, 2005 | Base de datos Kaiser Permanente, California (EEUU) | N= 39.639, hombres y mujeres, 18-84 años RCV medio-alto | Caso-control anidado, 1999-2001 | IAM | AINE clásicos, Coxibs | 6* |
| Grimaldi-Bensouda L, 2011 | Registro general farmacoepidemiológico para investigación en medicina interna, Francia | N= 3.915, hombres y mujeres, 18-79 años RCV bajo-medio | Caso-control, 2007-2009 | IAM | AINE clásicos, Coxibs | 8* |
| Haag MD, 2008 | Estudio Rotterdam, Países Bajos | N= 7.636, hombres y mujeres, >55 años RCV medio-alto | Cohorte, 1991-2004 | Ictus | AINE clásicos, Coxibs | 5* |
| Helin-Salmivaara A, 2006 | Registro de población y de altas hospitalarias Finlandia | N= 172.258, hombres y mujeres, > 18 años RCV medio-alto | Caso-control, 2000-2003 | IAM | AINE clásicos, Coxibs | 6* |
| Hippisley-Cox J, 2005 | Base de datos QRESEARCH, Reino Unido | N= 95.567, hombres y mujeres, 25-100 años RCV medio-alto | Caso-control, 2000-2004 | IAM | AINE clásicos, Coxibs | 8* |
| Huerta C, 2006 | GPRD, Reino Unido | N= 6.396, hombres y mujeres, 60-84 años RCV medio-alto | Caso-control anidado, 1997-2000 | IC | AINE clásicos | 6* |
| Johnsen SP, 2005 | Servicio Nacional de Salud, Dinamarca | N= 113.077, hombres y mujeres, > 20 años RCV medio-alto | Caso-control, 2000-2003 | IAM | AINE clásicos, Coxibs | 7* |

Tabla 2. Continuación

| | | | | | | |
|------------------------|---|---|---------------------------------------|---|--------------------------|----|
| Kim J, 2015 | Servicio Nacional de Salud, Corea | N= 117.610, hombres y mujeres, 65-100 años RCV medio-alto | Cohorte, 2008-2012 | EC/Ictus | AINE clásicos, Coxibs | 8* |
| Kimmel SE, 2005 | Base de datos hospitalares, Filadelfia (EEUU) | N= 8.518, hombres y mujeres, 40-75 años RCV medio-alto | Caso-control, 1998-2002 | IAM | AINE clásicos, Coxibs | 7* |
| Kohli P, 2013 | Registro sanitario continuo para la reducción de la aterotrombosis Europa | N= 44.095, hombres y mujeres, > 45 años RCV medio-alto | Cohorte, 2003-2004 | IAM, IC, muerte por enfermedad cardiovascular , ictus | AINE clásicos, Coxibs | 6* |
| Krijthe BP, 2014 | Estudio Rotterdam, Países Bajos | N= 1.672, hombres y mujeres, > 55 años RCV medio-alto | Cohorte, 1993-2005 | FA | AINE clásicos, Coxibs | 5* |
| Lamberts M, 2014 | Servicio Nacional de Salud, Dinamarca | N= 150.900, hombres y mujeres, > 30 años RCV medio-alto | Cohorte, 1997-2011 | TEV | AINE clásicos, Coxibs | 8* |
| Lapi F, 2016 | Base de datos Health Search Longitudinal Patients, Italia | N= 11.350, hombres y mujeres, > 40 años RCV medio-alto | Caso-control anidado, 2002-2011 | Ictus | AINE clásicos, Coxibs | 7* |
| Laredo L, 2003 | Bases de datos de hospitales, Madrid (España) | N= 1.770, hombres y mujeres, > 18 años RCV medio-alto | Caso-control, Mar-Jun 2001 | IC | AINE clásicos, Coxibs | 5* |
| Lee TA, 2007 | Administración sanitaria para veteranos EEUU | N= 354.456, hombres y mujeres, > 65 años RCV medio-alto | Caso-control anidado, 2000-2001 | EC, ictus | AINE clásicos, Coxibs | 7* |
| Lévesque LE, 2005 | Base de datos de seguros sanitarios, Quebec (Canadá) | N= 59.724, hombres y mujeres, > 66 años RCV medio-alto | Caso-control, 1999-2002 | IAM | AINE clásicos, Coxibs | 6* |
| Lindhardsen J, 2014 | Servicio Nacional de Salud, Dinamarca | N= 86.600, hombres y mujeres, > 18 años RCV medio-alto | Caso-control anidado, 1997-2009 | IAM/muerte por enfermedad cardiovascular/ictus | AINE clásicos, Coxibs | 5* |
| Liu SS, 2012 | Registro hospitalario de pacientes, Chicago (EEUU) | N= 10.873, hombres y mujeres, > 18 años RCV medio-alto | Cohorte, 2009-2010 | IAM | AINE clásicos, Coxibs | 4* |
| Mamdani M, 2003 | Bases de datos de la administración sanitaria, Ontario (Canadá) | N= 166.964, hombres y mujeres, > 65 años RCV medio-alto | Cohorte, 1998-2001 | IAM | AINE clásicos, Coxibs | 5* |

Tabla 2. Continuación

| | | | | | | |
|-----------------------------|---|--|------------------------------------|--|--------------------------|----|
| Mamdani M, 2004 | Bases de datos sanitarias administrativas, Ontario (Canadá) | N= 145.097, hombres y mujeres, > 65 años RCV medio-alto | Cohorte, 2000-2001 | IC | AINE clásicos, Coxibs | 6* |
| Mangoni AA, 2010 | Base de datos sanitarias para veteranos, Australia | N= 1.745.632, hombres y mujeres, > 65 años RCV medio-alto | Caso-control anidado, 2002-2006 | IAM, arritmia, paro cardiaco, IC, TEV | AINE clásicos, Coxibs | 7* |
| Mangoni AA (2), 2010 | Base de datos sanitarias para veteranos, Australia | N= 138.774, hombres y mujeres, > 65 años RCV medio-alto | Caso-control anidado, 2002-2006 | Ictus isquémico, ictus hemorrágico | AINE clásicos, Coxibs | 7* |
| Mcgettigan P, 2008 | Bases de datos hospitalarias, Nueva Gales del Sur (Australia) | N= 1.584, hombres y mujeres, > 18 años RCV medio-alto | Caso-control, 2002-2005 | IC | AINE clásicos, Coxibs | 4* |
| Olsen AM, 2012 | Servicio Nacional de Salud, Dinamarca | N= 99.187, hombres y mujeres, > 30 años RCV medio-alto | Cohorte, 1997-2009 | IAM/muerte por EC | AINE clásicos, Coxibs | 7* |
| Olsen AM, 2015 | Servicio Nacional de Salud, Dinamarca | N= 61.971, hombres y mujeres, > 30 años RCV medio-alto | Cohorte, 2002-2011 | EC/ictus | AINE clásicos, Coxibs | 7* |
| Patel TN, 2004 | Centro médico para veteranos Durham (Reino Unido) | N= 14.098, hombres y mujeres, > 18 años RCV medio-alto | Cohorte, 1990-2000 | IAM | Ibuprofeno | 6* |
| Ray WA, 2002 | Programa Medicaid, Tennessee (EEUU) | N= 453.962, hombres y mujeres, 50-84 años RCV medio-alto | Cohorte, 1999-2001 | IAM/ muerte por enfermedad cardiovascular | AINE clásicos, Coxibs | 6* |
| Ray WA, 2009 | GPRD, Reino Unido | N= 25.871, hombres y mujeres, 40-89 años RCV medio-alto | Cohorte, 1999-2004 | IAM/ muerte por enfermedad cardiovascular | AINE clásicos, Coxibs | 7* |
| Roumie CL, 2008 | Programa Medicaid, Tennessee (EEUU) | N= 320.486, hombres y mujeres, 50-84 años RCV medio-alto | Cohorte, 1999-2004 | Ictus | AINE clásicos, Coxibs | 7* |
| Roumie CL, 2009 | Programa Medicaid, Tennessee (EEUU) | N= 79.756, hombres y mujeres, 34-94 años RCV medio-alto | Cohorte, 1999-2005 | IAM/muerte por enfermedad cardiovascular/ictus | AINE clásicos, Coxibs | 6* |
| Sanchez Serrano JL, 2015 | Base de datos de Atención Primaria, Alcazar de San Juan (Spain) | N= 116.686, hombres y mujeres, > 18 años RCV medio-alto | Cohorte, 2008-2012 | SCA | AINE clásicos, Coxibs | 5* |

Tabla 2. Continuación

| | | | | | | |
|--------------------------|---|---|---------------------------------|---|-----------------------|----|
| Sanchez Serrano JL, 2016 | Base de datos de Atención Primaria, Alcazar de San Juan (Spain) | N= 9.880, hombres y mujeres, > 18 años RCV medio-alto | Caso-control, 2008-2012 | SCA | AINE clásicos, Coxibs | 4* |
| Schmidt M, 2011 | Servicio Nacional de Salud, Dinamarca | N= 13.001, hombres y mujeres, > 18 años RCV medio-alto | Caso-control, 2002-2005 | IAM, muerte por enfermedad cardiovascular, ictus | AINE clásicos, Coxibs | 6* |
| Schmidt M (2), 2011 | Servicio Nacional de Salud, Dinamarca | N= 358.520, hombres y mujeres, > 18 años RCV medio-alto | Caso-control, 1999-2008 | FA | AINE clásicos, Coxibs | 7* |
| Schmidt M (3), 2011 | Servicio Nacional de Salud, Dinamarca | N= 90.586, hombres y mujeres, > 18 años RCV medio-alto | Caso-control, 1999-2006 | EP, TVP, TEV | AINE clásicos, Coxibs | 6* |
| Schmidt M, 2014 | Servicio Nacional de Salud, Dinamarca | N= 100.043, hombres y mujeres, > 18 años RCV medio-alto | Cohorte, 2004-2012 | Muerte por ictus isquémico, muerte por hemorragia intracraneal, muerte por hemorragia subaracnoidea | AINE clásicos, Coxibs | 7* |
| Shin JY, 2015 | Base de datos nacional de seguros sanitarios, Corea | N= 4.145.226, hombres y mujeres, 18-99 años RCV medio-alto | Cohorte, 2009-2013 | Hemorragia intracraneal | AINE clásicos, Coxibs | 7* |
| Solomon DH, 2006 | Base de datos Medicare, Pennsylvania (EEUU) | N= 98.370 hombres y mujeres, > 65 años RCV medio-alto | Cohorte, 1993-2003 | IAM, ictus isquémico | AINE clásicos, Coxibs | 6* |
| Solomon DH, 2008 | Base de datos Medicare, New Jersey and Pennsylvania (EEUU) | N= 175.654, hombres y mujeres, > 65 años RCV medio-alto | Cohorte, 1999-2004 | IAM/IC/muerte por enfermedad cardiovascular/ictus | AINE clásicos, Coxibs | 5* |
| Spalding WM, 2007 | Base de datos aseguradora Blue Cross/Blue Shield EEUU | N= 31.743, hombres y mujeres, > 18 años RCV medio-alto | Cohorte, 1999-2001 | EC/ictus | AINE clásicos, Coxibs | 4* |
| Suissa S, 2006 | Base de datos PharMetrics Patient-Centric Outcomes, EEUU | N= 6.138, hombres y mujeres, > 18 años RCV medio-alto | Caso-control anidado, 1999-2003 | IAM | AINE clásicos, Coxibs | 6* |
| Tsai WC, 2015 | Servicio Nacional de Salud, Taiwan | N= 1.878, hombres y mujeres, > 18 años No estimable | Caso-control 1997-2008 | Ictus | AINE clásicos, Coxibs | 5* |

| Tabla 2. Continuación | | | | | | |
|-------------------------|---|--|---------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|----|
| Van der Linden MW, 2008 | Base de datos sanitaria PHARMO, Países Bajos | N= 485.059, hombres y mujeres, > 18 años RCV medio-alto | Caso-control anidado, 2001-2004 | IAM, EC/ictus | AINE clásicos, Coxibs | 8* |
| Van Staa TP, 2008 | GPRD, Reino Unido | N= 1.172.341, hombres y mujeres, > 40 años RCV medio-alto | Cohorte, 1987-2006 | IAM | AINE clásicos | 6* |
| Varas-Lorenzo C, 2009 | Base de datos sanitaria, Saskatchewan (Canadá) | N= 22.354, hombres y mujeres, 40-84 años RCV medio-alto | Caso-control anidado, 1999-2001 | IAM | AINE clásicos, Coxibs | 5* |
| Wade KC, 2011 | Base de datos Medicare, California, Florida, New York, Ohio y Pennsylvania (EEUU) | N= 184.169, mujeres, 40-65 años RCV medio-alto | Cohorte, 1999-2002 | IAM | Rofecoxib | 7* |
| Wernli KJ, 2011 | Estudio Collaborative Women's Longevity Wisconsin (EEUU) | N= 3.058, mujeres, 25-87 años No estimable | Cohorte, 1999-2006 | Muerte por enfermedad cardiovascular | AINE clásicos, Coxibs | 4* |
| Wu LC, 2016 | Base de datos sanitaria nacional, Taiwan Taiwan | N= 708, hombres y mujeres, > 18 años No estimable | Caso-control, 2001-2010 | EC/ictus | AINE clásicos, Coxibs | 5* |

AINE, antiinflamatorio no esteroideo; EC, enfermedad coronaria; ECV, enfermedad cardiovascular; EP, embolismo pulmonar; FA, fibrilación auricular; GPRD, General Practice Research Database; IAM, infarto agudo de miocardio; IC, insuficiencia cardíaca; RCV, riesgo cardiovascular; SCA, síndrome coronario agudo; TEV, tromboembolismo venoso; TVP, trombosis venosa profunda

Tabla 3. Relación dosis-efecto para cada fármaco de forma individual sobre el RCV

| Fármaco | Dosis | Efecto | 95% CI |
|--------------------|--------------|---------------|---------------|
| Celecoxib | Baja | 1,16 | 1,05 - 1,27 |
| | Alta | 1,31 | 1,12 - 1,52 |
| Etoricoxib | Baja | 1,77 | 0,95 - 3,30 |
| | Alta | 1,72 | 0,72 - 4,15 |
| Rofecoxib | Baja | 1,30 | 1,22 - 1,38 |
| | Alta | 1,92 | 1,49 - 2,48 |
| Valdecoxib | Baja | 1,73 | 1,16 - 2,58 |
| | Alta | 1,12 | 0,72 - 1,74 |
| Diclofenaco | Baja | 1,28 | 1,10 - 1,49 |
| | Alta | 1,64 | 1,17 - 2,29 |
| Ibuprofeno | Baja | 0,98 | 0,88 - 1,09 |
| | Alta | 1,30 | 1,02 - 1,64 |
| Naproxeno | Baja | 0,95 | 0,86 - 1,06 |
| | Alta | 1,11 | 0,93 - 1,34 |

Dosis de corte habitual: celecoxib, 200 mg; etoricoxib, 60 mg; rofecoxib, 25 mg; valdecoxib, 10 mg; diclofenaco, 100 mg; ibuprofeno, 1200 mg; naproxeno, 1000 mg

Dosis de corte minoritaria: celecoxib, 300 mg; etoricoxib, 90, 120 mg; valdecoxib, 20 mg; diclofenaco, 150 mg; ibuprofeno, 1600, 1800 mg; naproxeno, 500, 750 mg

Tabla 4. Resumen del análisis de subgrupos. Los resultados se muestran como RR (IC95%)

| | Dosis | | NOS | | RCV basal | | Diseño estudio | |
|---------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Baja | Alta | <6 | >6 | Bajo-medio | Medio-alto | Cohorte | Caso-control |
| AINE | 1,15 (1,09-1,22) | 1,44 (1,26-1,64) | 1,35 (1,18-1,55) | 1,19 (1,15-1,24) | 1,09 (1,07-1,12) | 1,26 (1,20-1,32) | 1,24 (1,16-1,32) | 1,24 (1,16-1,32) |
| AINEc | 1,09 (1,01-1,18) | 1,36 (1,15-1,61) | 1,31 (1,19-1,44) | 1,16 (1,15-1,17) | 1,09 (1,06-1,13) | 1,20 (1,14-1,27) | 1,16 (1,10-1,23) | 1,21 (1,13-1,30) |
| Coxibs | 1,24 (1,18-1,31) | 1,56 (1,29-1,89) | 1,30 (1,27-1,34) | 1,11 (1,09-1,13) | 1,10 (1,03-1,18) | 1,27 (1,20-1,34) | 1,23 (1,16-1,31) | 1,24 (1,16-1,32) |

AINE: Antiinflamatorios no esteroideos; AINEc: Antiinflamatorios no esteroideos clásicos; Coxibs: Inhibidores selectivos de ciclooxigenasa 2

Tabla 5. Características de los estudios incluidos en el metaanálisis sobre el RGI

| Autor, año de publicación | Fuente de datos | Población de estudio | Tipo estudio y periodo | Resultado evaluado | Definición de caso | Escala Newcastle-Ottawa |
|----------------------------------|---|--------------------------------------|---------------------------------|--|-------------------------------|--------------------------------|
| Abrahan et al, 2008 | Instalaciones sanitarias para veteranos, EEUU | N= 481 980, 97.8% hombres, > 65 años | Cohorte, 2000-2002 | EGIS (úlceras duodenal, gástrica o péptica, hemorragia GI, perforación GI) | Endoscopia | 7* |
| Battistella et al, 2005 | Bases de datos de la administración sanitaria, Ontario (Canadá) | N= 66.014, 48,8% hombres, > 65 años | Caso-control anidado, 2000-2001 | HGIA (hemorragia duodenal, gástrica, gastroyeyunal o péptica, úlcera hemorrágica, duodenitis o gastritis hemorrágica, hemorragia GI) | Códigos CIE | 6* |
| Castellsague et al, 2009 | Base de datos sanitaria, Saskatchewan (Canadá) | N= 20 728, 49.1% hombres, 20-89 años | Caso-control anidado, 1999-2001 | CGIS (úlceras pépticas hemorrágicas, hemorragia GI, obstrucción GI, perforación GI) | Endoscopia | 8* |
| Castellsague et al, 2013 | Bases de datos hospitalarias, Italia | N= 29 746, 42.3% hombres, 20-89 años | Caso-control anidado, 2001-2008 | CGIS (úlceras pépticas hemorrágicas, hemorragia GI, obstrucción GI, perforación GI) | Endoscopia | 8* |
| Chang et al, 2011 | Base de datos sanitaria nacional, Taiwan | N= 1 297, 55.9% hombres, >20 años | Casos cruzados, 2006 | EGIB (angiodisplasia, hemorragia diverticulitis intestino delgado /colon, hemorragia colon/recto, perforación intestinal) | Códigos CIE | 7* |
| Chang et al (2), 2011 | Base de datos sanitaria nacional, Taiwan | N= 40 635, 63.2% hombres, >20 años | Casos cruzados, 2006 | EGIS (úlceras duodenal, gástrica, gastroyeyunal o péptica, duodenitis, gastritis, hemorragia GI) | Códigos CIE | 7* |
| Crooks et al, 2013 | GPRD, Reino Unido | N= 97 991, No indicado, > 18 años | Caso-control, 1997-2010 | HGIA no varicosa | Códigos CIE | 6* |
| Etminan et al, 2009 | Base de datos de seguros sanitarios, Quebec (Canadá) | N= 68 313, 67.6% hombres, > 65 años | Caso-control anidado, 1995-2004 | HGIA (hemorragia duodenal, gástrica, gastroyeyunal o esofágica, hematemesis, hemorragia GI) | Códigos CIE | 7* |
| García Rodríguez et al, 2007 | Base de datos Health Improvement Network, Reino Unido | N= 11 561, No indicado, 40-85 años | Caso-control anidado, 2000-2005 | CGIS (hemorragia o perforación por úlcera duodenal, gástrica o péptica) | Historia médica informatizada | 6* |
| García Rodríguez et al, 2011 | Base de datos Health Improvement Network, Reino Unido | N= 22 049, No indicado, 40-84 años | Caso-control anidado, 2000-2007 | HGIA (hemorragia localizada en estómago o duodeno) | Historia médica informatizada | 6* |

Tabla 5. Continuación

| | | | | | | |
|------------------------------|--|--------------------------------------|---------------------------------|--|-------------|----|
| Helin Salmivaara et al, 2007 | Registro Nacional de prescripciones y base de datos altas hospitalarias, Finlandia | N= 50 971, 57.1% hombres, >18 años | Caso-control, 2000-2004 | EGIS (úlceras duodenal, gástrica, gastroyeyunal o péptica, úlcera, hemorragia GI, perforación) | Códigos CIE | 6* |
| Hippisley-Cox et al, 2005 | Base de datos QRESEARCH, Reino Unido | N= 98 274, 52.6% hombres, > 25 años | Caso-control anidado, 2000-2004 | EGIS (úlceras duodenal, gástrica, gastroyeyunal o péptica, úlcera, hemorragia GI, perforación) | Códigos CIE | 6* |
| Humes et al, 2011 | GPRD, United Kingdom | N= 9 879, 38.6% hombres, >45 years | Caso-control, 1990-2005 | Perforación diverticular | Endoscopia | 5* |
| Lanas et al, 2006 | Base de datos de la Asociación Española de Gastroenterología, España | N= 8 309, 59.1% hombres, 20-85 años | Caso-control, 2001-2004 | HGIA (hematemesis o melena con lesiones pépticas) | Endoscopia | 7* |
| Lanas et al, 2015 | Base de datos de la Asociación Española de Gastroenterología, España | N= 2 016, 60.7% hombres, 20-90 años | Caso-control, 2009-2013 | Hemorragia GI (hematemesis, melena, hemorragia rectal) | Endoscopia | 8* |
| Laporte et al, 2004 | Bases de datos hospitalarias, Italia/España | N= 10 006, No indicado, >18 años | Caso-control, 1998-2001 | HGIA: hemorragia por úlcera o erosiones duodenales o gástricas | Endoscopia | 5* |
| Lin et al, 2013 | Base de datos sanitaria nacional, Taiwan | N= 3 238, 58.6% hombres, > 18 años | Cohorte, 1995-2000 | HGIB (diverticulitis colon o hemorragia rectal, melena) HGIA (hemorragia por úlcera duodenal, gástrica, gastroyeyunal o péptica, duodenitis o gastritis hemorrágica, hemorragia GI) | Códigos CIE | 7* |
| Mamdani et al, 2002 | Bases de datos administrativas, Ontario (Canadá) | N= 143 969, 40.9% hombres, > 65 años | Cohorte, 2000-2001 | HGIA (hemorragia por úlcera duodenal, gástrica, gastroyeyunal o péptica, hemorragia GI) | Códigos CIE | 6* |
| Marra et al, 2012 | Base de datos British Columbia Services Plan, Canadá | N= 4 266, 28.1% hombres, > 18 años | Cohorte, 1996-2006 | Evento GI (hemorragia, perforación o úlcera en el tracto GI alto o bajo) | Códigos CIE | 4* |
| Nagata et al, 2014 | Centro Nacional para la Salud y la Medicina, Tokio (Japan) | N= 3 677, 62% hombres, > 18 años | Caso-control, 2009-2013 | HGIB (melena o hemorragia rectal sin evidencia de origen en endoscopia superior) | Endoscopia | 6* |

| Tabla 5. Continuación | | | | | | | |
|------------------------|--|-------------------------------------|---------------------------------|---|-------------|----|--|
| Nagata et al (2), 2014 | Centro Nacional para la Salud y la Medicina, Tokio (Japan) | N= 911, 66% hombres, > 18 años | Caso-control, 2009-2013 | Hemorragia por diverticulitis colon | Endoscopia | 5* | |
| Nørgård et al, 2014 | Base de datos North Jutland Health Service Dinamarca | N= 3 686, 53.9% hombres, 18-89 años | Caso-control, 2000-2002 | HGIA (hemorragia por úlcera duodenal, gástrica or gastroyeyunal, gastritis hemorrágica, hemorragia GI, hematemesis, melena) | Códigos CIE | 8* | |
| Qadeer et al, 2006 | Fundación Cleveland Clinic, Ohio (EEUU) | N= 146, 55.5% hombres, >18 años | Caso-control, 1999-2002 | Hemorragia GI (hematemesis, melena) | Endoscopia | 6* | |
| Ruigomez et al, 2014 | Base de datos Health Improvement Network, Reino Unido | N= 2 309, 52.3% hombres, 50-84 años | Caso-control anidado, 2000-2007 | Úlcera péptica (úlceras duodenal o gástrica sin hemorragia o perforación) | Endoscopia | 5* | |
| Sirois et al, 2014 | Base de datos de seguros sanitarios, Quebec (Canadá) | N= 2 226, 54.4% hombres, > 65 años | Caso-control anidado, 1998-2003 | Hemorragia GI (hemorragia, perforación o úlcera en el tracto GI alto o bajo) | Códigos CIE | 6* | |
| Tata et al, 2005 | Base de datos Health Improvement Network, Reino Unido | N= 64 417, 54.3% hombres, >18 años | Caso-control, 1990-2003 | HGIA (hemorragia por úlcera duodenal o gástrica, hematemesis, melena) | Códigos CIE | 5* | |
| Tseng et al, 2015 | Base de datos sanitaria nacional, Taiwan | N= 8 894, 64.6% hombres, > 20 años | Casos cruzados, 2000-2012 | Úlcera péptica hemorrágica | Códigos CIE | 6* | |
| Wessinger et al, 2006 | 3 hospitales seleccionados, EEUU | N= 1 579, 59.2% hombres, > 18 años | Caso-control, 2003-2004 | Hemorragia GI (hemorragia, perforación o úlcera en el tracto GI alto o bajo) | Códigos CIE | 5* | |

CGIS, complicación del tracto gastrointestinal superior; CIE, clasificación internacional de enfermedades; EGIB, evento del tracto gastrointestinal bajo; EGIS, evento del tracto gastrointestinal alto; GI, gastrointestinal; GPRD, General Practice Research Database; HGIA, hemorragia GI alta; HGIB, hemorragia gastrointestinal baja

Tabla 6. Riesgo de acontecimientos adversos gastrointestinales asociados al uso de cada coxib de forma individual^a. Los resultados se muestran como riesgo relativo (IC 95%)

| Estudio, año | COXIB | | |
|------------------------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| | Celecoxib | Etoricoxib | Rofecoxib |
| Batistella et al, 2005 | 1.70 [1.20 – 2.41] | ND | 2.40 [1.70 – 3.39] |
| Castellsague J, 2013 | 1.38 [0.85 – 2.24] | 3.27 [1.72 – 6.22] | 0.84 [0.41 – 1.72] |
| Chang et al, 2011 | 2.33 [0.97 – 5.60] | ND | ND |
| Chang et al (2), 2011 | 1.52 [1.27 – 1.82] | ND | ND |
| Garcia Rodriguez et al, 2007 | ND | 12.00 [4.00 – 36.00] | ND |
| Helin Salmivaara et al, 2007 | 2.53 [2.09 – 3.06] | 4.40 [2.40 – 8.07] | 2.58 [1.98 – 3.36] |
| Hippisley-Cox et al, 2005 | 1.11 [0.87 – 1.42] | ND | 1.56 [1.30 – 1.87] |
| Lanas et al, 2006 | 1.00 [0.40 – 2.50] | ND | 2.10 [1.10 – 4.01] |
| Laporte et al, 2004 | 0.30 [0.03 – 3.00] | ND | 7.20 [2.30 – 22.54] |
| Mamdani et al, 2002 | 1.00 [0.70 – 1.43] | ND | 1.90 [1.30 – 2.78] |
| Nagata et al, 2014 | 2.80 [1.00 – 7.84] | ND | ND |
| Nagata et al (2), 2014 | 4.20 [0.92 – 19.17] | ND | ND |
| Nørgård et al, 2004 | 1.30 [0.70 – 2.41] | ND | 2.10 [1.20 – 3.67] |
| RR ponderado | | | |
| Modelo aleatorio | 1.53 [1.19 – 1.97] | 4.85 [2.64 – 8.93] | 2.02 [1.56 – 2.61] |
| Heterogeneidad (χ^2 valor p) | <0.00001 | 0.13 | 0.003 |
| Inconsistencia I^2 (%) | 76 | 50 | 68 |

^aND, no disponible; χ^2 , chi cuadrado; RR, riesgo relativo

H- MATERIAL COMPLEMENTARIO

1. Resumen de términos relacionados con la búsqueda en el metaanálisis sobre el riesgo cardiovascular

1.1 PUBMED

➤ Terms related to therapeutic group

Anti inflammatory agents non steroidal

Non selective non steroidal anti inflammatory drugs

Non steroidal/anti inflammatory drug

Non steroidal anti inflammatory drugs

Nsaid

Selective non steroidal anti inflammatory drug

Cox 2 inhibitor

Selective cyclo oxygenase 2 inhibitors

Selective cox 2 inhibitor

➤ Terms related to drugs

| | | | |
|-------------|--------------|---------------|------------------|
| Celecoxib | Lornoxicam | Fenoprofen | Mefenamic Acid |
| Rofecoxib | Tenoxicam | Dexibuprofen | Sulindac |
| Etoricoxib | Diclofenac | Dexketoprofen | Nabumetone |
| Lumiracoxib | Aceclofenac | Naproxen | Tiaprofenic Acid |
| Valdecoxib | Ibuprofen | Indomethacin | Propyphenazone |
| Piroxicam | Flurbiprofen | Etodolac | |
| Meloxicam | Ketoprofen | Ketorolac | |

➤ Terms related to kind of study

Observational studies as topic

Case Control studies

Cohort studies

Epidemiologic studies

➤ Terms related to cardiovascular events

Drug Related Side Effects and Adverse Reactions
Cardiovascular diseases

➤ Terms related to risk

Risk
Hazard
Odd

➤ Complete sintaxis

```
((((((((((((((((((((((((((((((((((("anti inflammatory agents non steroidal"[Title/Abstract]
OR "non selective non steroidal anti inflammatory drugs"[Title/Abstract] OR "non
steroidal/anti inflammatory drug"[Title/Abstract]) OR "non steroidal anti inflammatory
drugs"[Title/Abstract] OR "nsaid"[Title/Abstract]) OR "selective non steroidal anti
inflammatory drugs"[Title/Abstract]) OR "cox 2 inhibitor"[Title/Abstract]) OR
"selective cyclo oxygenase 2 inhibitors"[Title/Abstract]) OR "selective cox 2
inhibitor"[Title/Abstract]) OR "celecoxib"[Title/Abstract]) OR
"rofecoxib"[Title/Abstract]) OR "etoricoxib"[Title/Abstract]) OR
"valdecoxib"[Title/Abstract]) OR "lumiracoxib"[Title/Abstract]) OR
"meloxicam"[Title/Abstract]) OR "piroxicam"[Title/Abstract]) OR
"lornoxicam"[Title/Abstract]) OR "tenoxicam"[Title/Abstract]) OR
"diclofenac"[Title/Abstract]) OR "aceclofenac"[Title/Abstract]) OR
"ibuprofen"[Title/Abstract]) OR "flurbipofen"[Title/Abstract]) OR
"ketoprofen"[Title/Abstract]) OR "dexibuprofen"[Title/Abstract]) OR
"dexketoprofen"[Title/Abstract]) OR "naproxen"[Title/Abstract]) OR
"indometacin"[Title/Abstract]) OR "etodolac"[Title/Abstract]) OR
"ketorolac"[Title/Abstract]) OR "mefenamic acid"[Title/Abstract]) OR
"sulindac"[Title/Abstract]) OR "nabumetone"[Title/Abstract]) OR "tiaprofenic
acid"[Title/Abstract]) OR "propyphanozone"[Title/Abstract]) AND
(("risk"[Title/Abstract] OR "hazard"[Title/Abstract]) OR "odd"[Title/Abstract])) AND
(((("observational studies as topic"[MeSH Terms] OR "case control studies"[MeSH
Terms]) OR "cohort studies"[MeSH Terms]) OR "epidemiologic studies"[MeSH
Terms])) AND ("cardiovascular diseases"[MeSH Terms] OR "drug related side effects
```

and adverse reactions"[MeSH Terms])) AND ("1999/10/01"[PDAT] :
"2017/09/01"[PDAT])

1.2. EMBASE

➤ Terms related to therapeutic group

Nonsteroid antiinflammatory agent

Cyclooxygenase 2 inhibitor

➤ Terms related to drugs

| | | | |
|-------------|--------------|---------------|------------------|
| Celecoxib | Lornoxicam | Fenoprofen | Mefenamic Acid |
| Rofecoxib | Tenoxicam | Dexibuprofen | Sulindac |
| Etoricoxib | Diclofenac | Dexketoprofen | Nabumetone |
| Lumiracoxib | Aceclofenac | Naproxen | Tiaprofenic Acid |
| Valdecoxib | Ibuprofen | Indomethacin | Propyphenazone |
| Piroxicam | Flurbiprofen | Etodolac | |
| Meloxicam | Ketoprofen | Ketorolac | |

➤ Terms related to kind of study

Observational study

Case Control study

Cohort analysis

➤ Terms related to cardiovascular events

Adverse drug reaction

Cardiovascular disease

Cardiovascular risk

➤ Complete syntaxis

((((nonsteroid antiinflammatory agent/ or aceclofenac/ or dexibuprofen/ or
dexketoprofen/ or diclofenac/ or etodolac/ or flurbiprofen/ or ibuprofen/ or indometacin/

or ketoprofen/ or ketorolac/ or mefenamic acid/ or meloxicam/ or nabumetone/ or naproxen/ or piroxicam/ or sulindac/ or tenoxicam/ or tiaprofenic acid/ OR cyclooxygenase 2 inhibitor/ or celecoxib/ or etoricoxib/ or lumiracoxib/ or rofecoxib/ or valdecoxib/) AND ('observational study'/exp OR 'case control study'/exp OR 'cohort analysis'/exp) AND ('adverse drug reaction'/exp OR 'cardiovascular disease'/exp OR 'cardiovascular risk'/exp) AND [1-10-1999]/sd NOT [1-9-2017]/sd)

2. Resumen de términos relacionados con la búsqueda en el metaanálisis sobre el riesgo gastrointestinal

2.1 PUBMED

➤ Terms related to therapeutic group

Anti inflammatory agents non steroidal

Non selective non steroidal anti inflammatory drugs

Non steroidal/anti inflammatory drug

Non steroidal anti inflammatory drugs

Nsaid

Selective non steroidal anti inflammatory drug

Cox 2 inhibitor

Selective cyclo oxygenase 2 inhibitors

Selective cox 2 inhibitor

➤ Terms related to drugs

| | | | |
|-------------|--------------|---------------|------------------|
| Celecoxib | Lornoxicam | Fenoprofen | Mefenamic Acid |
| Rofecoxib | Tenoxicam | Dexibuprofen | Sulindac |
| Etoricoxib | Diclofenac | Dexketoprofen | Nabumetone |
| Lumiracoxib | Aceclofenac | Naproxen | Tiaprofenic Acid |
| Valdecoxib | Ibuprofen | Indomethacin | Propyphenazone |
| Piroxicam | Flurbiprofen | Etodolac | |
| Meloxicam | Ketoprofen | Ketorolac | |

➤ Terms related to kind of study

Observational studies as topic

Case Control studies

Cohort studies

Epidemiologic studies

➤ Terms related to adverse reactions

Gastrointestinal diseases

Drug related side effects and adverse reactions

Gastrointestinal risk

➤ Complete sintaxis

((((((((((((((((((((((((((((((((((("anti inflammatory agents non steroidal"[Title/Abstract] OR "non selective non steroidal anti inflammatory drugs"[Title/Abstract] OR "non steroidal/anti inflammatory drug"[Title/Abstract]) OR "non steroidal anti inflammatory drugs"[Title/Abstract] OR "nsaid"[Title/Abstract]) OR "selective non steroidal anti inflammatory drugs"[Title/Abstract]) OR "cox 2 inhibitor"[Title/Abstract]) OR "selective cyclo oxygenase 2 inhibitors"[Title/Abstract]) OR "selective cox 2 inhibitor"[Title/Abstract]) OR "celecoxib"[Title/Abstract]) OR "rofecoxib"[Title/Abstract]) OR "etoricoxib"[Title/Abstract]) OR "valdecoxib"[Title/Abstract]) OR "lumiracoxib"[Title/Abstract]) OR "meloxicam"[Title/Abstract]) OR "piroxicam"[Title/Abstract]) OR "lornoxicam"[Title/Abstract]) OR "tenoxicam"[Title/Abstract]) OR "diclofenac"[Title/Abstract]) OR "aceclofenac"[Title/Abstract]) OR "ibuprofen"[Title/Abstract]) OR "flurbipofen"[Title/Abstract]) OR "ketoprofen"[Title/Abstract]) OR "dexibuprofen"[Title/Abstract]) OR "dexketoprofen"[Title/Abstract]) OR "naproxen"[Title/Abstract]) OR "indometacin"[Title/Abstract]) OR "etodolac"[Title/Abstract]) OR "ketorolac"[Title/Abstract]) OR "mefenamic acid"[Title/Abstract]) OR "sulindac"[Title/Abstract]) OR "nabumetone"[Title/Abstract]) OR "tiaprofenic acid"[Title/Abstract]) OR "propyphanozone"[Title/Abstract]) AND ("risk"[Title/Abstract] OR "hazard"[Title/Abstract]) OR "odd"[Title/Abstract])) AND (((("observational studies as topic"[MeSH Terms] OR "case control studies"[MeSH

Terms]) OR "cohort studies"[MeSH Terms]) OR "epidemiologic studies"[MeSH Terms])) AND ("gastrointestinal diseases"[MeSH Terms] OR "drug related side effects and adverse reactions"[MeSH Terms] OR "gastrointestinal risk"[Title/Abstract])) AND ("1999/10/01"[PDAT] : "2017/09/01"[PDAT])

2.2 EMBASE

➤ Terms related to therapeutic group

Nonsteroid antiinflammatory agent
Cyclooxygenase 2 inhibitor

➤ Terms related to drugs

| | | | |
|-------------|--------------|---------------|------------------|
| Celecoxib | Lornoxicam | Fenoprofen | Mefenamic Acid |
| Rofecoxib | Tenoxicam | Dexibuprofen | Sulindac |
| Etoricoxib | Diclofenac | Dexketoprofen | Nabumetone |
| Lumiracoxib | Aceclofenac | Naproxen | Tiaprofenic Acid |
| Valdecoxib | Ibuprofen | Indomethacin | Propyphenazone |
| Piroxicam | Flurbiprofen | Etodolac | |
| Meloxicam | Ketoprofen | Ketorolac | |

➤ Terms related to kind of study

Observational study
Case Control study
Cohort analysis

➤ Terms related to cardiovascular events

Adverse drug reaction
Digestive system disease
Gastrointestinal symptom

➤ Complete syntaxis

((((nonsteroid antiinflammatory agent/ or aceclofenac/ or dexibuprofen/ or dexketoprofen/ or diclofenac/ or etodolac/ or flurbiprofen/ or ibuprofen/ or indometacin/ or ketoprofen/ or ketorolac/ or mefenamic acid/ or meloxicam/ or nabumetone/ or naproxen/ or piroxicam/ or sulindac/ or tenoxicam/ or tiaprofenic acid/ OR cyclooxygenase 2 inhibitor/ or celecoxib/ or etoricoxib/ or lumiracoxib/ or rofecoxib/ or valdecoxib/) AND ('observational study'/exp OR 'case control study'/exp OR 'cohort analysis'/exp) AND ('adverse drug reaction'/exp OR 'digestive system disease'/exp OR 'gastrointestinal symptom'/exp) AND [1-10-1999]/sd NOT [1-9-2017]/sd)

FÁRMACOS DE NUEVA APROBACIÓN NEWLY APPROVED DRUGS

**FÁRMACOS NOVEDOSOS AUTORIZADOS RECIENTEMENTE POR EMA Y
FDA (1º TRIMESTRE DE 2022)**

NOVEL DRUGS RECENTLY AUTHORIZED BY EMA AND FDA (Q1, 2022)

Santiago Cuéllar Rodríguez

Real Academia Nacional de Farmacia

corresponding author: santiago.cuellar.rodriguez@gmail.com

NOTICIAS





1. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA)

Lisocabtagene miraleucel (Breyanzi®) Bristol Myers Squibb

Indicación: Tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) en recaída o refractario, linfoma mediastínico de células B grandes primario (PMBCL) y linfoma folicular de grado 3B (FL3B), después de dos o más líneas de terapia sistémica.

Tipo: Medicamento huérfano de terapia avanzada basado en células T autólogas modificadas genéticamente dirigida a CD19. Autorizado con anterioridad por FDA en febrero de 2021. Se administra como una composición definida de células T viables positivas para CAR (receptor de antígeno quimérico que consta de componentes CD8 y CD4), compuesto por el fragmento de cadena única de la región variable (scFv) del anticuerpo monoclonal FMC63, la región bisagra de IgG4, el dominio transmembrana CD28, el dominio coestimulador 4-1BB (CD137) y el dominio de activación zeta de CD3. Además, el medicamento incluye un receptor del factor de crecimiento epidérmico truncado no funcional (EGFRt) que se coexpresa en la superficie celular con el CAR específico de CD19. El medicamento se prepara a partir de las células T del paciente, obtenidas mediante leucoaféresis. Los linfocitos T CD8+ y CD4+ purificados son activados por separado y son transducidos mediante un vector lentiviral que contiene el transgén CAR anti-CD19. Las células T transducidas son expandidas en cultivo celular y son formuladas como viales de componentes CD8 y CD4 separados, que se unen al administrarse la dosis única del medicamento.

Mecanismo: Inmunoterapia celular autóloga genéticamente modificada dirigida a CD19, en la que el receptor de antígeno quimérico (CAR) se une al CD19 expresado en la superficie tanto de las células B tumorales como de las normales, induciendo la activación y proliferación de las células CAR T, la liberación de citocinas proinflamatorias y la muerte citotóxica de las células diana. La señalización de CD3 zeta es fundamental para iniciar la activación y la actividad antitumoral, mientras que la señalización de 4-1BB (CD137) mejora la expansión de las células T y la persistencia de la actividad.

Eficacia clínica: En un estudio clínico abierto y multicéntrico, de un solo brazo, sobre 193 pacientes evaluables con linfoma difuso de células B grandes refractario, la tasa de respuesta global

fue del 73% (completa: 54%) y la mediana de la duración de la respuesta fue de 16,7 meses.

Efectos Adversos: Más comunes ($\geq 20\%$): fatiga, síndrome de liberación de citocinas, dolor musculoesquelético, náuseas, cefalea, encefalopatía, infecciones, disminución del apetito, diarrea, hipotensión, taquicardia, mareos, tos, estreñimiento, dolor abdominal, dolor, vómitos y edema. Graves (46%): síndrome de liberación de citocinas, encefalopatía, sepsis, neutropenia febril, afasia, neumonía, fiebre, hipotensión, mareos y delirio.

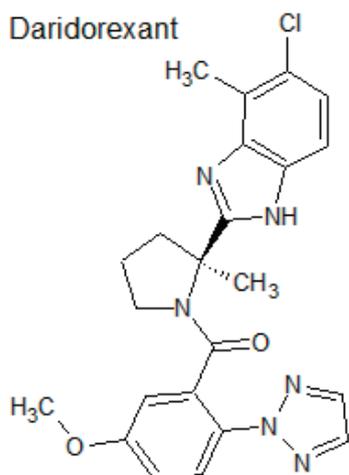
Tebentafusp (Kimmtrak®) Immunocore

Indicación: tratamiento de pacientes adultos con melanoma uveal irrecable o metastásico positivos para HLA-A*02:01
Tipo: Medicamento huérfano biológico. Autorizado con anterioridad por FDA en enero de 2022. Proteína biespecífica con afinidad para el epítipo gp100 (280-288) HLA-A*02:01 YLEPGPVTA, un péptido lineal que forma parte de la proteína melanocítica PMEL humana, fusionada con un fragmento cadena única de la región variable (scFv) de un anticuerpo anti-CD3.

Mecanismo: La molécula tiene dos extremos activos. Uno reconoce las células tumorales diana y el otro se une a las células del sistema inmunitario y las activa. Actúa aproximando las células inmunitarias a las células cancerosas lo suficiente para que éstas sean destruidas de forma selectiva. Una vez que se une al complejo péptido-HLA específicos en la superficie de la célula diana, reclutan y activan las células T policlonales, a través de CD3, para liberar citocinas y mediadores citolíticos contra las células cancerosas diana.

Eficacia clínica: Un ensayo clínico en fase 3 aleatorizado vs. tratamiento de elección por el investigador (pembrolizumab, ipilimumab o dacarbazina) obtuvo una supervivencia global de 21,7 con tebentafusp vs. 16 meses con el tratamiento comparador, siendo la mediana de la supervivencia libre de progresión de 3,3 vs. 2,9 meses y la tasa de respuesta objetiva del 9,1 vs. 4,8%.

Efectos adversos: Más comunes ($\geq 30\%$): síndrome de liberación de citocinas, sarpullido, pirexia, prurito, fatiga, náuseas, escalofríos, dolor abdominal, edema, hipotensión, piel seca, dolor de cabeza y vómitos; disminución del recuento de linfocitos, de la hemoglobina y del fosfato; aumento de creatinina, glucosa, AST y ALT. Graves (28%): síndrome de liberación de citocinas (10%), erupciones cutáneas (4,5%), pirexia (2,4%) e hipotensión (2%). Las reacciones adversas llevaron a la suspensión permanente del 3,3% de los tratamientos.



Daridorexant (Quviviq®) Idorsia

Indicación: Tratamiento de pacientes adultos con insomnio, caracterizado por dificultades para iniciar y/o mantener el sueño.

Tipo: Medicamento estándar. Autorizado con anterioridad por FDA en enero de 2022. Derivado bencimidazólico

Mecanismo: Antagonismo de los receptores de orexina. El sistema de señalización del neuropéptido orexina juega un papel relevante en el mantenimiento del estado de vigilia. El bloqueo de la unión de los neuropéptidos orexina A y orexina B a sus correspondientes receptores OX1R y OX2R suprime el impulso de vigilia.

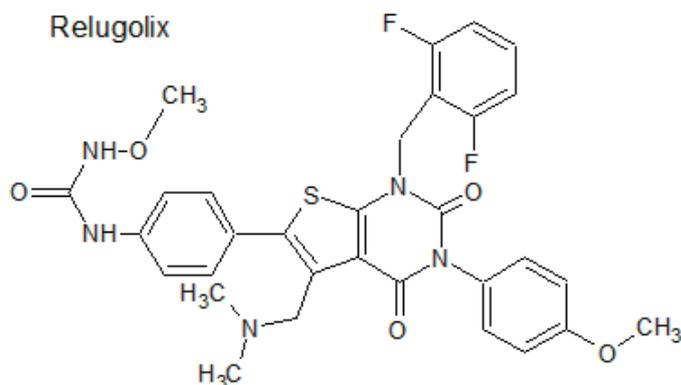
Eficacia clínica: Dos ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo sobre un total de 1,854 pacientes con insomnio crónico (18-88 años) de tres meses de duración. Las variables principales de eficacia para ambos estudios fueron el cambio desde el inicio hasta el mes 1 y 3 en la latencia hasta el sueño persistente (LPS, medida de la inducción del sueño) y el despertar después del inicio del sueño (WASO, medida de la persistencia del sueño), medidos mediante polisomnografía. A los tres meses los valores de persistencia del sueño (WASO) experimentaron una mejora del 31% (dosis de 50 mg), 23% (25 mg) y 11% (placebo), mientras que la latencia (LPS) fue reducida en un 45% (50 mg), 46% (25 mg) y 34% (placebo). Las diferencias de ambas dosis del fármaco respecto al placebo fueron estadísticamente significativas.

Efectos adversos: Más comunes (2-7%): Cefalea, somnolencia, fatiga, vértigo, náusea.

Relugolix (Orgovyx®) Myovant

Indicación: Tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata hormonosensible avanzado.

Tipo: Medicamento estándar. Autorizado con anterioridad por FDA en diciembre de 2020. Derivado tienopirimidínico.



Mecanismo: Antagonista hormonal que se une de forma competitiva a los receptores de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) en la glándula pituitaria anterior, impidiendo que se una la GnRH nativa. Esto reduce la secreción de la hormona luteinizante (LH) y la hormona estimulante del folículo (FSH), lo que provoca una reducción en la producción de testosterona de los testículos.

Eficacia clínica: Estudio aleatorizado y abierto en hombres adultos con cáncer de próstata avanzado sensible a los andrógenos. Tasa de castración médica del 96,7 % en comparación con el 88,8 % en el grupo comparador (leuprolina).

Efectos Adversos: Más comunes ($\geq 10\%$): sofocos (54%), aumento de glucosa (44%), aumento de triglicéridos (35%), dolor musculoesquelético (30%), disminución de hemoglobina (28%), ALT elevada (27%), fatiga (26%), AST elevada (18%), estreñimiento (12%) y diarrea (12%). Graves (12%): infarto de miocardio (0,8 %), lesión renal aguda (0,6%), arritmia (0,6%), hemorragia (0,6%) e infección del tracto urinario (0,5%). La interrupción permanente del tratamiento debido a una reacción adversa se produjo en el 3,5 % de los pacientes.

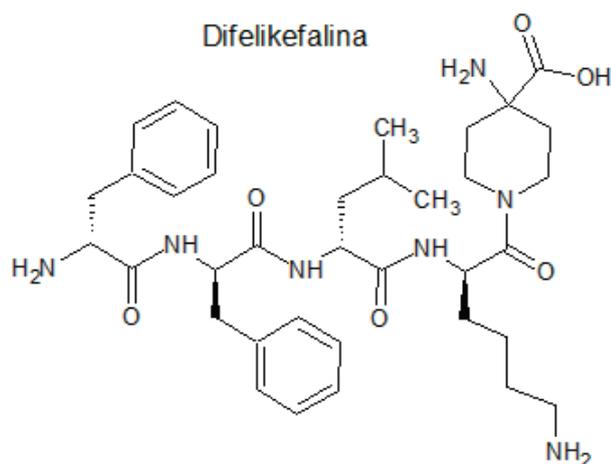
Difelikefalina (Kapruvia®) Vifor Frexenius

Indicación: Tratamiento del prurito de moderado a intenso asociado con la enfermedad renal crónica en pacientes adultos en hemodiálisis.

Tipo: Medicamento estándar. Autorizado con anterioridad por FDA en agosto de 2021. Péptido sintético: (D)Phe-(D)Phe-(D)Leu-(D)Lys-aminopiperidinacarboxilato.

Mecanismo: Agonista selectivo del receptor opioide kappa (κ).

Eficacia clínica: Dos ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos, doble-ciego y controlados con placebo, sobre un total de 851. Tasa de respuesta (descenso 4 puntos o más en la escala WI-



NRS; Worst Itching Intensity Numerical Rating Scale) del 37-40% vs. 21-26% con placebo.

Efectos Adversos: Más comunes (3-9%): diarrea, mareos, náusea, alteraciones de la marcha hiperpotasemia, cefalea y somnolencia%; graves (4,5 %), interrumpieron el tratamiento el 2,6 %.

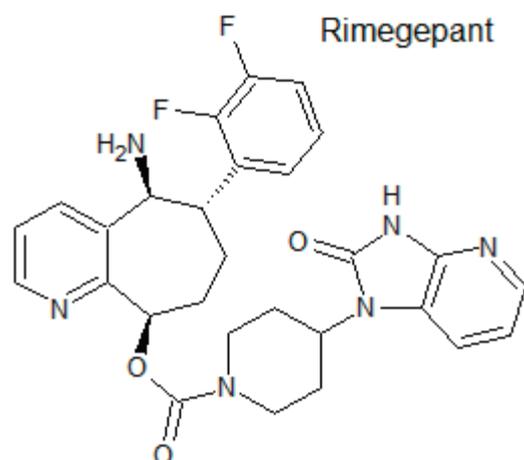
Rimegepant (Vydura®) Biohaven

Indicación: Tratamiento agudo de la migraña con o sin aura en adultos; tratamiento preventivo de la migraña episódica en adultos que presentan al menos 4 ataques de migraña al mes.

Tipo: Medicamento estándar. Autorizado con anterioridad por FDA en febrero de 2020. Incluye heterociclos condensados con piridina: cicloheptapiridina e imidazopiridina.

Mecanismo: Antagonista del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP).

Eficacia clínica: Crisis aguda: un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 1466 pacientes; pacientes libres de dolor a las dos horas: 21,2% vs. 10,9%; pacientes sin síntomas más molestos (fotofobia, fonofobia y náusea): 35,1% vs. 26,8%. Prevención de la migraña: un ensayo clínico aleatori-



zado, doble ciego y controlado con placebo en 747 pacientes; reducción del número de días mensuales sin migraña: 4,3 vs. 3,5; pacientes respondedores (reducción de al menos un 50% del dolor y síntomas más molestos): 49,1% vs. 41,5%.

Efectos Adversos: Más común (2-3% vs. 0,8% placebo): náusea.

Brolucizumab (Veuvo®) Novartis

Indicación: Tratamiento de adultos con degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (húmeda) o con discapacidad visual debida al edema macular diabético (EMD)

Tipo: Medicamento biológico. Autorizado con anterioridad por FDA en octubre de 2019. Es un fragmento de cadena sencilla de la región variable (scFv) de un anticuerpo monoclonal humanizado frente a VEGF-A.

Mecanismo: Inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) humano. Se une a las tres isoformas principales de VEGF-A (VEGF110, VEGF121 y VEGF165), evitando así la interacción de éste con los receptores VEGFR-1 y VEGFR-2. Al inhibir el VEGF-A, brolucizumab suprime la proliferación de células endoteliales, la neovascularización y la permeabilidad vascular.

Eficacia clínica: Degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (húmeda): dos ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos, doblemente enmascarados y controlados con comparador activo (aflibercept), sobre 1817 pacientes durante dos años; la variación media desde el inicio del tratamiento en la agudeza visual mejor corregida (BCVA) en la semana 48, medida por el puntaje de letra del estudio de tratamiento temprano de la retinopatía diabética (ETDRS) fue de 6,6-6,9 puntos vs. 6,8-7,6 con aflibercept; el porcentaje de pacientes con una mejora de al menos un 15% en BCVA fue del 29-34% vs. 25-30%.

Efectos Adversos: Más comunes (4-10%): visión borrosa, catarata, hemorragia conjuntival, masas flotantes, dolor ocular, inflamación intraocular, aumento de la presión intraocular, hemorragia retiniana y desprendimiento de vítreo.

2. FOOD & DRUG ADMINISTRATION (FDA)

Sutimlimab (Enjaymo®) Bioverativ

Indicación: Para reducir la necesidad de transfusión de glóbulos rojos (RBC) debido a hemólisis en adultos con enfermedad por crioaglutininas (cold agglutinin disease; CAD).

Tipo: Medicamento huérfano biológico. Anticuerpo monoclonal humanizado (IgG4).

Mecanismo: Inhibe la vía clásica del complemento (CP) y se une específicamente al componente 1 de la proteína del comple-

mento, subcomponente s (C1s), una serina proteasa que escinde C4, pero no inhibe la lectina ni las vías alternativas. La inhibición de la vía clásica del complemento a nivel de C1s evita el depósito de opsoninas del complemento en la superficie de los glóbulos rojos, lo que da como resultado la inhibición de la hemólisis en pacientes con CAD.

Eficacia clínica: Tasa de respuesta del 63%. Se define como paciente respondedor a aquél que experimentó un aumento desde el inicio en el nivel de hemoglobina (Hgb) ≥ 2 g/dL o un nivel de Hgb ≥ 12 g/dL en el momento de la evaluación (semanas 23, 25 y 26), sin transfusión de sangre desde la semana 5 hasta la 26, y ningún tratamiento para la CAD.

Efectos adversos: Más comunes ($\geq 10\%$): infección del tracto respiratorio, infección viral, diarrea, dispepsia, tos, artralgia, artritis y edema periférico. Graves (13%): sepsis estreptocócica e infección de herida estafilocócica, artralgia e infección del tracto respiratorio; ninguna condujo a la interrupción del tratamiento.

Mitapivat (Pyrukynd®) Agios

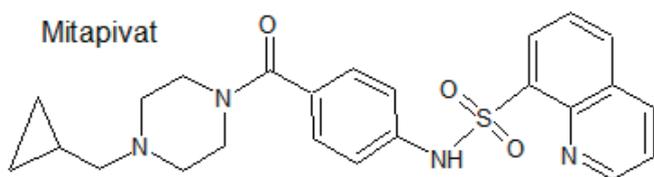
Indicación: Tratamiento de la anemia hemolítica en adultos con deficiencia de piruvato cinasa (PK).

Tipo: Medicamento huérfano. Derivado de la quinolino-sulfonamida.

Mecanismo: Activador de la piruvato cinasa que actúa uniéndose alostéricamente al tetrámero de la piruvato cinasa, aumentando su actividad enzimática. La forma de la piruvato cinasa de los glóbulos rojos (PK-R) está mutada en la deficiencia de PK, lo que conduce a una reducción de ATP, una vida útil más corta de los glóbulos rojos y hemólisis crónica.

Eficacia clínica: Tasa de respuesta del 40% vs. 0% con placebo. La respuesta se definió como un aumento de $\geq 1,5$ g/dl en la concentración de hemoglobina (Hb), sostenido desde el inicio en 2 o más evaluaciones programadas (semanas 16, 20 y 24) durante el período de dosis fija sin transfusiones.

Efectos Adversos: Más comunes ($\geq 10\%$): disminución de estrona (varones), aumento de urato, dolor de espalda, disminución de estradiol (varones) y artralgia. Graves (10%): fibrilación auricular, gastroenteritis, fractura de costillas y dolor musculoesquelético.



Faricimab (Vabysmo®) Genentech

Indicación: Tratamiento de la degeneración macular neovascular relacionada con la edad (húmeda) y edema macular diabético.

Tipo: Medicamento biológico. Anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1) biespecífico.

Mecanismo: Actúa a través de la inhibición de dos vías, al bloquear al factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) y a la angiopoyetina-2 (Ang-2). Al inhibir el VEGF-A, faricimab suprime la proliferación de células endoteliales, la neovascularización y la permeabilidad vascular. Al inhibir Ang-2, se cree que faricimab promueve la estabilidad vascular y desensibiliza los vasos sanguíneos frente a los efectos de VEGF-A.

Eficacia clínica: Se observaron reducciones en el grosor del subcampo central (central subfield thickness; CST) desde el inicio hasta el primer año de tratamiento en todos los brazos de tratamiento en dos estudios de fase 3 comparativos con aflibercept en cada una de las indicaciones, donde mostraron que faricimab no es inferior al comparador.

Efectos adversos: Más comunes: hemorragia conjuntival (6-8%), moscas volantes (3%), aumento de la presión intraocular (3%), dolor ocular (2-3%), lágrima del epitelio pigmentario de la retina (1-3%).

