

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 2 (2022) · ABRIL - JUNIO

ACCESO ABIERTO

Asn279

Trp271

Leu199

Mg

Glu283





ANALES

RANF

REAL ACADEMIA
NACIONAL DE FARMACIA

REVISTA CIENTÍFICA

AÑO 2022 · NÚMERO 02

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

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

VOLUMEN 88. NÚMERO 2 (2022) · ABRIL - JUNIO

SUMARIO

OPINIÓN

JOSÉ FÉLIX OLALLA Y SU LIBRO, *LA TRAMA DEL CIELO*:

UN POETA EN LA ACADEMIA

FRANCISCO JAVIER PUERTO SARMIENTO

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

ANTIBIOTIC RESISTANCE PATTERNS IN INFECTIONS ASSOCIATED WITH HEALTH CARE IN A THIRD LEVEL CENTER WITH HOSPITAL RECONVERSION IN THE COVID-19 PANDEMIC

JORGE ANGEL ALMEIDA VILLEGAS, JOSÉ ALFONSO GUTIÉRREZ GUTIÉRREZ, ET AL.

DESCIFRANDO EL MECANISMO DE INHIBICIÓN DE UNA PSEUDOQUINASA: LA QUINASA LIGADA A INTEGRINAS Y EL CPD22

JAVIER GARCÍA MARÍN

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

GEN 15 ESTIMULADO POR INTERFERÓN, NEXO COMÚN DEL DAÑO VASCULAR EN LA HIPERTENSIÓN, LA OBESIDAD Y LOS ANEURISMAS AÓRTICOS

MARÍA GONZÁLEZ AMOR Y ANA B. GARCÍA REDONDO

LA INTERVENCIÓN ADMINISTRATIVA SOBRE LOS PRECIOS DE LOS MEDICAMENTOS INDUSTRIALES EN ESPAÑA Y SU RELEVANCIA EN LA DISPENSACIÓN DE LOS MISMOS EN LAS OFICINAS DE FARMACIA

SILVIA ENRIQUEZ FERNÁNDEZ

LA FRONTERA CON LOS PRODUCTOS SANITARIOS EN EL ACTUAL MARCO LEGISLATIVO ESPAÑOL

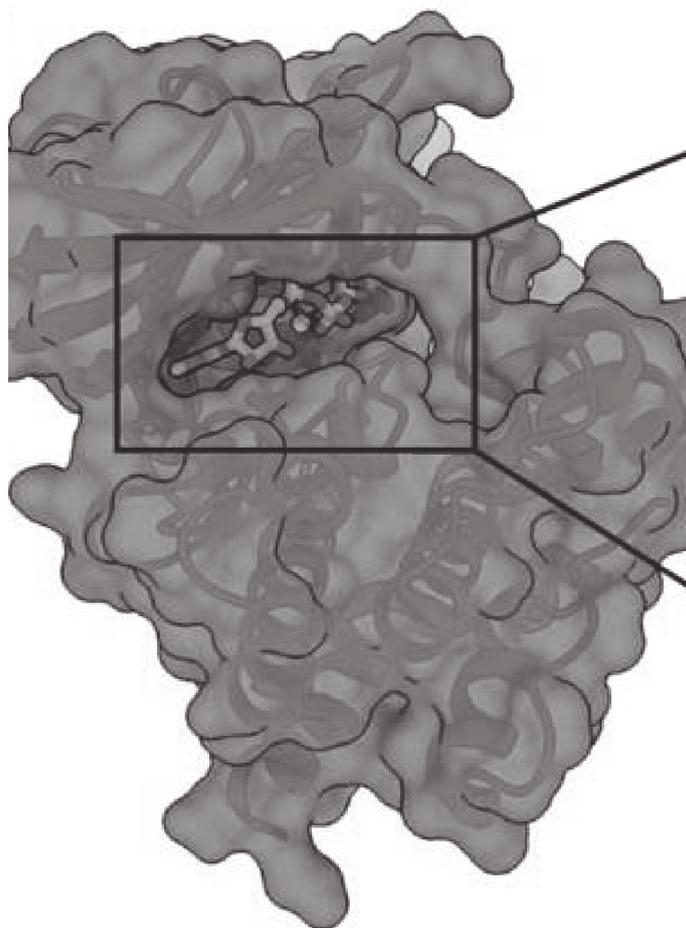
PAU ANTICH-ISERN Y JUAN APARICIO-BLANCO

NOTICIAS

FÁRMACOS DE NUEVA APROBACIÓN

FÁRMACOS NOVEDOSOS AUTORIZADOS RECIENTEMENTE POR LA EMA Y LA FDA (2º 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
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)
Vicenzo Tortorella (Italia)
Bernard Portha (Francia)
Joaquim Alexandre Ribeiro (Portugal)
Herbert Zimmermann (Alemania)
Adolfo Pérez Miravete (Méjico)
Carl - Göran Eden (Suecia)

ÍNDICE

p. 117

JOSÉ FÉLIX OLALLA Y SU LIBRO, *LA TRAMA DEL CIELO*: UN POETA EN LA ACADEMIA
FRANCISCO JAVIER PUERTO SARMIENTO

p. 123

ANTIBIOTIC RESISTANCE PATTERNS IN INFECTIONS ASSOCIATED WITH HEALTH CARE IN A THIRD LEVEL CENTER WITH HOSPITAL RECONVERSION IN THE COVID-19 PANDEMIC
JORGE ANGEL ALMEIDA VILLEGAS, JOSÉ ALFONSO GUTIÉRREZ GUTIÉRREZ, ET AL.

p. 131

DESCIFRANDO EL MECANISMO DE INHIBICIÓN DE UNA PSEUDOQUINASA: LA QUINASA LIGADA A INTEGRINAS Y EL CPD22
JAVIER GARCÍA MARÍN

p. 149

GEN 15 ESTIMULADO POR INTERFERÓN, NEXO COMÚN DEL DAÑO VASCULAR EN LA HIPERTENSIÓN, LA OBESIDAD Y LOS ANEURISMAS AÓRTICOS
MARÍA GONZÁLEZ AMOR Y ANA B. GARCÍA REDONDO

p. 187

LA INTERVENCIÓN ADMINISTRATIVA SOBRE LOS PRECIOS DE LOS MEDICAMENTOS INDUSTRIALES EN ESPAÑA Y SU RELEVANCIA EN LA DISPENSACIÓN DE LOS MISMOS EN LAS OFICINAS DE FARMACIA
SILVIA ENRIQUEZ FERNÁNDEZ

p. 209

LA FRONTERA CON LOS PRODUCTOS SANITARIOS EN EL ACTUAL MARCO LEGISLATIVO ESPAÑOL
PAU ANTICH-ISERN Y JUAN APARICIO-BLANCO

p. 235

FÁRMACOS NOVEDOSOS AUTORIZADOS RECIENTEMENTE POR LA EMA Y LA FDA (2º TRIMESTRE DE 2022)
SANTIAGO CUÉLLAR RODRÍGUEZ

JOSÉ FÉLIX OLALLA Y SU LIBRO, *LA TRAMA DEL CIELO*: UN POETA EN LA ACADEMIA

JOSÉ FÉLIX OLALLA AND HIS BOOK, *LA TRAMA DEL CIELO*: A POET AT THE ACADEMY

Francisco Javier Puerto Sarmiento

Académico de número de la Real Academia Nacional de Farmacia

autores de correspondencia: japuerto@ucm.es

OPINIÓN





1. INTRODUCCIÓN

En el año 2011, la Academia entregó la Medalla Carrado, en su clase de oro, a Raúl Guerra Garrido, farmacéutico y novelista, autor multipremiado entre otras distinciones con el Premio Nadal, el de las Letras de Castilla y León y el Nacional de las Letras Españolas.

Once años después, José Félix Olalla presentaba su último libro en nuestra institución. Sin la precisión requerida a un historiador, creo que es la primera vez en la cual se produce tal hecho, por lo cual me pareció oportuno escribir una presentación especial y hoy publicarla en el órgano de difusión académica para dejar constancia, también escrita, de lo sucedido.

2. SOBRE EL LUGAR

Presentar un libro de poemas en una Real Academia no es cuestión novedosa. Hacerlo en una sesión ordinaria de la misma, a mi parecer, lo es mucho.

Las presentaciones poéticas suelen ser acontecimientos casi privados, en ocasiones semiclandestinos, celebrados por lo común en alguna de las librerías con capacidad para hacerlo, en el reservado de un bar o en alguna Casa de Cultura de barrio. Por ello tienen el aire de la complicidad estética compartida, el elitismo del amor a algo en apariencia periclitado, el olor de los libros impresos o de la cerveza muy fría, excepción hecha, claro, de los acontecimientos multitudinarios de jóvenes dedicados al rap o a manifestaciones culturales cuasi ágrafas, valoradas por algunos por su primitivismo tribal o por su importancia económica, pero que a uno se le hace muy cuesta arriba introducir en los fenómenos literarios, ni comparándolos con el dadaísmo y menos con el surrealismo como, en su día, se me hacía cuesta arriba considerar poeta al “pipas”, el electricista de mi pueblo, vate incansable de pareados sin fin, mediante los cuales contaba los acontecimientos de toda La Ribera quien, tras una época sometido a tratamiento médico, perdió su aparentemente inacabable venero versificador.

La Academia —al menos las de ciencias y entre ellas la de Farmacia— no es propicia a estas consideraciones, ni al acercamiento imprescindible entre quienes quieren vibrar al unísono con el corazón del poeta. La Academia debería ser el reino del protocolo y la razón, no el del sentimiento, con el desorden momentáneo causado por el encuentro con los ojos del otro, tan parecidos, siempre a los nuestros.

En este acto, por tanto, conservaremos las formas académicas, acaso más que nunca, porque lo haremos con absoluto respeto a lo que la institución representa y muy contentos de que haya asumido a la poesía como parte constituyente de sí misma, cuestión

en absoluto extraña si nos paramos a pensar un poco, pues no hay nada más poético que la compasión, el apasionarse con los otros, y los sanitarios fundamentan su actividad —o deberían hacerlo— precisamente en esa manera de ser capaces de ponerse en el lugar del próximo, para tratar de mejorarle la vida o sanar su enfermedad.

3. SOBRE LA POESÍA

La poesía, desde mi punto de vista, es una de las actividades humanas de mayor mérito y profundidad pues, junto a la filosofía, desenreda y explica al ser humano, en la pluma del poeta y en lo que del poema tienen aquellos que lo escuchan o leen.

No sea esto entendido en detrimento de la ciencia, dedicada a desentrañar la naturaleza por lo menudo para, unas veces ayudarnos en nuestro vivir de muy diversas formas o, en nuestra peor faceta, en la tarea de destruirnos implacablemente mediante la guerra.

Entiéndase como la certeza de que no hay dos culturas, sino una sola y, parafraseando a Marañón, el farmacéutico que solo de ciencia o farmacia sabe, ni de lo suyo conoce.

Un científico no destruido por el engreimiento, ni por el materialismo desbocado al que conduce la petulancia, es un ser eminentemente curioso; repleto de preguntas y con escasas certidumbres. Por tanto nada de lo humano puede serle ajeno y lo más elevado de lo humano es la filosofía y la poesía.

¿Qué entiende uno por poesía?

Si fuera un romántico y me lo preguntara una dulce señora a quien quisiera conquistar, le contestaría lo mismo que don Adolfo:

¿Qué es poesía?, dices mientras clavas/en mi pupila tu pupila azul./¿Qué es poesía? ¿Y tú me lo preguntas?/ Poesía... eres tú (1).

Pero Bécquer se hacía trampas en el solitario. Hoy se le considera autor, junto a su hermano Valeriano, de *Los Borbones en pelota (2)*, lo cual dejaría colocado en su justo punto su delicadísima sensibilidad, no ajena a la crítica satírica despiadada, si en realidad fueran los creadores de las láminas.

Borges no se jactaba de lo escrito, sino de lo leído (3) y daba al lector una gran importancia en el acabado del texto pues, sin su lectura e interpretación, quedaría inconcluso.

Ezra Pound, llegó a escribir un manual pedagógico sobre la lectura en donde se ocupa, entre otros asuntos y a su muy peculiar manera, de la métrica y el ritmo (4).

Para mí, quien más bellamente ha definido la poesía es nuestro compañero León Felipe:

Deshaced ese verso. Quitadle los caireles de la rima, el metro, la cadencia/ y hasta la idea misma.../Aventad las palabras.../y si después queda algo todavía,/eso/ será la poesía (5).



Para no hacer esto interminable diré que para Gabriel Celaya *la poesía es un arma cargada de futuro* y por eso, algunos, leímos tanta durante nuestra juventud vivida durante el antifranquismo. Luego me interesó más lo individual que lo social y renegué de los Alberti, Panero o Neruda militantes, en uno u otro bando. No pude hacerlo de Gil de Biedma, demasiado individualista y excepcionalmente bello en su poética como para cubrir casi cualquier defecto, excepto la publicación de sus memorias por sus herederos; de Miguel Hernández me quedo con *su elegía a Ramón Sijé* y de Lorca con su *Poeta en Nueva York*; De quienes ahora escriben en la llamada línea clara, entre Luis Alberto de Cuenca y Luis García Montero, prefiero a mi compañero en la Real Academia de la Historia.

Entre los clásicos, y a vuela pluma, destacaría sobre todos a San Juan de la Cruz, sin olvidar al Arcipreste de Hita, a Quevedo o al impresionante Jorge Manrique.

4. SOBRE FARMACÉUTICOS POETAS

Como esta rememoración memorística de nombres y aromas poéticos sólo tiene la finalidad de enmarcar la de nuestro protagonista pasaré a enumerar la breve nómina de quienes tienen la doble militancia de farmacéuticos y poetas.

En primer lugar Casimiro Gómez Ortega, botánico del siglo XVIII, considerado tal por sus contemporáneos y amigos de la Fontana de Oro, quienes le denominaban *botelio*, no se sabe a ciencia cierta, si por su afición a la bota o por su aspecto de tal, debido a su extraordinario sobrepeso. Casimiro fue un hombre muy conocido en su tiempo, catedrático Primero del Real Jardín Botánico, director de las expediciones botánicas al nuevo mundo, miembro de las Reales academias de Medicina e Historia y, sobre todo, poseedor de una mítica botica en la calle de la Montera.

Con los réditos de la misma fue capaz de efectuar una política diplomática, nacional e internacional, de hospitalidad madrileña, en largas comidas de más de cinco horas. Su poética es la de un correcto versificador, atenido a las reglas de la métrica y de la rima, carente de cualquier otra finalidad que el halago al monarca reinante o a cada uno de sus amigos. Por eso, pese a tener una cierta familiaridad con su figura al ser su biógrafo, me revuelve el estómago considerarle poeta (6).

El mayor y más conocido de todos, sin lugar a dudas, es León Felipe. Un personaje anárquico, entrañable y lírico en su desvalimiento atolondrado. Sin embargo no deja de ser un epígono, importante eso sí, de Walt Whitman. Sin conocer la obra del norteamericano, la suya es de una grandeza desmesurada. Conociéndola se queda en la magnífica tarea de un gran discípulo.

Pocos más pueden ser incluidos en este elitista apartado:

el conguense Federico Muelas (7), hombre de tertulias literarias e iniciativas culturales. La suya es una poética de resonancias religiosas, de angustias íntimas y de lírica descripción de su ciudad natal. Su gran presencia social y la hiperactividad literaria le permitieron recibir importantes premios a lo largo de su vida y ser recordado, en la actualidad, con una estatua en su Cuenca natal. He de reconocer, sin embargo, no haberle leído con la debida intensidad, acaso por el secuestro efectuado por el progresismo izquierdista, durante el franquismo, del ámbito cultural, cuestión que seguirá casi igual si no fuera por algún texto de Andrés Trapiello (8).

Junto a él y a una altura poética similar o superior, está el poeta palentino José María Fernández Nieto, cuya rebotica, en la calle Mayor de su ciudad, fue lugar de encuentro de intelectuales y poetas durante muchos años. Fue autor de unos veinte libros en donde cabían los temas personales y la descripción casi notarial y bellísima, como Miguel Delibes, de un mundo rural castellano en extinción.

Hay un mundo muriéndose/rosa a rosa, palabra por palabra, /un mundo encanecido/ Los brazos se cansaron/ de sostener estrellas, de acariciar el humo, /de proclamar el aire.

O en este otro verso:

...y nosotros/que nacimos con ellos en la trébede/también pertenecemos a sus lágrimas (9).

Además de obtener el Premio de las Letras de Castilla y León en 2011, fue presidente de la Asociación Española de Farmacéuticos de Artes y Letras, como quien ahora nos presenta un poemario y como nuestro querido y desaparecido presidente, Juan Manuel Reol.

Entre los extranjeros Georg Trakl, farmacéutico militar alemán. Se suicidó tras la batalla de Grodek, en 1914, durante la primera guerra mundial, al sentirse incapaz de soportar tanta tragedia humana. Su libro *Sebastián en sueños y otros poemas* (10), forma parte del reducido número de textos que residen permanentemente sobre mi mesilla de noche. El por qué sólo lo puede entender quien haya leído un libro de poesía y le haya conmovido profundamente.

De los actuales citaré solo a Margarita Arroyo, con una producción poética escasa pero exquisita y disculparé mi desconocimiento de los demás pues, aunque soy un gran lector de literatura, no lo soy tanto de poesía (11).

5. SOBRE JOSÉ FÉLIX OLALLA

A José Félix Olalla le conozco desde hace muchísimos años, en la época brillante de AEFLA. Como escribí (12), me pareció siempre un ornitólogo belga con aires aristocráticos. Lo de ornitólogo por estar siempre concentrado en sí mismo, en su trabajo, en los



suyos y salir del ensimismamiento invariablemente con tremenda amabilidad y educación —como fantaseo deben hacerlo los ornitólogos o al menos los ornitólogos ingleses decimonónicos—; lo de belga, por el aire despistado como el profesor Tornasol y para darle al personaje mayor barniz cosmopolita y lo de los vestigios aristocráticos porque conocí a su padre, don Claudio Olalla, en la biblioteca de la Real Botica. No sé si era amigo o conocido de mi maestro Guillermo Folch, pero atestiguo su ejemplar discreción y amabilidad, frente al siempre huracanado don Guillermo quien, en nombre de la amistad, se permitía algunas divertidísimas transgresiones, como fotografiar libros únicos a hurtadillas, a lo cual don Claudio reaccionaba con suaves admoniciones y amabilísimo disimulo, frente a la perplejidad del entonces joven profesor ayudante que yo era.

Con José Félix siempre me han ocurrido casualidades curiosas. Cuando iba a preparar estas palabras, adquirí en el Rastro un estudio sobre la comedia *Las quinas de Portugal*, atribuida a Tirso de Molina (13). En ella se recogen los siguientes versos:

*Mari Pabros me pedía/ la mía [la mano] de matrimonio/
y yo, como amor la enseño,/dándole a esotra vacía/ burlada se quedaría/
si por Olalla la dejo/ que hay mano que da el pellejo/ pero no la voluntad.*

En este caso Olalla no me pidió la mano, -lo cual en este mundo de hoy no tendría mayor novedad- sino presentarle su libro. Con toda mi buena voluntad le propuse hacerlo en esta Real Academia Nacional de Farmacia y el señor Secretario lo convirtió en acto académico, en señal de respeto al autor, a su obra y a la poesía en general, cosa que no da ni el pellejo, ni la voluntad, sino el entendimiento de que nuestra cultura es una y en ella deben estar presentes nuestros poetas.

Nuestro autor lleva publicando poesía desde 1981, más de cuarenta años y, desde mi peculiar punto de vista, cada día escribe mejor y de manera más lírica. Muy a menudo se dice que la ciencia y la poesía es cosa de la primera juventud. Entre mis conocidos y amigos la premisa es falsa y entre mis admirados también, pregúntesele sino al espectro de Goya, maestro genial a los ochenta y un años. Quienes siguen trabajando, cada día lo hacen con mayor exactitud y primor.

De sus primeras obras poco sé. Fueron de gran importancia y una de ellas quedó finalista y fue publicado en la colección de Adonais —conozco su reedición— lo cual es sello y garantía de calidad (14).

Empecé a leerle, sin lugar a dudas, al calor del premio Mario Ángel Marrodán, obtenido el año 1994 con *El tiempo intermedio*, en donde se hace honor al título. Se evoca lo pasado con serena nostalgia y se tiembla ante lo horrendo de algunos aspectos vitales en poemas como *La rosa de los hospitales*; *Recuerdo de los escritores fracasados* o *Encuentro en la casa paterna* (15).

En 1997 recibe el premio Villa de Martorell por *Después de nosotros*, en donde, por primera vez, explica la formación del mundo desde la poesía. Desde la explosión inicial hasta la actualidad, pasando por alguna de las más épicas hazañas de la conquista española de América (16).

En 2002 publica *Colección particular*, un cuidadosísimo conjunto de poemas inspirados en la obra de diversos pintores de su peculiar afición: desde Francisco Pradilla y su “Doña Juana recluida en Tordesillas” o “La primavera” de Boticelli, hasta una serie de retratos. Un libro, inicio de una colección, constituido en una auténtica delicatesen, no sé si más agradable para quien lo lee o para quien ha sido capaz de pergeñarlo y llevarlo a cabo con tanta eficacia y gusto (17). En su día debió agradarme mucho, porque tengo dos ejemplares, uno adquirido por mí y otro dedicado por el autor.

Con el *Canon de Medicina*, ganó en 2006 el premio Juan Bernier en Córdoba (18). En su día lo leí con agrado y provecho. Tal vez lo consulté demasiado porque no he sido capaz de encontrarlo en mi desordenadamente ordenada biblioteca, pero trataba sobre historia de la medicina y de la farmacia, con lo cual, a lo largo de su vida, en su poética, ha ido tocando todos los temas de su mayor interés.

En 2007 gana el premio de poesía del Ayuntamiento de Cúllar Vega, con *Cerca de tu memoria* (19), un libro, a mí me parece, con algunas resonancias del antes citado León Felipe, sobre todo en los títulos, pero en donde cada vez más su poética se va afilando: la nostalgia parece llevadera y la intimidad más hermosa. Desigual, porque no persiste en un tono único, sino que lo divide en una parte íntima, otra narrativa, unas reflexiones intimistas y unas canciones juveniles. No es, a mi parecer, un poemario cerrado, sino una serie de temas recopilados a modo de antología, en donde se mezcla lo narrativo, lo intimista dirigido hacia el lector, lo meramente íntimo, capaz o no de troncar con quien lo lee y unas muy alegres canciones juveniles en las cuales se habla de la pérdida o ganancia del tiempo, de las excursiones a los castillos de la infancia, de las peleas infantiles y de todo aquello que forma parte de nuestro común acervo de recuerdos gratos.

Con *Los signos del pentagrama*, ganó el premio de poesía Villa de Benasque en 2010 (20). Aquí, como en su anterior libro se apoya, ahora no en cuadros, sino en pasajes de sus piezas musicales predilectas, desde las más clásicas, hasta los Beatles, con una agilidad literaria verdaderamente prodigiosa y digna de un mayor reconocimiento popular.

En 2014 publicó *Más amor si más hubiera* (21), un libro de improbable explicación alejada de la poesía en sí misma. Apoyado en sus lecturas y en su experiencia poética el contenido es coherente con el título. Él lo explica en la contraportada:

Es el hombre quien te habla con libertad/igual que un interlocutor no cohibido,/quien ve el agua que fluye/pero no ve la fuente.



La cuarta sección de este texto, titulada *Espiral de ramas verdes*, resultó ganadora del premio Quijote de Plata, 2014.

El año 2016, su amigo José Vélez García Nieto editó su *Nomenclátor (cien poemas)* (22) en la colección PHARMA-KI creada por ellos en AEFLA (23). Lo presentó su también amiga Margarita Arroyo de quien copio estas palabras:

La suya además es a veces una poesía comprometida. Pero no con el grito y el desgarró. No con la rabia y la dureza, sino con el amor, la valentía, con la verdad, con el hombre, con Dios y con la vida en su vertiente más limpia.

Apreciaciones que comparto si el párrafo hubiera acabado en la vida, pero no he querido mal citar a una persona también de mi querencia. La vida reflejada en la poética de nuestro común amigo, es limpia, en tanto y cuanto puede serlo. Eso sí, no añade turbiedades añadidas a las arrastradas de suyo por la propia existencia, ni canta a las flores del mal (24), ni a Maldoror (25).

En 2015 reeditó *Doble luna de Marte* (26), que el reconoce como un conjunto de poemas reunidos para presentarse a un concurso. Aunque no lo hizo él, sino su hermano Jacobo, quedó el segundo en 1984 y fue publicado por Adonais. Se observa ya su peculiar voz y sus temas constantes: la ciencia, Dios, el amor, los desastres artificiales de la vida como la destrucción por las drogas... en definitiva una mirada intimista pero también social, siempre serena aunque a veces nostálgica sin llegar a ser amarga.

Cuando podíamos temernos lo peor, pues las reediciones de las obras juveniles, si son buenas, muchas veces son presagio de abandono y recogimiento en lo que uno fue sin ya serlo, en 2019 publicó, *¿Quién leerá esto?* (27), una obra de aliento poético inacabable, límpida, con un oficio extraordinario pero, sobre todo, con una inspiración sorprendente y una madurez conquistada, tanto en los aspectos formales como en los contenidos. Sigue con sus temas acostumbrados: las inquietudes religiosas, no abordadas desde los cándidos aspectos populares, sino desde otros cercanos a la mística (28), su propia experiencia, la literatura en donde un verso de Luis Rosales puede cambiarte la vida y la asunción de su destino: *No lloro lo perdido, Señor, nada se pierde*, o sus poemas: "me declaro responsable de mi vida" o "esta barca averiada que gobierna", entre otros. Creo que fue en esta ocasión, después de leerlo, cuando no me pude contener y le mandé un correo electrónico con un mensaje conciso: *querido amigo: Cada día escribes mejor*. Y eso se lo enviaba un lector casi setentón a un poeta sesentón.

En 2021 publica un texto delicioso, *Letra de vuelta* (29), en donde a modo de los extintos exámenes de septiembre marca su posición personal ante la literatura y la lectura, desde el Quijote, hasta Tarzán o Sherlock Holmes.

Con esto el poeta se da la satisfacción de establecer una trilogía personal maravillosa sobre sus aficiones pictóricas, musicales

y literarias. Un lujo al alcance de muy pocos que, sin embargo, pueden permitirse los poetas, al menos este poeta que jamás dependió de lo escrito pues, pese a su enorme calidad literaria, se ganó su sustento, primero como alto funcionario del Estado y luego como alto ejecutivo de una multinacional farmacéutica, en donde no sé si fue o no libre, pero logró una absoluta libertad con respecto a su quehacer poético.

En prosa publicó *La lira de Tirteo* (30). Allí recoge ciento veintiuna reseñas de poemas o novelas, antes publicadas por él en *Pliegos de Rebotica*. Entre ellas la de la única novela publicada por mí, lo cual me llena de satisfacción.

Hace no demasiado tiempo, su libro primerizo, *Los pies del mensajero*, fue publicado en Italia traducido a su idioma y el poemario *Acuarela*, lo desconozco.

José Félix es también académico correspondiente de la Real Academia de Farmacia de Cataluña y miembro colaborador de la sección de filología y literatura de la institución Gran Duque de Alba.

6. SOBRE LA TRAMA DEL CIELO

A la vista de lo hasta ahora dicho entenderán porqué me presté inmediatamente a participar en la presentación de su libro y ofrecí hacerlo en la Real Academia, en lugar de en la librería en donde suele efectuarlo la editorial Vitrubio. No es cuestión de amistad, sino de admiración hacia un poeta cercano.

Ahora, en la recta final de la pandemia, en el inicio de su jubilación, el poeta nos presenta *La trama del cielo* (31). He hablado demasiado y será mi copresentador y el autor quienes lo acaben de presentar, déjenme decir que es, de nuevo, el intento, ahora más depurado de comprender el universo, desde un aspecto científico y, sobre todo, poético. Si hubiéramos de compararlo con algo sería con el *De rerum natura* de Tito Lucrecio Caro (32), si bien el romano tenía intenciones didácticas y Olalla simplemente poéticas.

De su lectura se deduce, al menos yo deduzco, que cada ser humano es, en sí mismo, un universo. Cada vez que un niño abre los ojos, nace un mundo nuevo, cada vez que se cierran para siempre, desaparece.

En estos tiempos de guerras inexplicables y atávicas, convendría asumir las palabras de Sebastián Castellio (33), escritas en el siglo XVI, según las cuales cuando se mata a un hombre para combatir una idea, no se combate una idea, sino que se mata a un hombre y lo que, a mi parecer, sugiere aquí nuestro poeta.

Aparte de la evidencia científica de la inmanencia del universo frente a nuestra fragilidad, todos y cada uno de nosotros, de cualquier sexo, creencia, color o riqueza, formamos un universo propio e irrepetible y el universo y cada universo, debe ser siempre sagrado y tratado con los mayores miramientos y afecto.



7. REFERENCIAS

1. Gustavo Adolfo Bécquer, *Rimas*, XXI.
2. *Los Borbones en pelota*, ed. y estudio introductorio de Isabel Burdiel, Zaragoza: Institución Fernando el Católico, 2012.
3. Jorge Luis Borges, "Un lector" *Elogio de la sombra*, 1969; También Luis Alberto de Cuenca, *Por fuertes y fronteras*, Madrid: Visor de Poesía, 1996.
4. Ezra Pound, *El ABC de la lectura*, Madrid: Ediciones y talleres de escritura creativa Fuentetaja, 2000.
5. León Felipe, *Poesías completas*, Madrid: colección Visor de poesía, 2004, p. 72. El poema acaba: *¿Qué/importa/que la estrella/esté remota/y deshecha/ la rosa? .../Aún tendremos/el brillo y el aroma.*
6. Francisco Javier Puerto Sarmiento, *Ciencia de Cámara. Casimiro Gómez Ortega (1741-1818) el científico artesano*, Madrid, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, 1992.
7. Francisco Javier Puerto Sarmiento, -Con firma-, Federico Muelas, *Mundo Farmacéutico*, 2015, nº 289, pág. 31.
8. Andrés Trapiello, *Las armas y las letras*, Literatura y guerra civil (1936-1939), Barcelona: Destino, 2019.
9. José María Fernández Nieto, *Antología*, Palencia: Ediciones Cálamo, 1997.
10. Georg Trakl, *Sebastián en sueños y otros poemas*, Barcelona: Galaxia Gutenberg, 2006.
11. Debería citar, tal vez, a Rafael Palma Pradillo, pero en mi biblioteca personal sólo tengo su libro *Primera canción*, Cartagena: imprenta Francisco Gómez, 1959, y es un texto primordialmente religioso.
12. Francisco Javier Puerto Sarmiento, *Fiat Secundum Artem*, "José Félix Olalla", *El Farmacéutico*, 2006, nº 366, pág. 117.
13. Juan Antonio Tamayo, "Los manuscritos de <Las quinas de Portugal>" *Revista de Bibliografía Nacional*, 1942, T. III, fasc. 1º y 2º, pp. 38-63.
14. José Félix Olalla, *Ciudad pasajera*, Barcelona: La Mano en el Cajón, 1981; *Doble luna de marte*, Madrid: Rialp, colección Adonais, 1985; *Los pies del mensajero*, Madrid: Arbolé, 1991; Luis Jiménez Martos, *Antología general de Adonais (1969-1989)*, Madrid: Adonais, 1989.
15. José Félix Olalla, *En el tiempo intermedio*, Vigo: ediciones Cardeñoso, 1994.
16. José Félix Olalla, *Después de nosotros*, Barcelona: Seuda ediciones, 1997.
17. José Félix Olalla, *Colección particular*, Madrid: Arte Infantas, 2002.
18. José Félix Olalla, *Canon de Medicina*, Córdoba: Arca del Ateneo, 2006.
19. José Félix Olalla, *Cerca de tu memoria*, Madrid: Gato verde ed. 2007
20. José Félix Olalla, *Los signos del pentagrama*, Lleida: editorial Milenio, 2010. Dedicado a su madre y a Francisco Femenía a quien, tal vez, también debería haber incluido en la nómina de poetas farmacéuticos pero cuya obra, lamentablemente, desconozco.
21. José Félix Olalla, *Más amor si más hubiera*, Madrid: ediciones Vitrubio, 2014.
22. José Félix Olalla, *Nomenclátor (cien poemas)*, José Vélez García-Nieto (ed.), Madrid: PHARMA-KI, 2016.
23. Francisco Javier Puerto Sarmiento, *En tierra de nadie*. "Pharma-Ki" OFFARM, 2002, vol. 21, nº 7, pp. 154-155.
24. Charles Baudelaire, *Las flores del mal*; una edición bilingüe en <https://www.cjpb.org.uy> > Baudelaire-Flores-Mal.
25. Isidore Ducasse, conde de Lautréamont, *Los cantos de Maldoror*, Valdemoro: VALDEMAR, 2016
26. José Félix Olalla, *Doble luna de Marte* (primera edición en 1985), Madrid: ediciones Vitrubio, 2016.
27. José Félix Olalla, *¿Quién leerá esto?*, Madrid: Ediciones Vitrubio, 2019.
28. Aunque es bastante evidente a que me refiero, para entenderlo, desde un punto de vista histórico, es buena la lectura de Julio Caro Baroja, *Las formas complejas de la vida religiosa: (religión, sociedad y carácter en la España de los siglos XVI y XVII)*, Madrid: Sarpe, 1985.
29. José Félix Olalla, *Letra de vuelta*, Córdoba: Asociación Cultural Andrómida, 2021.
30. José Félix Olalla, *La lira de Tirteo (121 libros comentados)*.
31. José Félix Olalla, *La trama del cielo*, Madrid: Ediciones Vitrubio, 2022.
32. Lucrecio, *De rerum natura. De la naturaleza*, Barcelona: Acanalado, 2012.
33. Sebastián Castellio, *Contra libellum Calvinii in quo ostendere conatur haereticos jure galdii concordos esse...*, Traducción y notas, Joaquín Fernández Cacho, revisión y notas de Ana Gómez Rabal, Villanueva de Sijena: Instituto de Estudios Sijenenses "Miguel Servet", 2009. Stefan Zweig, *Castello contra Calvino. Conciencia contra la violencia*, Barcelona: Acanalado, 2001.

Si desea citar nuestro artículo:

José Félix Olalla y su libro, *La trama del cielo*:

Un poeta en la Academia

Francisco Javier Puerto Sarmiento

An Real Acad Farm [Internet].

An. Real Acad. Farm. Vol. 88. nº 2 (2022) · pp 117-122

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2022.88.02.01>

José Félix Olalla and his book, *La trama del cielo*:

A poet at the Academy

Francisco Javier Puerto Sarmiento

An. Real Acad. Farm. Vol. 88. Nº 2 (2022) · pp.117-122

ANTIBIOTIC RESISTANCE PATTERNS IN INFECTIONS ASSOCIATED WITH HEALTH CARE IN A THIRD LEVEL CENTER WITH HOSPITAL RECONVERSION IN THE COVID-19 PANDEMIC

PATRONES DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS EN INFECCIONES ASOCIADAS A LA ATENCIÓN DE SALUD EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL CON RECONVERSIÓN HOSPITALARIA EN LA PANDEMIA POR COVID-19

Jorge Angel Almeida Villegas^{1,2*}, José Alfonso Gutiérrez Gutiérrez¹, Silvia León Quirino³, Patricia Albarrán Calzonzin³, Alejandro Acosta Ramírez³, Carlos Alberto Rubén Castillo Nava¹, María del Carmen Guzmán Márquez⁴

¹University of Ixtlahuaca CUII, Ixtlahuaca, Mexico. ²Professional School of Nutrition, IUEM University, Metepec, Mexico ³Faculty of Chemistry, Autonomous Mexico State University, Mexico. ⁴Microbiology Laboratory Medical Center, Toluca, Mexico. ⁵Faculty of Medicine, Autonomous Mexico State University, Mexico.

corresponding author: angelalmeidavillegas@gmail.com

INVESTIGACIÓN

ABSTRACT

Objetivo: Description of the different isolated microorganisms and their prevalence in infections associated with health care, in addition to determining their patterns of resistance to antibiotics in patients admitted with a confirmed or suspected diagnosis of COVID-19 in the Intensive Care Unit, during a third-level medical center with hospital reconversion. **Method:** Patient demographic data was obtained from the clinical record, with defined criteria. Antibiotic resistance patterns were evaluated as well as the identification of isolated bacteria in cultures of expectoration, pleural fluid, catheter tips. For bacterial identification and resistance mechanisms, automated equipment and phenotypic tests were used, following the CLSI (Clinical & Laboratory Standards Institute) criteria.

Results: A total of 100 patients with bacterial infection added to the main COVID-19 picture were obtained, representing pneumonia, urinary tract infection, catheter infections and bacteremia. A total of 100 strains were isolated, of which 84 are Extremely Drug Resistant, 12 Multidrug Resistant and only 4 variable sensitivity. The bacteria with the highest prevalence is *Staphylococcus aureus* with, followed by *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia*. 100% of the patients admitted to the ICU (Intensive Care Unit) had death.

Conclusion: The increase in resistance to antibiotics in the COVID-19 pandemic has set off alarms due to the complication that this brings, and the improper use of drugs as prophylaxis or attempted treatment only generates selective pressure that leads to an increase in resistance as observed in the isolated strains in this study, where the vast majority present enzymes as well as other resistance mechanisms that confer them to be XDR (Extremely Drug Resistant).

RESUMEN

Objetivo: Descripción de los diferentes microorganismos aislados y su prevalencia en infecciones asociadas a la atención de la salud, además de determinar sus patrones de resistencia a antibióticos en pacientes ingresados con diagnóstico confirmado o sospechado de COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intensivos, en Centro médico de tercer nivel con reconversión hospitalaria.

Método: Los datos demográficos de los pacientes se obtuvieron de la historia clínica, con criterios definidos. Se evaluaron patrones de resistencia a antibióticos, así como la identificación de bacterias aisladas en cultivos de expectoración, líquido pleural, puntas de catéter. Para la identificación bacteriana y los mecanismos de resistencia se utilizaron equipos automatizados y pruebas fenotípicas, siguiendo los criterios del CLSI (Clinical & Laboratory Standards Institute).

Resultados: Se estudió un total de 100 pacientes con infección bacteriana sumado al cuadro principal de COVID-19, de los cuales representó neumonía, infección de vías urinarias, infecciones de catéter y bacteriemia. Se aislaron un total de 100 cepas, de las cuales 84 son Extremadamente Resistentes, 12 Multirresistentes y solo 4 de sensibilidad variable. La bacteria con mayor prevalencia es *Staphylococcus aureus*, seguida de *Pseudomonas aeruginosa* y *Stenotrophomonas maltophilia*. El 100% de los pacientes ingresados en UCI (Unidad de Cuidados Intensivos) tuvieron muerte.

Conclusión: El aumento de las resistencias a los antibióticos en la pandemia de COVID-19 ha hecho saltar las alarmas por la complicación que esto trae consigo, y el uso inadecuado de fármacos como profilaxis o intento de tratamiento solo genera una presión selectiva que conduce a un aumento de las resistencias como se observa en las cepas aisladas en este estudio, donde la gran mayoría presenta enzimas así como otros mecanismos de resistencia que les confieren ser XDR (Extremadamente Resistente).

Keywords:

antibiotic resistance
COVID-19 disease
nosocomial infections

Palabras Clave:

resistencia a los antibióticos
COVID-19
infecciones nosocomiales



1. INTRODUCCIÓN

In December 2019, a series of novel coronavirus-related pneumonia cases were reported in Wuhan, China. The disease was designed as coronavirus disease 2019 (COVID-19) by World Health Organization (WHO) (1). Genetic sequencing of the virus suggests that it is a betacoronavirus closely linked to the SARS virus (2).

Bacterial coinfections, well documented in other respiratory viral infections, notably influenza, have not yet been thoroughly studied for COVID-19 (3). While antibiotics are ineffective for treatment of COVID-19, they are prescribed in patients with suspected or documented COVID-19 for a variety of reasons. This includes difficulty in ruling out bacterial co-infection on presentation, but also the possibility of bacterial secondary infection during the course of the illness (4). The prevalence of bacterial infection ranged from 14% to 100% in intensive care unit (ICU) patients. A recent meta-analysis suggested that only 7% of COVID-19 patients were expected to have bacterial infection. However, it should be noted that most patients received antibiotics before they were diagnosed with bacterial infection (5).

According to existing reports, 50% of COVID-19 deaths experienced secondary bacterial infections (SBIs); thus, patients with SBIs have a higher risk of mortality. SBIs had become the hidden threat lurking behind COVID-19. The effective antimicrobial regimen is still one of the key measures for the successful treatment of COVID-19 (6).

Ventilator-associated pneumonia (VAP) is considered one of the most common hospital-acquired infections and the leading infectious cause of mortality in intensive care units (7). Secondary bacterial pneumonia in a patient on invasive mechanical ventilation has a presentation similar to that of hospital-acquired pneumonia but warrants aggressive use of empiric broad-spectrum antibiotics with coverage for Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa*, and possibly other multidrug-resistant organisms in accordance with the guidelines (8). The mortality is more significant in severe cases compared with the nonsevere group due to the higher coinfection rate in severe patients. For more severely ill patients, they are more likely to receive treatment with invasive catheters, resulting in increased sensitivity to secondary infections with multidrug-resistant pathogens such as *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Enterococcus spp.* (9).

Empiric antibiotic therapy should be de-escalated on the basis of microbiology results and clinical judgment, regularly reviewing the possibility of switching of intravenous to oral route of administration and provide targeted treatment based on microbiologic results. Carbapenems have been the backbone for the treatment of these infections, but the development of strains resistant to these

antimicrobials raises concerns regarding their use. Antibiotic overuse increases the risk of emergence and transmission of multidrug-resistant bacteria. Infections with multidrug-resistant bacteria are more difficult to treat, and associated with increased morbidity and mortality (7).

The negative impact of the use of antibiotics and antimicrobials in general is still unknown with certainty, but a significant increase in the levels of resistance to them in infections associated with health care is estimated

In this study, our objective was to describe the rate of in-hospital infections and the susceptibility patterns of the causative organisms during the COVID-19 pandemic in patients admitted to the Intensive Care Unit.

2. METHODS AND MATERIALS

A retrospective descriptive cohort study was conducted in a tertiary medical center that underwent hospital reconversion for COVID-19 care. The reorganization of the hospital included the expansion of the Intensive Care Unit (ICU). All consecutive patients admitted with confirmed polymerase chain reaction (PCR) or awaiting sample collection, with severe COVID-19 acquired in the community between the months of October 2020 and January 2021 were included. Defined as severe by the presence of any of the following: respiratory rate ≥ 30 breaths per minute, (Oxygen Saturation) SpO₂ $< 80\%$, involvement of 50 % or more of the lung parenchyma as evidenced Chest computed tomography or Corads 4 and 5 criteria. On clinical presentation, demographics, laboratory results, antibiotic prescription upon admission and duration, development and characteristics of intrahospital infections and discharge status were obtained from the electronic medical record of each one of the patients.

The primary outcome was the development of a health care associated infection (HAI). For each case of HAI, the causative microorganism and its susceptibility or resistance pattern were recorded. Secondary outcomes included death during hospitalization and length of stay. Hospital-acquired infections were identified and defined according to the standardized criteria of the National Health Security Network (NHSN).

For detection of SARS-Cov-2 by PCR

To collect the sample for detection of SARS-Cov-2, an oropharyngeal and nasopharyngeal swab was performed in which cases it was possible to do so, and nasopharyngeal swab for cases that required intubation, prior to sample collection. They were stored and transported in universal transport medium for viruses and sent to the State Public Health Laboratory for the detection of the pathogen. The same entity that reports the results as positive or negative, according to the presence or absence of viral genetic material.

Bacterial growth and susceptibility testing

Bronchial secretions were obtained by the tracheal aspiration technique in sterile bronchial aspiration traps, by the medical or nursing staff.

The bronchial secretions were analyzed in the clinical laboratory, in the microbiology area. They were processed in a biosafety cabinet, spreads of the sample were prepared on a slide to perform the Gram stain, for the acceptance of the sample with analytical quality, the Murray-Washington criteria were applied,⁽¹⁰⁾ which establish the acceptable quality for culture of the sample, if it has greater than 25 leukocytes per field and less than (10) squamous epithelial cells per field in the observation with the objective of 100X, samples with greater than or equal to (10) epithelial cells per field in 100X were rejected.

The culture for the rest of the samples was carried out by cross-streaking in 5% sheep's blood agar agar, chocolate agar agar and MacConkey agar, they were incubated at 36 + 1 °C under microaerophilic conditions for 24 to 48 hours.

Bacterial identification was carried out using panel NC86 and PC33, for gram negative bacilli and for gram positive cocci, respectively. The identification and antibiogram of the microorganism was carried out in a commercial MicroScan4[®] system (Beckman, USA). The interpretation of the minimum inhibitory concentration in terms of sensitivity was used by the reference criteria of the CLSI (Clinical & Laboratory Standards Institute).

For the detection of Extended Spectrum Betalactamases reported by the team, a phenotypic manual test was performed

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the evaluated patients.

	n (%)	(DE)
Age (years)		50.2 (12.1)
Male gender	60 (60.0)	-
Overweight	32 (32.0)	
Obesity	29 (29.0)	-
Diabetes mellitus type 2	31 (31.0)	
Arterial hypertension	27 (27.0)	-
Ischemic disease	5 (5.0)	-
Immunosuppression	0 (0.0)	-
HIV	0 (0.0)	-
Positive smoking	31 (31.0)	-
PCR		
Positive	75 (75.0)	-
Negative	3 (3.0)	-
Not confirmed	22 (22.0)	-
ICU	100 (100.0)	-
SpO ₂ > 70%	100 (100.0)	-
Empirical treatment	100 (100.0)	-
Death	100 (100.0)	-

HIV: Human Immunodeficiency Virus, PCR: Polymerase Chain Reaction, ICU: Intensive Care Unit, SpO₂: Oxygen Saturation. Empirical treatment; Levofloxacin and third-generation cephalosporins



using the double disc technique (11). On the other hand, for the detection of resistance to methicillin in the case of *Staphylococcus*, the diffusion test of 1µg oxacillin discs was used, as well as the 30 µg cefoxitin screening (12,13).

The strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas* were considered XDR, MDR according to the classification issued to the amount of drugs and drug families to which they show resistance (14).

Statistic analysis

Categorical variables were reported as frequencies and proportions. Quantitative variables were reported using mean and standard deviation, or median and interquartile range (IQR) according to their observed distribution. Logistic regression analysis to identify the factors associated with the susceptibility of acquiring bacterial infection.

3. RESULTS

In the following study, it was detected that all patients admitted to the Intensive Care Unit received antibacterial therapy as prophylaxis, indicating third-generation cephalosporins and fluoroquinolones by the medical area. 100% of the study sample received levofloxacin and third-generation cephalosporins simultaneously, prior to bacterial infection or during the course of aggregate infection.

During the study period, 150 patients were admitted to the intensive care unit, but those who showed an aggregate bacterial infection related to health care or nosocomial were taken into account for this study.

The demographic data and main characteristics of the patients under study (n = 100) are reported in Table Number 1. Under the criteria established for data analysis.

Where 60% of the sample corresponds to the male gender, 40% to the female gender. Both genders with 100% death after their hospital stay in the Intensive Care Unit. The average age of the study population is 50.2, with standard deviation of 12.1464.

75% of the patients admitted to the Intensive Care Unit report a positive PCR test, while 22% the result is pending by the State Public Health laboratory and only 3% have a negative test. However, 100% presented after their stay an aggregated bacterial infection independent of the result for the disease due to covid-19. Within the biological samples analyzed that comprise 4 6% bronchial secretion, 32% expectoration, 6% catheter tips, 9% blood culture, 4% urine culture and 2% pleural fluid, the main isolated bacteria are listed in table number 2. With a high incidence of *Staphylococcus aureus* 38% and *Pseudomonas aeruginosa* 23%

Table 2. Frequency of bacteria identified in the patients evaluated.

Bacteria Identified	n (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	38 (38.0)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	20 (20.0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	23 (23.0)
<i>Escherichia coli</i>	6 (6.0)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5 (5.0)
Other	8 (8.0)

Other: *E. cloacae*, *S. epidermis*, *E. faecalis*, *S. haemolyticus*.

Gram negative bacteria are those that were isolated in the greatest number with 55% and 45% for Gram positive bacteria. Highlighting the absence of fungal development such as *Candida spp* or *Aspergillus spp*.

According to the results obtained by the antibiograms and the classification mentioned in the methodology as Extended Spectrum Betalactamase producing bacteria (ESBL), Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), Multidrug Resistant Bacteria and Extremely Drug Resistant Bacteria are reported in the table number 3. With 84% of Extremely drug resistant and 12% of Multidrug resistant, including those bacteria resistant to methicillin or producing ESBL.

According to the results of the antibiograms issued by the microbiology department using MICs issued by the CLSI, a significant number of strains with high resistance to antibiotics are reported, as shown in the table. Where antibiotics are categorized as beta-lactams; penicillin and its derivatives, cephalosporins and carbapenems, the fluoroquinolones; levofloxacin, ciprofloxacin, moxifloxacin, the aminoglycosides; amikacin and gentamicin, tetracyclines; tetracycline and tigecycline, and some other drugs with different classifications, such as glycopeptides, macrolides, lincosamines, among others.

Table 3. Classification of mechanisms and types of resistance

Antibiótico	Total n	Susceptibles n (%)
MRSA	38	38 (100)
ESBL	7	7 (100)
XDR	84	100 (84)
MDR	12	100 (12)

Extended Spectrum Betalactamase (ESBL), Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), Multidrug Resistant (MDR) and Extremely Drug Resistant (XDR).



Table No. 4 shows the total number of isolates of said bacteria as n and the % of them that show resistance to the indicated antibiotic.

A logistic regression analysis was carried out to identify the factors that are associated with the susceptibility to the development of a bacterial infection. Prior to the analysis, two CNC (Chronic Disease Prevention and control) variables were created, as well as a nutritional diagnosis.

4.DISCUSSION

We conducted a retrospective descriptive study to describe the number of health care-associated infections and the resistance patterns of isolated microorganisms in patients with severe COVID-19 admitted to the Intensive Care Unit at a tertiary medical center in the State of Mexico. Generalized empirical antimicrobial prescriptions of beta-lactams as third-generation cephalosporins were

Table 4. Antibiotic resistance patterns in bacterial isolates

Antibiotic	Total n	Resistant n (%)
Trimetrorim / Sulfamethoxazole	74	43 (58.1)
Piperacillin / Tazobactam	33	33 (100)
Penicillin	44	44 (100)
Ampicillin	51	51 (100)
Ampicillin / sulbactam	55	55 (100)
Amoxicillin / Clavulanate	50	50 (100)
Ceftriaxone	55	55 (100)
Ceftazidime	54	52 (96.3)
Cefapime	36	36 (100)
Cefotaxime	13	13 (100)
Cefazolin	8	8 (100)
Cefuroxime	8	8 (100)
Ertapenem	31	29 (93.5)
Imipenem	29	26 (89.7)
Meropenem	31	26 (83.9)
Ciprofloxacin	68	68 (100)
Mofloxacin	54	53 (98.1)
Levofloxacin	98	95 (96.9)
Clindamycin	42	42 (100)
Erythromycin	44	44 (100)
Daptomycin	44	0 (0.0)
Gentamicin	80	52 (65.0)
Amikacin	35	30 (85.7)
Tobramycin	36	35 (97.2)
Vancomycin	44	3 (6.8)
Rifampicin	44	11 (25.0)
Nitrofurantoin	42	16 (38.1)
Linezolid	44	2 (4.5)
Tetracycline	57	26 (45.6)
Tigecycline	8	8 (100)



found, among which ceftazidime and ceftriaxone stood out, as well as a treatment with the fluoroquinolone levofloxacin, both antibacterial treatments administered simultaneously from admission to the ICU. In our study, initially 100% of the study patients and those who did not enter the study due to exclusion criteria had the aforementioned prophylactic antimicrobial therapy, something that contrasts with a study carried out by Vaughn et al., Who reported the use of empirical antibiotics in 56.6% of COVID-19 patients admitted to 38 Michigan hospitals. In that study, empirical use of antibiotics ranged from 27% to 84% among hospitals, and the most frequently prescribed antibiotic was ceftriaxone in 38.9%. Although the prevalence of bacterial coinfections on admission is low (2.4-7%), empirical antimicrobial treatment is extremely common (72-90%) (15). Taking into account the amount of bacterial coinfections in patients with the disease of the COVID-19 so low, the World Health Organization suggested not using antibiotics to treat the disease (16).

On the other hand, the use of levofloxacin is justified as an initial treatment for nosocomial pneumonia or community-acquired pneumonia due to its wide spectrum and good concentration achieved in the lungs, (17) as well as the use of third-generation cephalosporins such as ceftriaxone at a dose of 1 and 2 g. (18). However, when presenting a co-infection of bacterial etiology, I modify the treatment to a targeted therapy in most cases, this prophylactic treatment was used for 7 to 10 days according to the results of the cultures performed., where antimicrobial therapy had to be scaled to carbapenemics, colistin, vancomycin or linezolid, according to the isolated microorganisms.

However, resistance to antibiotics suggests that bacteria already have resistance to most of the drugs of each of the antimicrobial families (19) and that it gives them a classification of Extremely Drug Resistant, of which there are 84 strains and Multi Drug Resistant with 12 strains.

In a study by Li J et al. A total of 159 strains of bacteria were isolated from the cultures in the 102 patients. Among the isolated bacteria, Gram negative bacteria were the main bacteria, representing 85.5%. The three main bacteria were *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*, 35.8%), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*, 30.8%), and *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*, 6.3%) (20). While in our study, the Gram positive bacterium *Staphylococcus aureus* represents a total of 38% of the isolates and 100% in resistance to methicillin by the oxacillin test and the ceftoxitin test. On the other hand, in Gram negative isolates, *Pseudomonas aeruginosa* with 23% and *Stenotrophomonas maltophilia* with 20% of the total of the isolates were the ones that had the highest frequency in the total of samples. *Acinetobacter baumannii*, which in Li's study was the most isolated bacterium in our study, represents only 5% of the isolates.

Only 79% of bacteria isolated by co-infection correspond to pneumonia associated with mechanical ventilation or associated with health care, while 21% correspond to infections of the pleural fluid, catheter infections, bacteremia and urinary tract infections.

A high number of strains resistant to beta-lactams are observed, both for penicillin and its derivatives with 100%, penicillin derivatives with beta-lactamase inhibitor such as ampicillin / sulbactam, amoxicillin / clavulanic acid, piperacillin / tazobactam, also with a resistance of 100%. In the case of first, second, third and fourth generation cephalosporins, 100% resistance is observed, except for ceftazidime, which presents resistance of only 96.3% thanks to the susceptible strains of *Stenotrophomonas maltophilia*. For ESBL-producing strains, high resistance to penicillins and cephalosporins is expected due to their enzymatic activity (21), for the case of carbapenemase-producing strains they also explain the high resistance index to beta-lactams (22) already mentioned as well as the carbapenemics meropenem, ertapenem and imipenem resistance of 83.9%, 93.5% and 89.7% respectively. The strains with the highest production of carbapenemases in this study are *Pseudomonas aeruginosa* XDR and *Acinetobacter baumannii* XDR. In the case of high levels of resistance to all beta-lactams for *Staphylococcus aureus*, it is explained by resistance to methicillin, which implies not an enzyme but the modification of the PBP Penicillin-Binding Proteins that confers resistance to all beta-lactams (23).

Quinolone resistance is caused by various mechanisms, particularly plasmid-mediated quinolone resistance (PMQR) which contains the pentapeptide repeat family Qnr proteins (QnrA, QnrB, QnrS, QnrC, and QnrD). These proteins confer quinolone resistance by physically protecting DNA gyrase and topoisomerase IV from quinolone acts. This condition may provide a selective advantage for the development of quinolone resistance which could result in therapeutic failure (24). Quinolone resistance is more common in *Enterobacteriaceae* that show resistance to beta-lactams due to the production of extended-spectrum beta-lactamases (ESBL), acquired class C beta-lactamases or carbapenemases (25).

A study carried out by López-Jacome and collaborators carried out in the second half of 2019 and the second half of 2020 in 35 health centers throughout Mexico, compares the resistance acquired by gram positives and gram negatives, finding resistance of up to 100 in *S. aureus* resistant to oxacillin, as well as up to 50% increase in resistance to erythromycin and clindamycin. As well as resistance patterns similar to carbapenems and fluoroquinolones by gram negatives and non-fermenters (26).

One of the great limitations in the study was not having the means to carry out a detailed characterization at the molecular level of the different carbapenemases expressed by the isolated MDR and XDR organisms, as well as the ESBL of the producing strains, which would allow us to know the mechanisms exact resistance of the antibiotics used in the antibiogram and give a correct directed therapy.



Another limiting point of the present study is the lack of manual and automated phenotypic and genotypic tests for the detection of colistin resistance, for which reason the absence of PDR-resistant Pan Drug-resistant bacteria cannot be assured, since they were not considered in the present study. But some of the *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* cultures after colistin treatment persisted in subsequent control cultures. Which indicates possible mechanisms of resistance to the last line of treatment.

In this study, the targeted therapies used for the treatment of isolated bacteria are not mentioned, due to a later study that is intended to report to indicate resistance patterns in late-line drugs for the isolates obtained and the therapeutic successes or failures, in addition to the considerations that are taken into account in the choice of medication.

As an analysis of the logistic regression we have the following. Finding that having a previous Chronic Disease Prevention and control (CNCD) such as type 2 diabetes mellitus, hypertension or ischemic disease increases the risk by 10,345 (IC 1,127-94,995) (times more likely to develop *Escherichia coli*.)

On the other hand, analyzing the factors that are associated for the development of infection by *Acinetobacter baumannii* being a man increases by 19,650 (IC 1,187-325,389) the probability of acquiring the disease compared to being a woman, as well as having positive smoking increases the risk in 31,582 (CI 1,469-679,621) times with respect to those who do not smoke, being statistically significant in both cases.

For the case of other bacteria (*E. cloacae*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *E. faecalis*) the body weight classified as normal weight, overweight and obesity was analyzed. Finding that having a normal weight reduces the risk of developing a bacterial pathology by 12,345 (IC 0.009-0.760) compared to those who are overweight or obese.

5. CONCLUSION

The use of prophylactic antibacterial treatment with fluoroquinolones and cephalosporins did not represent an advantage, since the patients acquired a bacterial coinfection where the strains are resistant to these drugs.

Knowing the local epidemiology is of vital importance to be able to determine the treatments and suspicions of etiological agents of associated infections and to prescribe an empirical treatment as close to the directed one as possible.

Nosocomial infections are a problem that is leading to the death of people in serious health conditions in the Intensive Care Units.

The increase in resistance to antibiotics in the COVID-19 pandemic has set off alarms due to the complication that this brings, and the improper use of drugs as prophylaxis or attempted treatment only generates selective pressure that leads to an increase in resistance as observed in the isolated strains in this study, where the vast majority present enzymes as well as other resistance mechanisms that confer them to be XDR.

There was an increase in the number of health care-associated infections, and bacteria showed greater resistance to bacteria isolated in similar pre-pandemic infections. Hospital reconversion and the pandemic appear to be an important driver of resistance.

Ethical approval. The study design is retrospective, so no intervention or intentional modification is made in the physiological, psychological or social variables in the individuals participating in the study, so the ethics committee did not require registration, but it did approve its development, and due to the aforementioned characteristics, informed consent was omitted.

Acknowledgment

We thank the institutions that supported in carrying out this research.

6. REFERENCES

1. Ma Y, Zeng H, Zhan Z, et al., 2020, Corticosteroid Use in the Treatment of COVID-19: A Multicenter Retrospective Study in Hunan, China., *Front. Pharmacol.*, 11, 1198 <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01198>
2. Cisneros J, Rosso-Fernández M, Roca-Oporto C. et al. 2019, Colistin versus meropenem in the empirical treatment of ventilator-associated pneumonia (Magic Bullet study): an investigator-driven, open-label, randomized, noninferiority controlled trial. *Crit Care.*, 23, 383 <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2627-y>
3. Kreitmann L, Monard C, Dauwalder O, Simon M, Argaud L, 2020, Early bacterial co-infection in ARDS related to COVID-19, *Intensive Care Med.*, 46, 1787-1789 <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06165-5>
4. Langford B, So M, Raybardhan S, et al. 2020, Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.*, 26(12), 1622-1629. doi:10.1016/j.cmi.2020.07.016
5. Liu C, Wen Y, Wan W, Lei J, Jiang X., 2021, Clinical characteristics and antibiotics treatment in suspected bacterial infection patients with COVID-19, *Int. Immunopharmacol.*, 90, 107157 <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107157>
6. Li, J., Wang, J., Yang, Y. et al. 2020, Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Antimicrob*



- Resist Infect Control, 9, 153 <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00819-1>.
7. WHO. COVID-19 Clinical management: living guidance. OMS / 2019-nCoV / Clinical / 2021.1, 85 <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>
 8. Wu C, Adhi F, Highland K., 2020, Recognition and management of respiratory co-infection and secondary bacterial pneumonia in patients with COVID-19, *Cleavel. Clin. J. Med.*, 87(11), 659-663 doi: <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc015>
 9. Chen, X., Liao, B., Cheng, L. et al., 2020, The microbial coinfection in COVID-19. *Appl Microbiol Biotechnol*, 104, 7777-7785 <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10814-6>
 10. Murray P, Washington J. 1975, Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin Proc.* 50, 339,344. <https://doi.org/10.1080/00357529.1975.11762852>
 11. Babic M, Hujer A, Bonomo R., 2006, What 's new in antibiotic resistance? Focus on beta-lactamases, *Drug Resist Updat.*, 9(3), 142-56 doi: 10.1016/j.drug.2006.05.005
 12. Mathews A, Thomas M, Appalaraju B, Jayalakshmi J., 2012, Evaluation and comparison of tests to detect methicillin resistant *S. aureis*, *Indian J Pathol Microbiol.*, 53, 79-82
 13. Louie L, Matsumura S, Choi E, et al., 2000, Evaluation of Three Rapid Methods for Detection of Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus*, *J.Clin. Microbiol.*, 38(6), 2170-2173
 14. Yuan X, Liu T, Wu D, Wan Q., 2018, Epidemiology, susceptibility, and risk factors for acquisition of MDR/XDR Gram-negative bacteria among kidney transplant recipients with urinary tract infections., *Infect Drug Resist.*, 11, 707-715 doi: 10.2147/IDR.S163979
 15. Martínez-Guerra B, González-Lara M, de-León-Cividanes N, et al., 2021, Antimicrobial Resistance Patterns and Antibiotic Use during Hospital Conversion in the COVID-19 Pandemic. *Antibiotics.*, 10(2), 182 <https://doi.org/10.3390/antibiotics10020182>
 16. Getahun H, Smith I, Trivedi K, et al., 2020, Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic. *Bull World Health Organ.*, 98, 442-442A doi: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.20.268573>
 17. Shorr A, Zadeikis N, Jackson W, Ramage A, Wu S, Tennenberg A, Kollef M., 2005, Levofloxacin for treatment of ventilator-associated pneumonia: a subgroup analysis from a randomized trial. *Clin Infect Dis.*, 15, 40 Suppl 2:S123-9. doi: 10.1086/426192. PMID: 15712100.
 18. Telles J, Cieslinski J, Gasparetto J, Tuon F., 2019, Efficacy of Ceftriaxone 1 g daily Versus 2 g daily for The Treatment of Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review with Meta-Analysis, 17:7, 501-510, doi: 10.1080/14787210.2019.1627872
 19. Arroyo-Mejía M, Valdez-Arcos O, Almeida-Villegas JA, 2019, Resistance to antibiotics; a perspective, *Rev. Med. Inv.*, 7(2), 67-72
 20. Li, J., Wang, J., Yang, Y. et al. 2020, Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Antimicrob Resist Infect Control* 9, 153. <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00819-1>
 21. Almeida-Villegas JA, Rodríguez M, Rodríguez S, Gutiérrez-Gutiérrez J.A., 2020, Resistance to Antibiotics in Clinical Isolates of Extended-Spectrum BetaLactamase (ESBL)-Producing *Escherichia coli* Obtained from Urine Cultures in Patients with Urinary Tract Infection, *Acta Microbiol Bulg.*, 36 (3), 100-103
 22. Patel J, Rasheed K, Kitchel B., 2009, Carbapenemases in *Enterobacteriaceae*: Activity, Epidemiology, and Laboratory Detection, *Clin. Microbiol. Newsl.*, 31(8), 55-62 <https://doi.org/10.1016/j.clinmicnews.2009.03.005>
 23. Pantosti A, Sanchini A, Monaco M, 2007, Mechanisms of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*, *Future Microbiol.*, 2(3), 323-334 <https://doi.org/10.2217/17460913.2.3.323>
 24. Almeida-Villegas J, Carrillo I, Garcia-Contreras R, Peña S, Quinolone resistance in different uropathogens isolated from urine cultures in patients with urinary tract infection, *bioRxiv* 2020.09.07.286674; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.09.07.286674>
 25. Machuca J., Agüero J., Miro E., Conejo M. C., Oteo, J., et al., 2017, Prevalence of quinolone resistance mechanisms in *Enterobacteriaceae* producing acquired AmpC β -lactamases and/or carbapenemases in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin.*, 35(8), 487-492 <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2016.05.006>
 26. López-Jacome E., et al., 2022, Increment Antimicrobial Resistance During the COVID-19 Pandemic: Results from the Invifar Network., *Microb Drug Resist.*, 28(3), 338-345. doi: 10.1089/mdr.2021.0231.

Si desea citar nuestro artículo:

Antibiotic resistance in infections associated with health care in COVID-19 pandemic

Jorge A. Almeida Villegas, José A. Gutiérrez Gutiérrez, Silvia León Quirino, et al.
An Real Acad Farm [Internet].

An. Real Acad. Farm. Vol. 88. nº 2 (2022) · pp 123-130

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2022.88.02.02>

DESCIFRANDO EL MECANISMO DE INHIBICIÓN DE UNA PSEUDOQUINASA: LA QUINASA LIGADA A INTEGRINAS Y EL CPD22

DECIPHERING THE INHIBITION MECHANISM OF A PSEUDOKINASE: INTEGRIN-BOUND KINASE AND CPD22

Javier García Marín

Departamento de Química Orgánica y Química Inorgánica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Alcalá

corresponding author: javier.garciamarin@uah.es

REVISIÓN

Trabajo ganador del Premio ASISA en el Concurso Científico de la RANF 2021

RESUMEN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer es una de las principales causas de muerte no infecciosas en todo el mundo. En este contexto, la búsqueda de nuevos fármacos potentes y seguros contra el cáncer es un área de gran interés para la industria farmacéutica y la investigación académica. A pesar de que las proteínas quinasas han sido una de las dianas anticancerosas más exploradas, sus parientes evolutivamente degenerado, las pseudoquinasas, han atraído la atención de la comunidad científica en la última década. La quinasa ligada a integrinas (ILK) es un miembro del pseudokinoma humano y ha sido reivindicada y validada como una diana terapéutica prometedora para las enfermedades neoplásicas. El único inhibidor de ILK conocido, CPD22, ha probado su actividad en ensayos fenotípicos; sin embargo, se dispone de muy poca información acerca de su mecanismo de acción a nivel molecular. Usando técnicas quimioinformáticas y de modelado molecular se ha dilucidado si el CPD22 es capaz de unirse a ILK y cómo lo hace. Además, nuestro modelo computacional explica el SAR generado en la campaña de optimización del cabeza de serie y los experimentos de SPR han probado, por primera vez, que la molécula se une a ILK, lo que respalda la hipótesis de inhibición por unión directa y el modelo generado.

ABSTRACT

According to World Health Organization (WHO) cancer is one of top non- infectious death causes worldwide. In this context, as such the searching of new potent and safe anticancer drugs is a hot point for pharmacy industry and academic investigation. Despite protein kinases have been one of the most explored anticancer targets, its evolutionary degenerated parents, pseudokinases, have attracted the attention of scientific community during the last decade. Integrin Linked Kinase (ILK) is a member of the human pseudokinome that has been claimed and validated as a promissing target for neoplastic diseases. The only well-known ILK inhibitor, CPD22, has probed its activity in phenotypic assays, however very few knowledge regarding its mechanism of action at molecular level is available. Using chemoinformatic and molecular modelling techniques we were able to elucidate if this molecule is able to bind to ILK and how. Additionally, our model explains the SAR raised from the optimization campaign, and SPR experiments have probed, by first time, that this molecule binds to ILK, thus supporting the hypothesis of inhibition by direct binding and the computational model as well.

Keywords:

Integrin Linked Kinase
cáncer
dinámica molécula
quimioinformática

Palabras Clave:

Integrin Linked Kinase
cancer
molecular dynamics
chemoinformatics



1. INTRODUCCIÓN

De acuerdo con la definición recogida por la Organización Mundial de la Salud (OMS), “cáncer” es un término que “designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo, caracterizadas por la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, en un proceso que se denomina «metástasis»”. Esta definición queda matizada por el Diccionario de términos médicos, de la Real Academia Nacional de Medicina, en la que se refiere a la palabra «cáncer» como sinónimo de «tumor maligno» o «neoplasia maligna», de modo que un tumor maligno es un cáncer, no un cáncer maligno.

El cáncer es una de las patologías que presenta mayor morbi/mortalidad dentro de las enfermedades no infecciosas, siendo la responsable de casi 10 millones de muertes solamente en el año 2020. Atendiendo a su incidencia, el cáncer de mama fue el más diagnosticado (2.26 millones de casos), seguido del pulmonar (2.21 millones de casos) y el colorrectal (1.96 millones de casos), de acuerdo con los datos actualizados en el portal de la OMS para 2020 (<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>). Esta elevada incidencia se traduce en un elevado coste socioeconómico, especialmente en países desarrollados con sistemas de salud afianzados y de amplias prestaciones (1).

Una neoplasia es un fenómeno originado por un crecimiento celular anómalo y descontrolado, originando un tumor en el que las células que lo constituyen no son homogéneas y presentan distintos patrones morfológicos, bioquímicos e inmunológicos. Este hecho, supone una complicación para el abordaje terapéutico de las neoplasias malignas o cáncer, que normalmente requiere de aproximaciones múltiples incluyendo cirugía y/o radioterapias coadyuvantes del tratamiento farmacológico. En cualquier caso, la quimioterapia juega un papel esencial en la terapia antineoplásica, especialmente las aproximaciones polifarmacológicas.

En este contexto, la búsqueda de fármacos para el tratamiento de los desórdenes neoplásicos sigue siendo una de las principales líneas de investigación tanto de grupos académicos como de la industria farmacéutica en todo el mundo. Prueba de ello, es el gran número de candidatos a fármaco antineoplásico que cada año entran en ensayos clínicos o se aprueban (2).

Un hito en el campo de desarrollo de fármacos anticancerígenos es el descubrimiento del imatinib (Glivec®) por los laboratorios Ciba-Geigy (actual Novartis) en 1992 y aprobado por la FDA en el 2001 (3). Inicialmente descrito como un inhibidor específico de la quinasa BCR-ABL, la c-KIT y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), se aprobó para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica dependiente de ABL (3). El imatinib se considera

un punto de inflexión en la quimioterapia anticancerosa y en el descubrimiento de fármacos por varios motivos. En primer lugar, se trata de uno de los primeros antineoplásicos dirigido a una diana específica y distinta del ADN, gracias a los descubrimientos impulsados por Mariano Barbacid en el campo de los oncogenes y las proteínas quinasas (4). Por otro lado, el descubrimiento del imatinib supuso un avance en el paradigma del descubrimiento de fármacos moderno, ya que se trata de uno de los primeros ejemplos de diseño basado en estructura para el cáncer, es decir, a partir del conocimiento estructural de la diana farmacológica y su interacción con el fármaco. El desarrollo de esta molécula fue posible gracias a las técnicas de cristalografía de rayos X y modelado molecular como el docking. Así pues, el descubrimiento del imatinib puso de manifiesto cómo el conocimiento de la diana específica sobre la que actúan las moléculas pequeñas es de vital importancia en el desarrollo y optimización de un fármaco, y éste conocimiento se puede obtener mediante técnicas experimentales y/o computacionales.

Con todo, la complejidad de la terapia oncológica ha impulsado la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas que confieran mayor seguridad y eficacia al agente quimioterápico. En este sentido, en los últimos años se ha prestado especial atención al grupo de las pseudoquinasas (5). Estas proteínas pertenecen a un grupo que representa aproximadamente el 10% del quinona humano, pero en cuyos miembros falta algún motivo o aminoácido considerado esencial para la catálisis enzimática (6). De este modo, las pseudoquinasas pertenecen a una superfamilia de proteínas capaces de ejercer función de señalización celular mediante mecanismos no catalíticos, en muchos casos bastante desconocidos.

Una de las pseudoquinasas más interesantes y prometedora como diana terapéutica contra el cáncer es la quinasa ligada a integrinas (ILK). Descubierta por Dedhar y colaboradores en 1996 como una proteína de 59 kDa capaz de interactuar con la subunidad $\beta 1$ de las integrinas, la ILK se encuentra muy conservada evolutivamente y está constituida por 452 aminoácidos divididos en tres dominios bien diferenciados (7). El primero, comenzando por el extremo N-terminal, es el dominio de repeticiones de ankirina, le sigue un dominio intermedio de homología a pleckstrina (residuos 180 a 212), y finalmente el dominio globular tipo quinasa, constituido por los aminoácidos 213 a 452 (Figura 3A). En esta región es donde se encuentra el “centro pseudoactivo” de la enzima, el cual presenta diferencias significativas respecto a otras quinasas. El bucle de activación de las quinasas comprende tres motivos canónicos que participan en la catálisis y reconocimiento del sustrato: HRD, DFG y APE (8). Sin embargo, la ILK únicamente mantiene el motivo APE constituido por los residuos Ala357, Pro358 y Glu359 (9). A pesar de ello, la ILK conserva la capacidad de unión de una molécula de ATP sin hidrolizarlo (Figura 3B, PDB ID: 3KMW) y con un modo de unión distinto al de otras quinasas convencionales (10).

La sobreexpresión y sobreactivación de ILK se ha relacionado con distintos tipos de cáncer incluyendo el colorrectal, pulmonar y de mama entre otros. Además, a la ILK se le atribuye una función de andamiaje o scaffolding del citoesqueleto celular, gracias a su interacción in vivo con dos proteínas adaptadoras, PINCH y parvina (11). Dado que se ha demostrado que el silenciamiento del oncogén de ILK, conduce a un mejor pronóstico y a una disminución en la invasividad y crecimiento de distintos tipos de tumores, es una diana terapéutica validada para el tratamiento del cáncer (5).

La búsqueda de inhibidores de ILK comenzó hace poco más de una década y solamente unos pocos candidatos se han descrito. Entre las "moléculas pequeñas" descritas como inhibidores de ILK destacan un alcaloide isoquinoleínico, la chelidonina, capaz de inhibir la formación del complejo ternario PINCH-ILK-parvina (12), y dos derivados de pirazolo el QLT267 y CPD22 (Figura 2).

El diaminopizarol QLT267 fue identificado durante una campaña de cribado de alto rendimiento para la búsqueda de nuevos antitumorales y posteriormente caracterizado como inhibidor de ILK. Presenta un efecto sinérgico y mayor actividad antitumoral en su administración conjunta con cisplatino para el tratamiento de cánceres dependientes de Her2. Por otro lado, el CPD22 fue desarrollado en 2011 a partir del esqueleto de 4-[4-(4-trifluorometilbifenil)pirazolo]anilina en un esfuerzo por hallar nuevos inhibidores de piruvato deshidrogenasa quinasas tipo 2. Éste compuesto es capaz de inhibir el crecimiento tumoral de líneas de cáncer de próstata y mama con valor de IC_{50} de 1-2.5 μM , vía inducción de autofagia y apoptosis y reducir los niveles fosforilación de Akt

en su serina 473 y GSK-3 β , dos proteínas sustrato de ILK. Esta molécula ha sido seleccionada como inhibidor de referencia de ILK y para numerosos estudios como sonda química para modular ILK (13-15). Sin embargo, sorprendentemente, no existen ningún dato estructural acerca del modo de unión y su mecanismo de acción a nivel atómico. Durante el desarrollo del CPD22 los autores hacen referencia al empleo de técnicas de docking de los hits o fragmentos iniciales, sin embargo, no se proporciona esta información ni la referente al candidato optimizado. Del mismo modo, el compuesto se describe como un inhibidor indirecto, ya que no se demuestra su acción o unión directa a la proteína recombinante.

En base a todas estas incógnitas, la búsqueda de una explicación del mecanismo de acción a nivel molecular de cómo actúa el CPD22 parece de gran utilidad. La importancia reside no sólo de cara al desarrollo de nuevos y mejores candidatos a fármacos mediante enfoques de diseño basado en estructura, sino también para poder explicar si el mecanismo de acción de esta molécula depende de su interacción directa con ILK y los efectos que puede desencadenar.

Así pues, se planteó como objetivo general del trabajo de investigación responder a la hipótesis de si el CPD22 es una molécula capaz de unirse a ILK. Por otro lado, este estudio permitirá también determinar el modo de unión de la molécula a la proteína, con el fin de poder establecer y describir aquellas interacciones clave para el desarrollo y optimización de nuevos fármacos potentes y selectivos, así como explicar los resultados experimentales. Del mismo modo, esta información permitiría dilucidar el mecanismo de acción

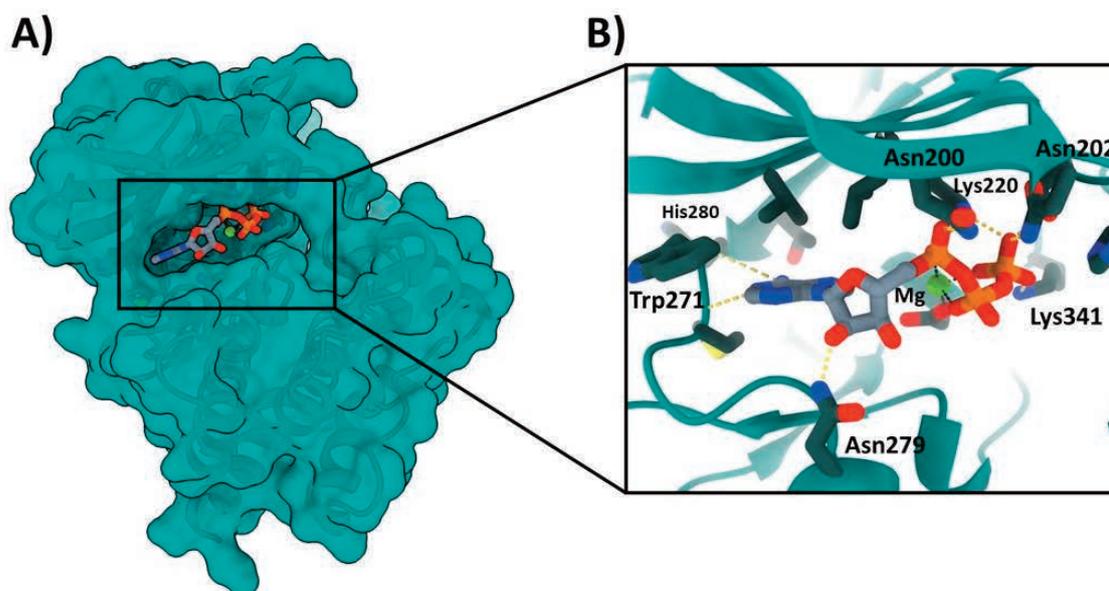


Figura 1. Representación tridimensional del dominio quinasa de ILK (PDB:3KMW). B) Ampliación del centro activo mostrando la molécula de ATP y los residuos con los que interacciona, así como el catión Mg^{2+} .

a nivel molecular del inhibidor. Para ello, se planteó el empleo de técnicas computacionales y biofísicas, claves en los procesos de desarrollo y optimización de nuevos fármacos, así como de la bioquímica estructural moderna (16).

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Análisis quimioinformático

Las dos quimiotecas de fármacos se prepararon recopilando los códigos SMILES y nombres de 58 inhibidores comercializados de quinasas y fármacos aprobados a través del portal ChEMBL (<https://www.ebi.ac.uk/chembl/>). Las estructuras se procesaron a través del paquete de Python RDKit (versión 2020.09.1, <http://www.rdkit.org>), que se utilizó para generar las MACC fingerprints y hacer el análisis de similitud empleando el índice de Tanimoto. El análisis estadístico se llevó a cabo con la librería SciPy (17) y los gráficos con Matplotlib y Seaborn (18,19).

2.2. Preparación del ligando y la proteína

Tanto para las simulaciones de *docking* como de DM se empleó el dominio quinasa de ILK unido a una molécula de ATP (PDB: 3KMW). Una vez descargado el archivo, se eliminó el dominio CH2 de α -parvina y a continuación se añadieron los hidrógenos, se asignaron los enlaces, cargas y estados de protonación a pH 7.2, empleando el Protein Preparation Wizard incluido en el *software* Maestro 2020 (Maestro, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2021).

El CPD22 se construyó con la suite Marvin Sketch (<https://chemaxon.com/products/marvin/>), que además se utilizó

para predecir el estado de protonación del nitrógeno de la piperazina ($pK_a = 8.9$) a 298 K empleando las correcciones de librería y el resto de los parámetros por defecto. A continuación, se exportó el archivo en formato sdf a Maestro y a través de LigPrep (Maestro, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2021), se generó una geometría tridimensional de mínima energía, se asignó el estado de protonación con carga formal +1 a pH 7.2 y cargas parciales atómicas acordes al campo de fuerzas OPLS3 (20).

2.3 Estudios de *docking*

Para llevar a cabo los estudios de *docking* primero se generaron las *grids* con información del receptor a partir de la estructura tridimensional de ILK procedente de 3KMW previamente preparada y seleccionando como ligando el ATP mediante Maestro 2020. De este modo, se generó una caja con una extensión de 25 Å alrededor de la molécula de ATP donde se llevarían a cabo los cálculos. A continuación, se realizaron los experimentos de *docking* utilizando Glide (21) en su modo XP ajustando el número máximo de poses a devolver por el programa a 10 (22). Los resultados se visualizaron en PyMol (The PyMOL Molecular Graphics System, Version 2.0 Schrödinger, LLC.) y UCSF ChimeraX (23). Se consideraron todas las poses devueltas por el programa (3) correspondiente a las de mejor energía libre de unión.

2.4 Simulaciones de dinámica molecular

Para llevar a cabo las simulaciones de DM la proteína se describió empleando el campo de fuerzas ff14SB (24), mientras que para el CPD22 se utilizó GAFF2 (25). Las cargas de este últimos se

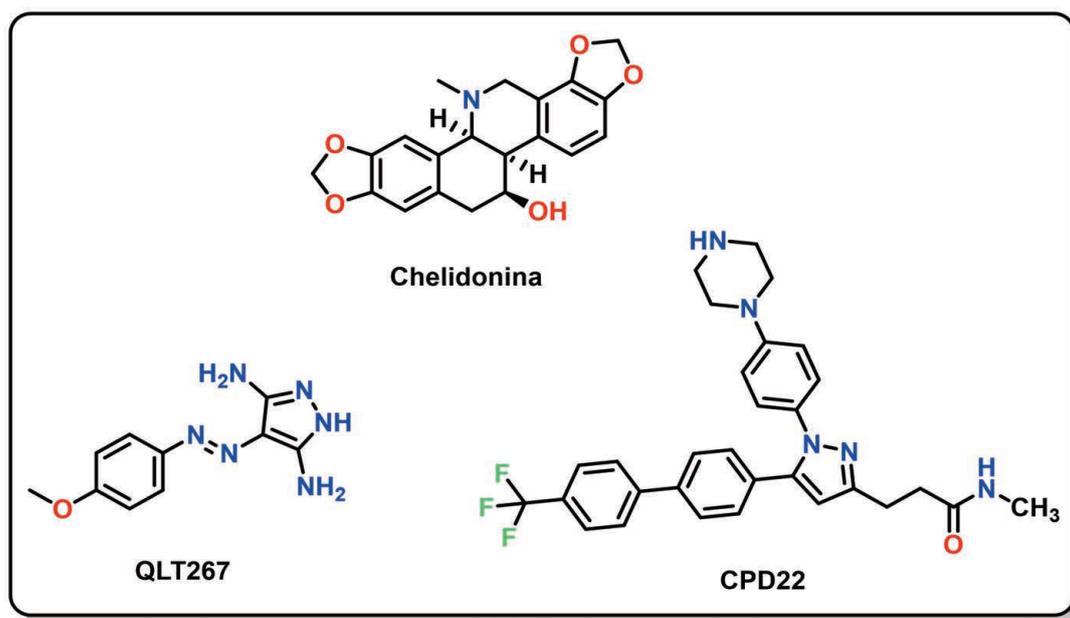


Figura 2. Principales inhibidores de ILK del tipo “moléculas pequeñas”.



asignaron empleando el módulo Antechamber y ajustándolas a un nivel teórico AM1-BCC, generando así los archivos de coordenadas y topología compatibles con la suite AMBER (<http://ambermd.org/CiteAmber.php>). Ambos complejos se solvataron en un octaedro de moléculas de agua TIP3P de 10 Å de tamaño y se adicionaron 2 cationes sodio para neutralizar el sistema empleando el módulo Leap de AmberTools. Las simulaciones se llevaron a cabo el programa OpenMM (26), en una estación de trabajo Windows 10 equipada con una tarjeta gráfica Nvidia® Gigabyte GeForce RTX 2060 GPU. Todas las simulaciones se llevaron a cabo a una temperatura de 298 K y 1 atm de presión integrando las ecuaciones de velocidad con un tiempo entre pasos o timestep de 4 fs gracias a la técnica de hydrogen mass repartitioning (27). En primer lugar, se llevó a cabo una minimización de la energía del sistema mediante el algoritmo L-BFGS (método de Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno) durante 6000 pasos con el fin de eliminar contactos estrechos entre átomos y geometrías de partida torsionadas. A esta fase le siguió una de DM de equilibrado a volumen constante durante 5 ns. A continuación, se pasó a la producción de las simulaciones de DM clásica durante 500 ns para cada sistema, tardando 8 días en completar cada una de ellas. Todos los sistemas se simularon bajo las condiciones de límite periódico, y aplicando el método de Ewald para tratar las interacciones electrostáticas de corto alcance con un límite de 8 Å (28). Así mismo, se empleó el algoritmo SHAKE en todos los enlaces en los que participan átomos de hidrógeno con el fin de simplificar los cálculos durante la dinámica (32). Las trayectorias de la dinámica molecular se analizaron empleando el *software* MDAAnalysis (29) y MDtraj (30). Para el cálculo de energía libre se utilizó el programa MM-ISMSA sobre los últimos 250 ns de las trayectorias generadas correspondientes al sistema equilibrado (31).

Las simulaciones de templado simulado también se llevaron a cabo con el software OpenMM, calentando el sistema a 310 K y enfriándolo gradualmente hasta 270 K durante 1 ns. Tras el enfriamiento, el complejo resultante se minimizó durante 2000 pasos de L-BFGS extrayéndose la estructura resultante de éste y usando las coordenadas atómicas para el inicio de un nuevo ciclo, así sucesivamente hasta 4 veces.

2.5 Experimentos de SPR

Los experimentos de SPR se realizaron en el Instituto de Química Médica del CSIC, bajo la supervisión de la Dra. Laura Lagartera empleando ILK recombinante adquirida en la casa Randox Life Sciences y el CPD22 adquirido en Calbiochem. La proteína (59.92 kDa) se inmovilizó en un chip de oro CM5 (Biacore, GE) siguiendo el protocolo estándar de inmovilización no covalente aportado por el fabricante. A continuación, se hicieron fluir distintas concentraciones del analito en un buffer (50 mM Tris pH 7.5, 50 mM NaCl, 2 mM CaCl₂, 20 mM EDTA y 2% de DMSO) a una velocidad de 90 µL/min en el dispositivo Biacore X-100. Los resultados expresados en unidades de resonancia se trataron con el *software* X-100 (Biacore, GE Healthcare Life Science).

3. DISCUSIÓN Y RESULTADOS

3.1 Análisis quimiinformático

Una de las primeras incógnitas que surgen a la hora de abordar el problema acerca del modo de unión del CPD22 a la ILK es la zona donde puede tener lugar la interacción con la proteína. La gran mayoría de inhibidores de quinasa comercializados y aprobados están dirigidos al bolsillo de ATP de sus respectivas quinasas

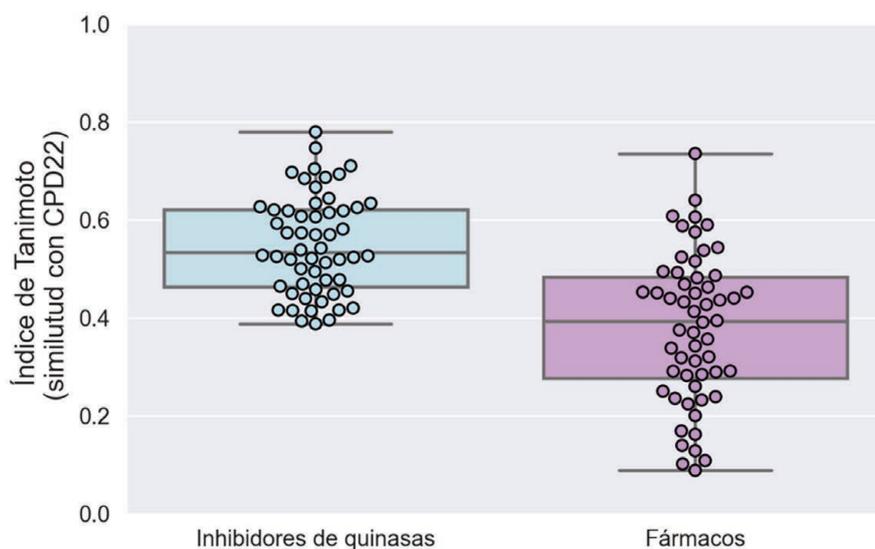


Figura 3. Diagrama de cajas y bigotes mostrando la distribución del índice de Tanimoto para los inhibidores de quinasa y el grupo de fármacos comercializados utilizando como referencia el CPD22.

(32). En base a esto, parece probable que el CPD22 se dirija también al bolsillo de ATP de ILK. Si bien también existe la posibilidad de que la molécula se dirija a algún sitio alostérico, dado que el número de inhibidores desarrollados es considerablemente pequeño, entre otros factores por la dificultad de su desarrollo, únicamente se consideró la posibilidad de que el CPD22 se dirigiese al bolsillo de ATP de ILK. Para comprobar esta primera hipótesis se planteó hacer un análisis quimioinformático de similitud estructural entre distintos inhibidores de quinasas y el CPD22. Para ello, se preparó una pequeña base de datos con 56 fármacos inhibidores comercializados de quinasas, todos ellos dirigidos al bolsillo de ATP (ver material suplementario) (32). Además, como control negativo para el experimento de similitud se preparó otra quimioteca con 56 fármacos comercializados dirigidos a otras dianas (ver material suplementario).

La estructura bidimensional de las moléculas puede ser transcrita a una cadena de bits capaz de almacenar información acerca de la presencia o ausencia de ciertos patrones o motivos. Estas cadenas de bits se conocen como huellas dactilares o más comúnmente en el campo de la quimioinformática como fingerprints y se clasifican según el tipo de descripción que hacen de la molécula: estructural, topológica, circular, farmacofórica, etc (33).

Para el presente trabajo se seleccionaron las *fingerprints* de MACCS que se han empleado con éxito para capturar la información bidimensional de moléculas orgánicas en campañas de cribado virtual (34). Una vez generadas las huellas, se puede calcular la similitud estructural entre moléculas a través de distintos índices, siendo el de Tanimoto uno de los más empleados en el campo de descubrimiento de fármacos (Figura 3) (34).

Tal y como se muestra en el gráfico de la Figura 3, el grado de similitud medio entre el CPD22 y el grupo de inhibidores de quinasas es moderado, con una media de índice de Tanimoto de 0.54. Ésta es mayor que para el grupo de fármacos no inhibidores de quinasas (0.37), diferencia estadísticamente significativa cuando se realiza la prueba de t de Student ($p < 0.005$). Además, la distribución de valores está más concentrada en el caso de inhibidores de quinasas, apoyando la hipótesis de una mayor similitud con el CPD22. En base a este experimento se concluyó que el CPD22 tiene un grado de similitud significativo comparándolo con otros inhibidores de quinasas competitivos por lo que el resto de los estudios se llevaron a cabo en el bolsillo de ATP de ILK.

3.2. Estudios de *docking*

Para establecer un modo de unión entre la ILK y el CPD22 se llevó a cabo un estudio de docking o acoplamiento molecular, que permite predecir el modo de unión entre un ligando (fármaco) y su diana (macromolécula). Además, los cálculos de *docking* permiten hacer una estimación sencilla de la energía libre (ΔG) de unión del complejo ligando-receptor gracias a la función de scoring o tanteo que cuantifica energéticamente las interacciones establecidas.

Como herramienta de *docking* se empleó el programa Glide en su modo XP, el cual cuenta con una función de tanteo empírica calibrada con datasets que incluyen inhibidores de quinasas, haciendo de él una herramienta muy útil para este tipo de sistemas (21). Glide devolvió un total de tres poses, compartiendo un modo de unión bastante homogéneo y similar (Figura 4) y un rango de ΔG de entre -6.262 y -5.09 kcal/mol.

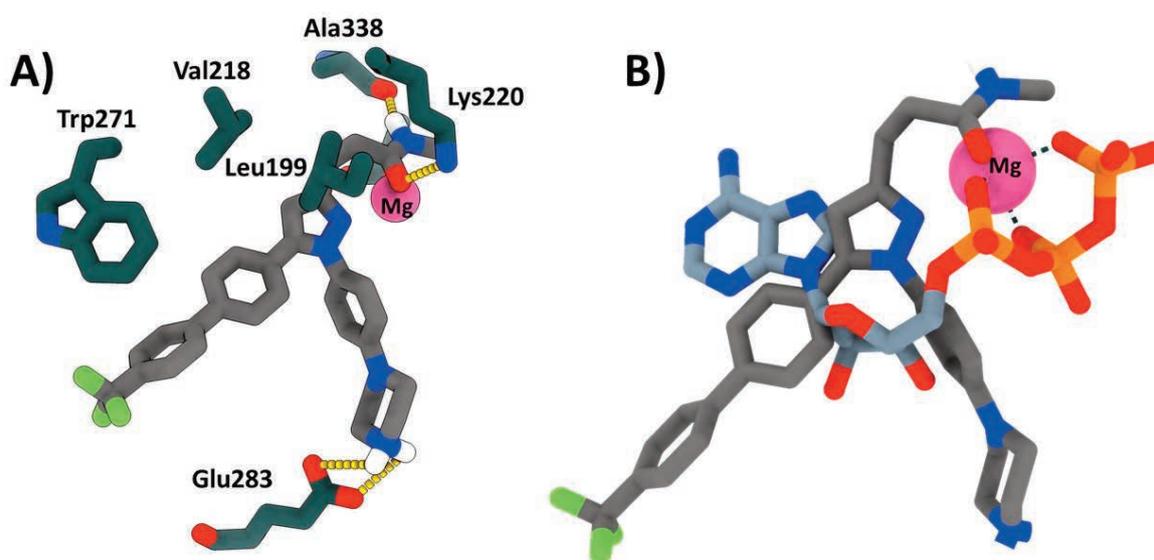


Figura 4. Modo de unión predicho mediante cálculos de docking para el CPD22 en el bolsillo de ATP de ILK. B) Comparación entre el modo de unión del CPD22 y la molécula de ATP del sitio activo (PDB: 3KMW·). (Para facilitar la lectura de la imagen se muestran únicamente los hidrógenos polares del CPD22)

El CPD22 ocupa el bolsillo de ATP, sin embargo, las distintas ramificaciones que nacen del anillo de pirazol le permiten establecer interacciones diferentes. Por un lado, la cadena de 2'-carbamoiletilo se pliega hacia el bolsillo donde se aloja el catión Mg^{2+} , con el que podría llegar a coordinarse a través del par de electrones del oxígeno del carbonilo, el cual se encuentra también unido mediante un enlace de hidrógeno a la Lys220 (Figura 4A). Además, la amida se enlaza con el carbonilo del esqueleto de la Ala338 gracias a su grupo NH. Por otro lado, el N2 del pirazol se orienta hacia el catión Mg^{2+} , pudiendo llegar a participar en la coordinación octaédrica a través del par de electrones libre. El modo de unión se encuentra estabilizado por una interacción fuerte y altamente direccional de carácter iónico y reforzada por enlaces de hidrógeno entre el catión amonio NH_2^+ del anillo de piperazina, y el anión carboxilato del residuo de Glu283. Esta unión explicaría la pérdida de actividad cuando esta ramificación se sustituye con cadenas alquílicas o un anillo de morfolina (RW.ERROR - Unable to find reference:doc:611aa1f68f08a5d2e7bd0226). La tercera ramificación del CPD22, que se corresponde con el sustituyente 4'-trifluorometilbifenilo de la posición C5 del pirazol, establece numerosas interacciones de van der Waals, así como enlaces CH- π entre los anillos aromáticos y los residuos de Leu199, Leu207 y Trp271. Este último aminoácido también establece un apilamiento- π parcialmente desplazado con el 4'-trifluorometilbifenilo, favorecido por el fuerte efecto desactivante que ejerce el sustituyente trifluorometilo sobre el anillo de benceno. Estas observaciones concuerdan con los datos de actividad descritos por los autores, en los que la pérdida de esta ramificación o la introducción de sustituyentes aromáticos más grandes como el fenantreno, conducen a pérdida de la actividad debida a la falta de espacio (RW.ERROR - Unable to find reference:doc:611aa1f68f08a5d2e7bd0226).

Si bien las ramificaciones en N1 y C5 no se posicionan en las mismas zonas que la molécula de ATP (Figura 4B), sí que hacen en regiones que se han explorado con otros inhibidores de quinasas de tipo 1 y 1.5 (35). Este hecho apoya la propuesta de modo de unión del CPD22 al guardar similitud con otras poses ya descritas y caracterizadas para otras quinasas.

3.3. Simulaciones de dinámica molecular

Los estudios de *docking* ofrecen una primera aproximación bastante fiable acerca del modo de unión entre un fármaco y su diana, sin embargo, el uso de otras técnicas computacionales como la dinámica molecular (DM), permite apoyar la hipótesis y obtener más información. Así pues, se decidió llevar a cabo simulaciones de DM clásica empleando tres sistemas diferentes, por un lado, la ILK en su forma apo, la ILK unida a una molécula de ATP y la ILK en complejo con el CPD22 (Tabla 1). Estas simulaciones permiten, además, el estudio del mecanismo de acción del fármaco sobre la diana, ya que dependiendo de la escala de tiempos de la simulación se puede obtener información de cambios conformacionales locales o globales sobre la proteína.

Tabla 1. Simulaciones de dinámica molecular realizadas con una duración de 500 ns.

Nombre	Geometría inicial
ILK-apo	Cadena A del PDB 3KMW sin ATP
ILK-ATP	Cadena A del PDB 3KMW
ILK-CPD22	Docking

Tras minimizar la energía de cada uno de los tres sistemas con el fin de encontrar una geometría de partida más relajada (eli-

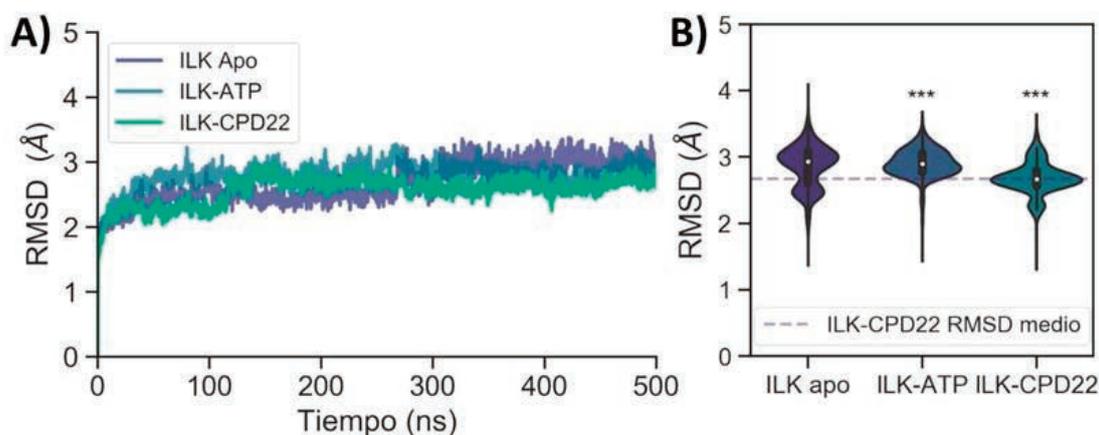


Figura 5. A) Diagrama de RMSD de los sistemas simulados mediante DM durante 500 ns. B) Diagrama de violines mostrando la distribución de los valores de RMSD. *** indica $p < 0.0001$ en la prueba t de Student comparando con los valores de ILK apo.

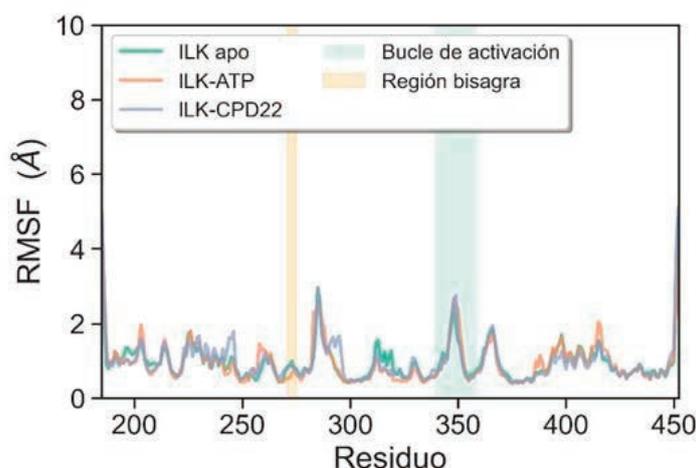


Figura 6. Gráfico de RMSF para los carbonos α de la proteína

minando contactos cercanos entre átomos consecuencia del empaquetamiento), los tres sistemas se calentaron gradualmente hasta una temperatura de 289 K para posteriormente llevar a cabo las simulaciones de DM sin restricciones durante 500 ns.

Uno de los parámetros más empleados para evaluar la estabilidad de los complejos en las simulaciones de DM es el cálculo de la desviación cuadrática media (RMSD, del inglés Root Mean Square Deviation) a lo largo del tiempo (Figura 5A). Este parámetro mide las fluctuaciones de la posición de aquellos átomos distintos de hidrógeno comparándola con la conformación inicial a lo largo de la simulación. Su monitorización permite comprobar si el sistema ha alcanzado el equilibrio (manteniéndose estable) o si, por el contrario, continúa evolucionando hacia otros estados.

Como se observa en la figura 5A, los tres sistemas parecen alcanzar una situación más estable tras aproximadamente 200 ns, tras los cuales siguen evolucionando, pero sin grandes cambios ni diferencias notables, validando así el protocolo de dinámica. Durante este tiempo, si se analizan más detenidamente estos datos, se puede extraer información interesante. En primer lugar, si se estudia detenidamente la evolución del RMSD a lo largo del tiempo se puede observar cómo, aunque se llega a una situación relativa de equilibrio, la ILK en su forma apo continúa evolucionando hacia valores más altos hasta el final de la dinámica, y superiores a los alcanzados por los otros dos complejos. Esto queda bien reflejado tanto en la distribución de valores (Figura 5B) como en su media, siendo de 2.67 ± 0.31 , 2.79 ± 0.19 y 2.56 ± 0.21 Å para ILK en su forma apo, unida a ATP y a CPD22 respectivamente. Si bien parece que la presencia del ATP en el bolsillo de ILK conduce a una leve disminución de la estabilidad del sistema, la unión del CPD22 produce el efecto opuesto, aumentando la estabilidad y disminuyendo su flexibilidad general en términos de RMSD. Esto es indicativo de que el CPD22 parece tener la capacidad de estabilizar la ILK en una de sus conformaciones probablemente inactiva desde el punto de vista funcional.

Mientras que el RMSD cuantifica cuánto diverge una estructura (en este caso la proteína) a lo largo del tiempo, el cálculo del RMSF (fluctuación cuadrática media, del inglés Root Mean Square Fluctuation) puede revelar qué áreas del sistema presentan mayor movilidad (Figura 6).

En general el dominio tipo quinasa de la ILK presenta una movilidad moderada, con regiones especialmente flexibles como es el bucle de activación, lo que concuerda con otros estudios computacionales previos (36). De acuerdo con el análisis de RMSF, la proteína no sufre cambios importantes durante el tiempo de simulación, lo que sugiere que tanto en presencia como ausencia de ligando se encuentra en una conformación estable caracterizada por el motivo "DFG" en posición interior y la hélice αC en conformación exterior, propia de los inhibidores tipo 1.5 (36). Un segundo motivo importante para el reconocimiento molecular del sustrato es la región bisagra, ésta se encarga de establecer enlaces de hidrógeno con la base púrica del ATP con aminoácidos como el His280 y Trp271 (Figura 1B). Tal y como se observa en la Figura 6, esta región presenta mayor movilidad en el caso de la ILK apo y la ILK unida al CPD22. Esto es consecuencia del reordenamiento que sufre este bucle ante la ausencia del ligando original (ATP) o por la incorporación del CPD22. Gracias a la plasticidad estructural de la región, el residuo de Trp271 se aleja del anillo aromático del CPD22 y para compensar el apilamiento π se establece, durante gran parte de la simulación (Figura 7), un enlace de hidrógeno entre el átomo de nitrógeno no protonado del anillo de piperazina y el grupo NH_2 de la Asn279, no observada durante los estudios de docking. Junto al enlace iónico entre el catión piperazinio y el residuo de Glu238 (Figura 4A) se puede observar otra interacción especialmente estable que es la de coordinación del carbonilo del grupo 2'-carbamoiletilo con el Mg^{2+} , que se mantiene a lo largo de toda la dinámica con una distancia media de 2.1 ± 0.2 Å (Figura 7).

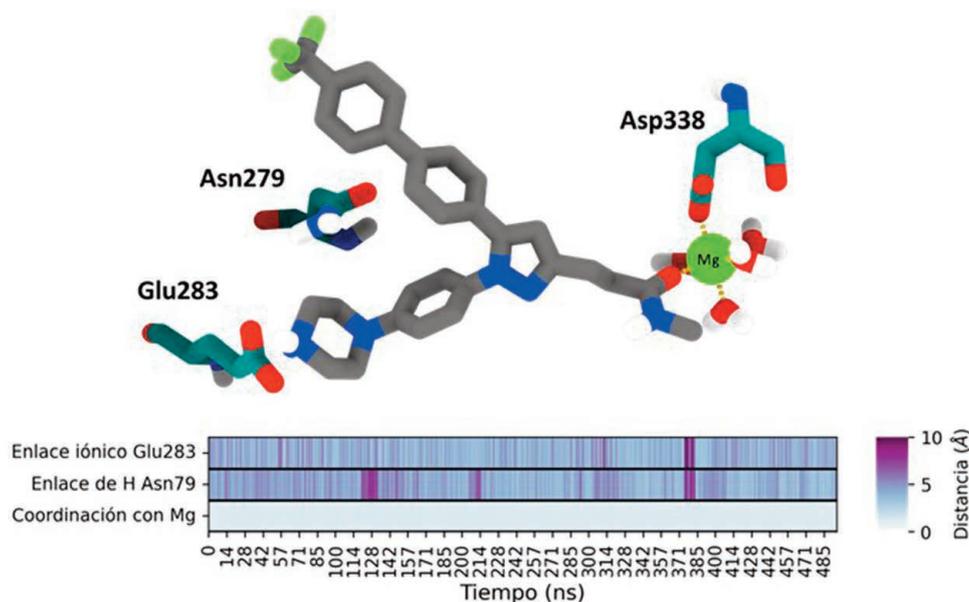


Figura 7. Arriba) Imagen mostrando la interacción entre el CPD22, las moléculas de agua y el Asp338 con el catión Mg^{2+} de ILK durante la simulación de DM. Abajo) Mapa de calor mostrando la distancia de las principales interacciones polares entre el CPD22 e ILK: enlace iónico (distancia entre el O del Glu238 y el N^+ del anillo de piperazina), enlace de hidrógeno (distancia entre el NH_2 de la Asn279 y el átomo de N de la piperazina, y la coordinación con el Mg^{2+} (distancia entre el átomo de Mg^{2+} y el átomo de O del grupo carbonilo del CPD22).

El átomo de oxígeno del grupo carbonilo pasa a formar parte de la esfera de coordinación del metal junto con otras 4 moléculas de agua, completando la coordinación octaédrica del metal gracias al átomo de oxígeno del grupo carboxilato del Asp338 (Figura 7A). La importancia de este grupo carbonilo, ilustrada por los estudios de dinámica molecular, queda bien reflejada en la actividad descrita para análogos sintetizados por Lee y colaboradores, en los que la pérdida del grupo carbonilo o la sustitución de este motivo por otros con cadenas más cortas conduce a la pérdida de actividad (RW.ERROR - Unable to find reference: doc:611aa1f68f08a5d2e7bd0226). De esta forma, el CPD22 junto con las moléculas de agua del centro pseudoactivo de la ILK pasarían a suplir el papel que desempeñan los átomos de oxígeno de los fosfatos del ATP en la coordinación observada experimentalmente (Figura 4B).

Este modo de unión se mantuvo estable durante la mayor parte de la simulación de DM ($RMSD: 1.86 \pm 0.31 \text{ \AA}$) y fue bastante similar al observado en la simulación del ATP (1.03 ± 0.16). Con

el fin de corroborar si efectivamente este modo de unión es el más estable, se llevó a cabo una simulación de templado simulado o simulated annealing. Estas simulaciones comienzan a temperaturas altas que permitan sobrepasar barreras energéticas del sistema para poco a poco enfriarse y alcanzar un mínimo energético local acercándose al mínimo global (37).

De esta forma, se realizaron 4 ciclos de calentamiento-enfriamiento del sistema, los cuales convergieron en el mismo modo de unión del CPD22 en el interior de la ILK. Cabe destacar que el mínimo energético alcanzado supone la pérdida del enlace de hidrógeno mediado por la Asn279 que se observa durante gran parte de la dinámica. Sin embargo, éste se ve compensado por otras interacciones como el apilamiento π -catión con el residuo de Arg323 y el anillo de benceno. Se le unen además interacciones hidrofóbicas mediadas por los residuos de Leu199, Leu207, Gly275 y Met327. Este experimento pone de manifiesto cómo de estable es termodinámicamente la unión del CPD22 en el bolsillo de ATP gracias a las interacciones previamente descritas.

Tabla 2. Energía de interacción promedio (kcal/mol) y sus contribuciones para el CPD22 y la molécula de ATP en el centro activo de la ILK.

	Total	VDW	QQ	DesolvLigando	DesolvReceptor	Apolar
CPD22	-49.97	-50.75	-16.07	2.83	18.47	-4.46
ATP	-72.26	-12.18	-95.24	39.83	-0.75	-3.89

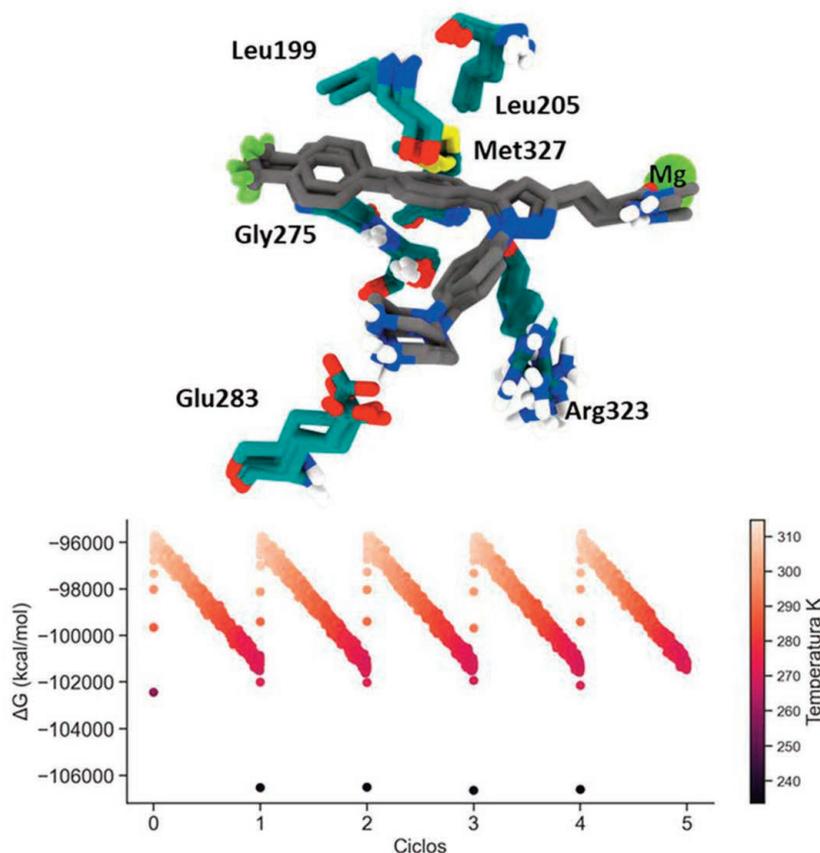


Figura 8. Arriba) Superposición de las estructuras minimizadas de los ciclos de templado simulado mostrando el modo de unión alcanzado por el CPD22 en el bolsillo de ATP de ILK. Abajo) Diagrama energético de los ciclos de templado simulado.

La energía libre de unión y las contribuciones para los residuos más importantes dentro del bolsillo de ATP fueron estimadas teniendo en cuenta no solamente el componente de van der Waals y electrostático, sino también los componentes de desolvatación tanto del ligando como del receptor gracias al software MM-ISMSA (Tabla 2).

Tomando como referencia la molécula de ATP (-72.26 kcal/mol), el cálculo de ΔG demuestra que a lo largo de toda la simulación de dinámica molecular el CPD22 muestra una buena afinidad por la ILK dentro del bolsillo de ATP (-49.97 kcal/mol). Mientras que, para el ligando endógeno (ATP), la ΔG está dominada por el término electrostático, definido por un potencial de Coulomb (QQ), para el CPD22 lo hacen los componentes hidrofóbicos y de van der Waals (VDW). Esto es esperable, dado que el ATP porta un gran número de grupos polares y cargados a pH fisiológico, lo que además se traduce en una elevada energía de desolvatación en comparación al CPD22. Esto se explica porque la optimización de cabezas de serie suele estar acompañada por el anclaje de fragmentos, normalmente con componentes hidrofóbicos, con el fin de establecer nuevas interacciones no covalentes que conducen a un aumento de la entalpía (38). El análisis detallado de la contribución por residuos también revela diferencias relacionadas con la propia

naturaleza del ligando (Figura 9). Destaca la interacción direccional de enlace iónico reforzado por enlace de hidrógeno entre el catión piperazinio y el residuo de Glu283, que en el caso del CPD22 es una interacción clave (> 6 kcal/mol) y por tanto de vital importancia en el proceso de optimización del cabeza de serie (Figura 8). Cabe mencionar también la contribución de otros residuos polares y cargados como Asn193, Asn279 y Arg303 (Figura 9). Esta última más importante en el caso del ATP ya que compensa la carga negativa de los residuos de fosfato.

La estimación energética que MM-ISMSA hace sobre el catión Mg^{2+} es de -4.69 ± 0.83 y -30.01 ± 3.88 kcal/mol para las moléculas de CPD22 y el ATP respectivamente. Esta se explicaría en gran parte porque el ATP se une fuertemente al catión gracias a los tres puntos de coordinación en los que intervienen al menos tres átomos de oxígeno del ATP cediendo densidad electrónica (Figura 4B). Este resultado sugiere que la quelación del metal es clave para la optimización y desarrollo de nuevos inhibidores a través de la incorporación de grupos funcionales capaces de coordinarse con el metal. Del mismo modo, dado que la ILK sólo posee un catión Mg^{2+} , a diferencia de otras quinasas y pseudoquinasas que presentan más e incluso otros metales (39), también supondría una estrategia para ganar selectividad.

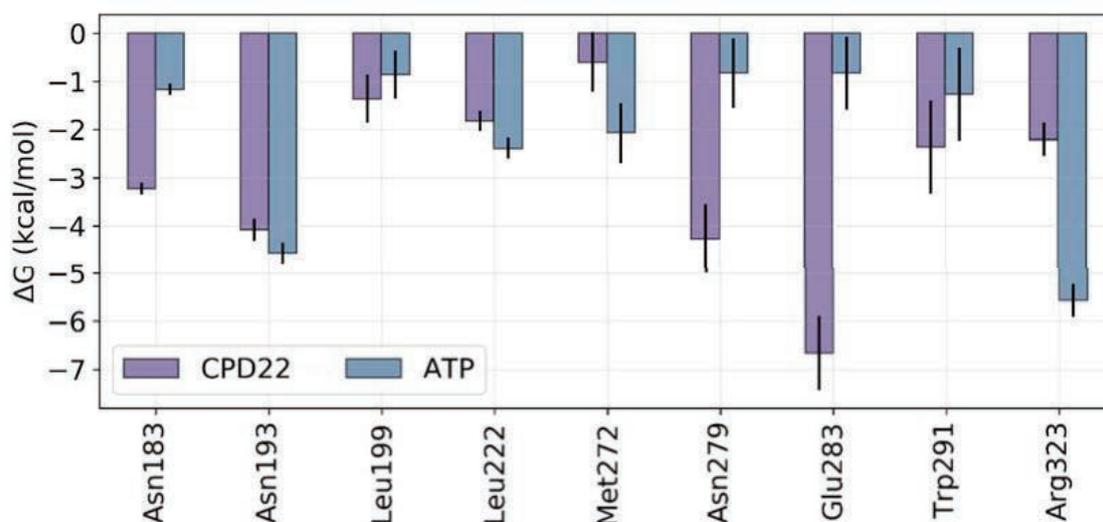


Figura 9. Contribución energética a la energía libre de unión por residuo para los complejos de ILK-ATP e ILK-CPD22.

En general, los cálculos de energía libre apoyan también la hipótesis de que el CPD22 tiene una buena afinidad por el bolsillo de ATP de ILK, el cual constituiría su sitio de unión apoyando los resultados obtenidos en el análisis quimioinformático y de DM.

3.4. Ensayos de resonancia de plasmón superficial

La supuesta actividad quinasa de ILK es objetivo de controversia hasta el día de hoy (40-42). A pesar de que hay autores que reportan sus constantes enzimáticas, los detractores defienden que esta es una proteína obtenida de lisados no purificados correctamente con componentes desconocidos (10). Cuando se produce la proteína recombinante en *E. coli* o se inmunoprecipita no muestra ninguna actividad enzimática (10). A pesar de todo, parece claro que de algún modo la ILK *in vivo* tiene capacidad de fosforilar distintos sustratos entre los que destacan Akt y GSK-3 β (9,40,43).

Dado que los estudios computacionales apuntan claramente a que el CPD22 es capaz de unirse a ILK y, más en concreto a su centro pseudoactivo, se hace necesario el empleo de alguna técnica que pueda confirmar esta hipótesis y que no se base en las controvertidas capacidades catalíticas de la enzima.

Para este fin, se decidió utilizar la técnica de resonancia de plasmón de superficie (SPR, del inglés Surface Plasmon Resonance), la cual permite realizar medidas de afinidad y cinética entre una macromolécula (ILK) y un analito (CPD22) sin necesidad de marcajes enzimáticos, fluorescentes o radioactivos (44). Durante el experimento se inmovilizó en un chip de oro la ILK recombinante mediante procedimientos estándar y seguidamente se hizo fluir el CPD22 a distintas concentraciones con el fin de medir si existe unión a la proteína y su intensidad (Figura 10).

De este ensayo se pudo concluir que, efectivamente, el CPD22 tiene capacidad de unión directa a ILK, tal y como muestra

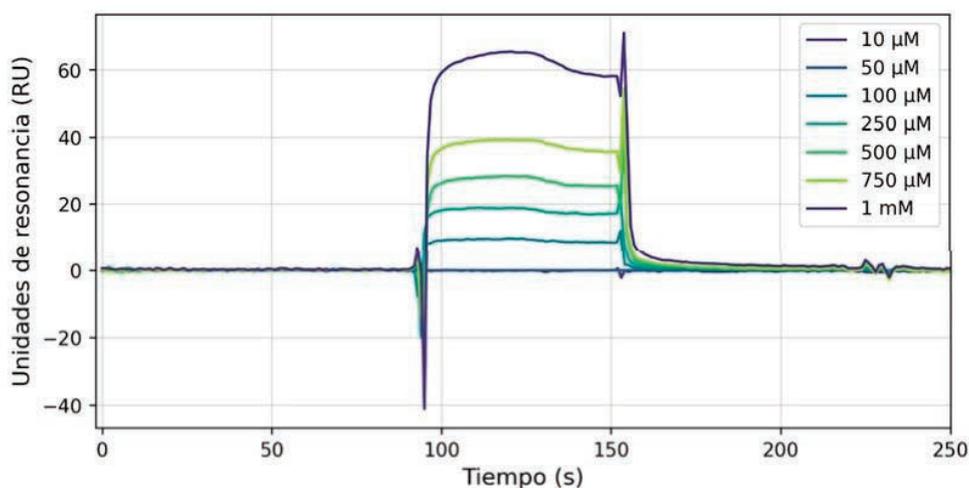


Figura 10. Sensograma de SPR mostrando la unión de CPD22 a ILK recombinante.

el sensograma del experimento (Figura 10). Además, la disociación del complejo enzima-ligando es bastante rápida, lo que concuerda con el modo de unión típico de moléculas pequeñas. Si bien no se pudo determinar con exactitud la constante de afinidad, ya que a concentraciones altas el CPD22 precipita, ésta se encontraría en un rango de 450-1150 μM de acuerdo con una estequiometría 1:1 y cinética de Langmuir.

4.CONCLUSIONES

El campo de la quimioterapia antitumoral es un área muy activa de investigación farmacéutica la cual no busca únicamente mejorar tratamientos frente a dianas ya existentes, sino también la búsqueda de potenciales dianas terapéuticas novedosas que permitan un control más preciso de la terapia antitumoral. En este sentido, si bien las proteínas quinasas han sido durante mucho tiempo la piedra angular de la búsqueda de nuevos fármacos antineoplásicos, sus homólogos no funcionales, las pseudoquinasas suponen un nuevo concepto atractivo y prometedor.

Entre las pseudoquinasas más relevantes para la terapia antineoplásica destaca la ILK, una proteína validada como diana terapéutica en distintos tipos de cáncer cuyo funcionamiento a nivel atómico y molecular es bastante desconocido. De cara a poder comprender mejor el funcionamiento de esta proteína, se hace necesario conocer cómo actúa el único inhibidor descrito hasta el momento, el CPD22. Este conocimiento permitiría establecer el mecanismo de acción de la molécula, un conocimiento vital de cara a su desarrollo como fármaco, así como racionalizar los resultados experimentales y servir de base para el diseño de nuevos fármacos.

El análisis quimioinformático de similitud entre el CPD22 y distintos inhibidores de quinasas con respecto a una familia genérica de fármacos demuestra que esta molécula presenta patrones estructurales claramente relacionados con el grupo de inhibidores de quinasas. Esto hace pensar que probablemente actúe mediante la unión al bolsillo de ATP de la ILK.

Las técnicas de modelado molecular de docking y simulaciones de dinámica molecular han permitido proponer un modelo de unión entre el CPD22 y la ILK. Éste estaría caracterizado por una serie de interacciones clave entre las que destacan el enlace iónico con el Glu283, la coordinación con el catión Mg^{2+} y distintos contactos hidrofóbicos (Figura 11).

El estudio dinámico del sistema permite no sólo estudiar las interacciones a lo largo del tiempo sino evaluar su impacto en el modo de unión, que ha sido confirmado mediante técnicas de templado simulado.

Las observaciones extraídas de estos estudios, así como del cálculo de energía libre por componentes mediante MM-ISMSA correlaciona perfectamente con los datos experimentales observados por el grupo que desarrolló el CPD22. Esto supone, por un lado, la validación de nuestro modelo y, además, la primera prueba de que probablemente el CPD22 inhibe ILK de forma directa por unión a su sitio activo, estabilizando una conformación de la enzima. Por otro lado, de cara a la optimización y búsqueda de nuevos fármacos hemos puesto de manifiesto la importancia que podría jugar la interacción con el catión Mg^{2+} presente en ILK y no en otras proteínas homólogas.

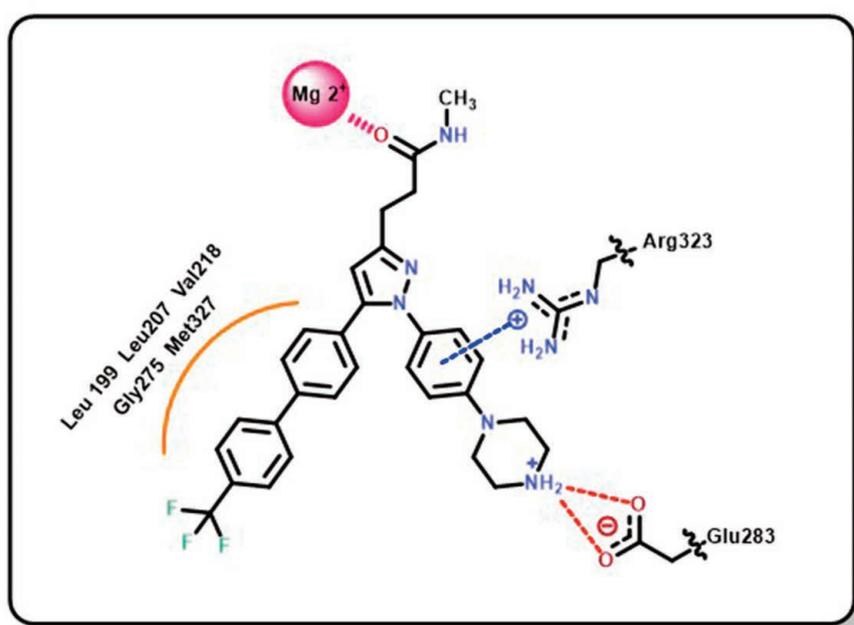


Figura 11. Modelo de interacción propuesto para el CPD22 con ILK



Además, los estudios de SPR han demostrado que, efectivamente el CPD22 se une de forma directa a ILK, por tanto, confirman nuestra hipótesis inicial y ponen de manifiesto el potencial de las técnicas computacionales empleadas en combinación.

De este modo, este trabajo supone el primer estudio exhaustivo y de comprensión de la unión del CPD22 a la pseudoquinasa ILK demostrando, que efectivamente, la molécula actúa por unión directa a la enzima, y más concretamente a su sitio activo. De esta forma, se abre la puerta a la optimización y búsqueda de nuevos y mejores fármacos, así como aquellos estudios encaminados a comprender más en profundidad el papel de la ILK en el cuerpo humano utilizando el CPD22 como herramienta bioquímica.

Listado de abreviaturas

Organización Mundial de la Salud (OMS), quinasa ligada a integrinas (ILK), Dinámica Molecular (DM), Protein Data Bank (PDB), raíz cuadrada de la desviación cuadrática media (RMSD), Resonancia de Plasmón Superficial (SPR).

Conflicto de intereses

Los autores de este manuscrito declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses.

Agradecimientos

El autor agradece al Dr. Diego Rodríguez-Puyol y al Grupo de Fisiología y Fisiopatología Renal de la UAH, por ceder una muestra del CPD22 para los ensayos biofísicos. El autor agradece al Servicio de Interacciones Biofísicas del IQM por la realización de los experimentos de SPR. El autor agradece al Dr. Ramón Alajarín por la revisión del manuscrito y sus comentarios, así como al Dr. Juan J. Vaquero por su apoyo.

5. REFERENCIAS

- Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol* 2013 Nov;14(12):1165-1174.
- Kurzrock R, Kantarjian HM, Kesselheim AS, Sigal EV. New drug approvals in oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 2020 Mar;17(3):140-146.
- Capdeville R, Buchdunger E, Zimmermann J, Matter A. Glivec (STI571, imatinib), a rationally developed, targeted anticancer drug. *Nat Rev Drug Discov* 2002 Jul;1(7):493-502.
- Martin-Zanca D, Hughes SH, Barbacid M. A human oncogene formed by the fusion of truncated tropomyosin and protein tyrosine kinase sequences. *Nature* 1986;319(6056):743-748.
- Zhang H, Photiou A, Grothey A, Stebbing J, Giamas G. The role of pseudokinases in cancer. *Cell Signal* 2012 Jun;24(6):1173-1184.
- Manning G, Whyte DB, Martinez R, Hunter T, Sudarsanam S. The protein kinase complement of the human genome. *Science* 2002 Dec 6;298(5600):1912-1934.
- Hannigan GE, Leung-Hagsteejn C, Fitz-Gibbon L, Coppolino MG, Radeva G, Filmus J, et al. Regulation of cell adhesion and anchorage-dependent growth by a new beta 1- integrin-linked protein-kinase. *Nature* 1996 Jan 4;379(6560):91-96.
- Ferguson FM, Gray NS. Kinase inhibitors: the road ahead. *Nat Rev Drug Discov* 2018 May;17(5):353-377.
- Hannigan G, Troussard AA, Dedhar S. Integrin-linked kinase: a cancer therapeutic target unique among its ILK. *Nat Rev Cancer* 2005 Jan;5(1):51-63.
- Fukuda K, Gupta S, Chen K, Wu C, Qin J. The pseudoactive site of ILK is essential for its binding to alpha-Parvin and localization to focal adhesions. *Mol Cell* 2009 Dec 11;36(5):819-830.
- McDonald PC, Fielding AB, Dedhar S. Integrin-linked kinase--essential roles in physiology and cancer biology. *J Cell Sci* 2008 Oct 1;121(Pt 19):3121-3132.
- Zhang Y, Chen K, Tu Y, Velyvis A, Yang Y, Qin J, et al. Assembly of the PINCH- ILK-CH-ILKBP complex precedes and is essential for localization of each component to cell-matrix adhesion sites. *J Cell Sci* 2002 Dec 15;115(Pt 24):4777-4786.
- Kim O, Hwangbo C, Kim J, Li DH, Min BS, Lee JH. Chelidonine suppresses migration and invasion of MDA-MB-231 cells by inhibiting formation of the integrin- linked kinase/PINCH/ α -parvin complex. *Mol Med Rep* 2015 Aug;12(2):2161-2168.
- Kalra J, Warburton C, Fang K, Edwards L, Daynard T, Waterhouse D, et al. QLT0267, a small molecule inhibitor targeting integrin-linked kinase (ILK), and docetaxel can combine to produce synergistic interactions linked to enhanced cytotoxicity, reductions in P-AKT levels, altered F-actin architecture and improved treatment outcomes in an orthotopic breast cancer model. *Breast Cancer Res* 2009;11(3):R25.
- Lee S, Hsu E, Chou C, Chuang H, Bai L, Kulp SK, et al. Identification and characterization of a novel integrin-linked kinase inhibitor. *J Med Chem* 2011;54(18):6364-6374.
- Chen J, Bell J, Lau BT, Whittaker T, Stapleton D, Ji HP. A functional CRISPR/Cas9 screen identifies kinases that modulate FGFR inhibitor response in gastric cancer. *Oncogenesis* 2019 May 10;8(5):33-z.
- Ning Z, Zhu X, Jiang Y, Gao A, Zou S, Gu C, et al. Integrin-Linked Kinase Is Involved In the Proliferation and Invasion of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *J Cancer* 2020 Jan 1;11(2):324-333.



18. Li B, Wang X, Wang R, Rutz B, Ciotkowska A, Gratzke C, et al. Inhibition of neurogenic and thromboxane A₂-induced human prostate smooth muscle contraction by the integrin $\alpha 2\beta 1$ inhibitor BTT-3033 and the integrin-linked kinase inhibitor Cpd22. *Prostate* 2020 Aug;80(11):831-849.
19. Ou-Yang S, Lu J, Kong X, Liang Z, Luo C, Jiang H. Computational drug discovery. *Acta Pharmacol Sin* 2012;33(9):1131-1140.
20. Attwood MM, Fabbro D, Sokolov AV, Knapp S, Schiöth HB. Trends in kinase drug discovery: targets, indications and inhibitor design. *Nat Rev Drug Discov* 2021 Aug 5.
21. Muegge I, Mukherjee P. An overview of molecular fingerprint similarity search in virtual screening. *Expert Opin Drug Discov* 2016;11(2):137-148.
22. Kuwahara H, Gao X. Analysis of the effects of related fingerprints on molecular similarity using an eigenvalue entropy approach. *J Cheminform* 2021 Mar 23;13(1):27-2.
23. Friesner RA, Banks JL, Murphy RB, Halgren TA, Klicic JJ, Mainz DT, et al. Glide: a new approach for rapid, accurate docking and scoring. 1. Method and assessment of docking accuracy. *J Med Chem* 2004 Mar 25;47(7):1739-1749.
24. Cowan-Jacob SW, Jahnke W, Knapp S. Novel approaches for targeting kinases: allosteric inhibition, allosteric activation and pseudokinases. *Future Med Chem* 2014 Apr;6(5):541-561.
25. Schwarz D, Merget B, Deane C, Fulle S. Modeling conformational flexibility of kinases in inactive states. *Proteins* 2019 Nov;87(11):943-951.
26. Kirkpatrick S, Gelatt CD, Jr, Vecchi MP. Optimization by simulated annealing. *Science* 1983 May 13;220(4598):671-680.
27. Klett J, Núñez-Salgado A, Dos Santos HG, Cortés-Cabrera Á, Perona A, Gil-Redondo R, et al. MM-ISMSA: An Ultrafast and Accurate Scoring Function for Protein-Protein Docking. *J Chem Theory Comput* 2012 Sep 11;8(9):3395-3408.
28. Du X, Li Y, Xia Y, Ai S, Liang J, Sang P, et al. Insights into Protein-Ligand Interactions: Mechanisms, Models, and Methods. *International journal of molecular sciences* 2016;17(2):144.
29. McClendon CL, Kornev AP, Gilson MK, Taylor SS. Dynamic architecture of a protein kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014 Oct 28;111(43):4623.
30. Qin J, Wu C. ILK: a pseudokinase in the center stage of cell-matrix adhesion and signaling. *Curr Opin Cell Biol* 2012 Oct;24(5):607-613.
31. Wickström SA, Lange A, Montanez E, Fässler R. The ILK/PINCH/parvin complex: the kinase is dead, long live the pseudokinase! *EMBO J* 2010 Jan 20;29(2):281-291.
32. Hannigan GE, McDonald PC, Walsh MP, Dedhar S. Integrin-linked kinase: not so 'pseudo' after all. *Oncogene* 2011 Oct 27;30(43):4375-4385.
33. Vaynberg J, Fukuda K, Lu F, Bialkowska K, Chen Y, Plow EF, et al. Non-catalytic signaling by pseudokinase ILK for regulating cell adhesion. *Nat Commun* 2018 Oct 26;9(1):4465-7.
34. Prabowo BA, Purwidyantri A, Liu KC. Surface Plasmon Resonance Optical Sensor: A Review on Light Source Technology. *Biosensors (Basel)* 2018 Aug 26;8(3):80. doi:10.3390/bios8030080.
35. Virtanen P, Gommers R, Oliphant TE, Haberland M, Reddy T, Cournapeau D, et al. SciPy 1.0: fundamental algorithms for scientific computing in Python. *Nat Methods* 2020 Mar;17(3):261-272.
36. J. D. Hunter. Matplotlib: A 2D Graphics Environment. *Computing in Science & Engineering* 2007;9(3):90-95.
37. Seaborn: statistical data visualization.
38. Harder E, Damm W, Maple J, Wu C, Reboul M, Xiang JY, et al. OPLS3: A Force Field Providing Broad Coverage of Drug-like Small Molecules and Proteins. *J Chem Theory Comput* 2016 Jan 12;12(1):281-296.
39. Friesner RA, Murphy RB, Repasky MP, Frye LL, Greenwood JR, Halgren TA, et al. Extra precision glide: docking and scoring incorporating a model of hydrophobic enclosure for protein-ligand complexes. *J Med Chem* 2006 Oct 19;49(21):6177-6196.
40. Pettersen EF, Goddard TD, Huang CC, Meng EC, Couch GS, Croll TI, et al. UCSF ChimeraX: Structure visualization for researchers, educators, and developers. *Protein Sci* 2021 Jan;30(1):70-82.
41. Tian C, Kasavajhala K, Belfon KAA, Raguette L, Huang H, Miguels AN, et al. ff19SB: Amino-Acid-Specific Protein Backbone Parameters Trained against Quantum Mechanics Energy Surfaces in Solution. *J Chem Theory Comput* 2020 Jan 14;16(1):528-552.
42. Wang J, Wolf RM, Caldwell JW, Kollman PA, Case DA. Development and testing of a general amber force field. *J Comput Chem* 2004 Jul 15;25(9):1157-1174.
43. Eastman P, Swails J, Chodera JD, McGibbon RT, Zhao Y, Beauchamp KA, et al. OpenMM 7: Rapid development of high performance algorithms for molecular dynamics. *PLoS Comput Biol* 2017 Jul 26;13(7):e1005659.
44. Hopkins CW, Le Grand S, Walker RC, Roitberg AE. Long-Time-Step Molecular Dynamics through Hydrogen Mass Repartitioning. *J Chem Theory Comput* 2015 Apr.14;11(4):1864-1874.
45. Essmann U, Perera L, Berkowitz ML, Darden T, Lee H, Pedersen LG. A smooth particle mesh Ewald method. *The Journal of chemical physics* 1995 Nov 15;103(19):8577-8593.



46. Michaud-Agrawal N, Denning EJ, Woolf TB, Beckstein O. MDAAnalysis: a toolkit for the analysis of molecular dynamics simulations. *J Comput Chem* 2011 Jul. 0;32(10):2319-2327.
47. McGibbon RT, Beauchamp KA, Harrigan MP, Klein C, Swails JM, Hernández CX, et al. MDTraj: A Modern Open Library for the Analysis of Molecular Dynamics Trajectories. *Biophys J* 2015 Oct 20;109(8):1528-1532.
48. Klett J, Núñez-Salgado A, Dos Santos HG, Cortés-Cabrera Á, Perona A, Gil-Redondo R, et al. MM-ISMSA: An Ultrafast and Accurate Scoring Function for Protein-Protein Docking. *J Chem Theory Comput* 2012 Sep 11;8(9):3395-3408.

Si desea citar nuestro artículo:

Descifrando el mecanismo de inhibición de una pseudoquinasa: la quinasa ligada a integrinas y el cpd22

Javier García Marín

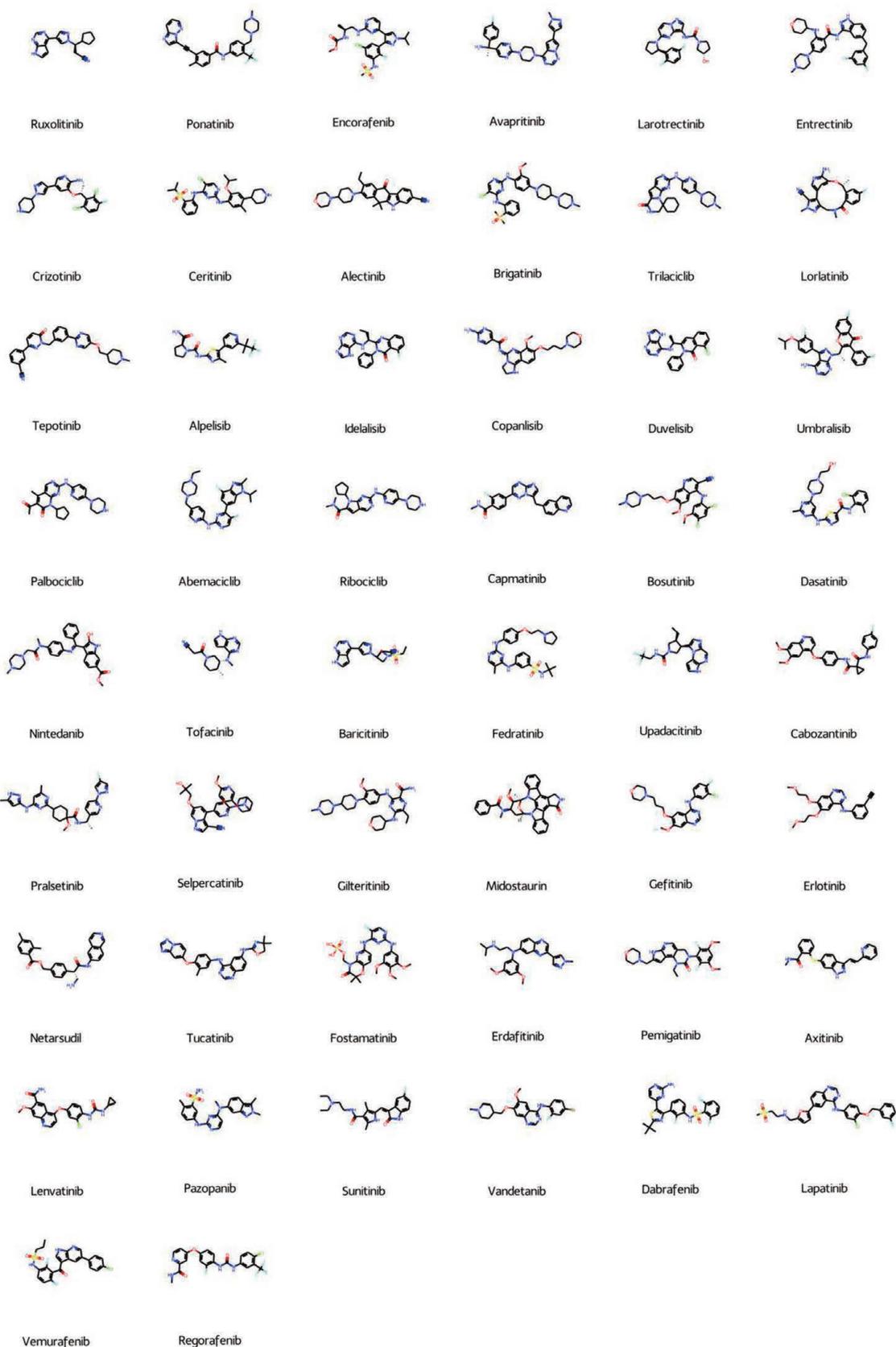
An Real Acad Farm [Internet].

An. Real Acad. Farm. Vol. 88. nº 2 (2022) · pp 131-147

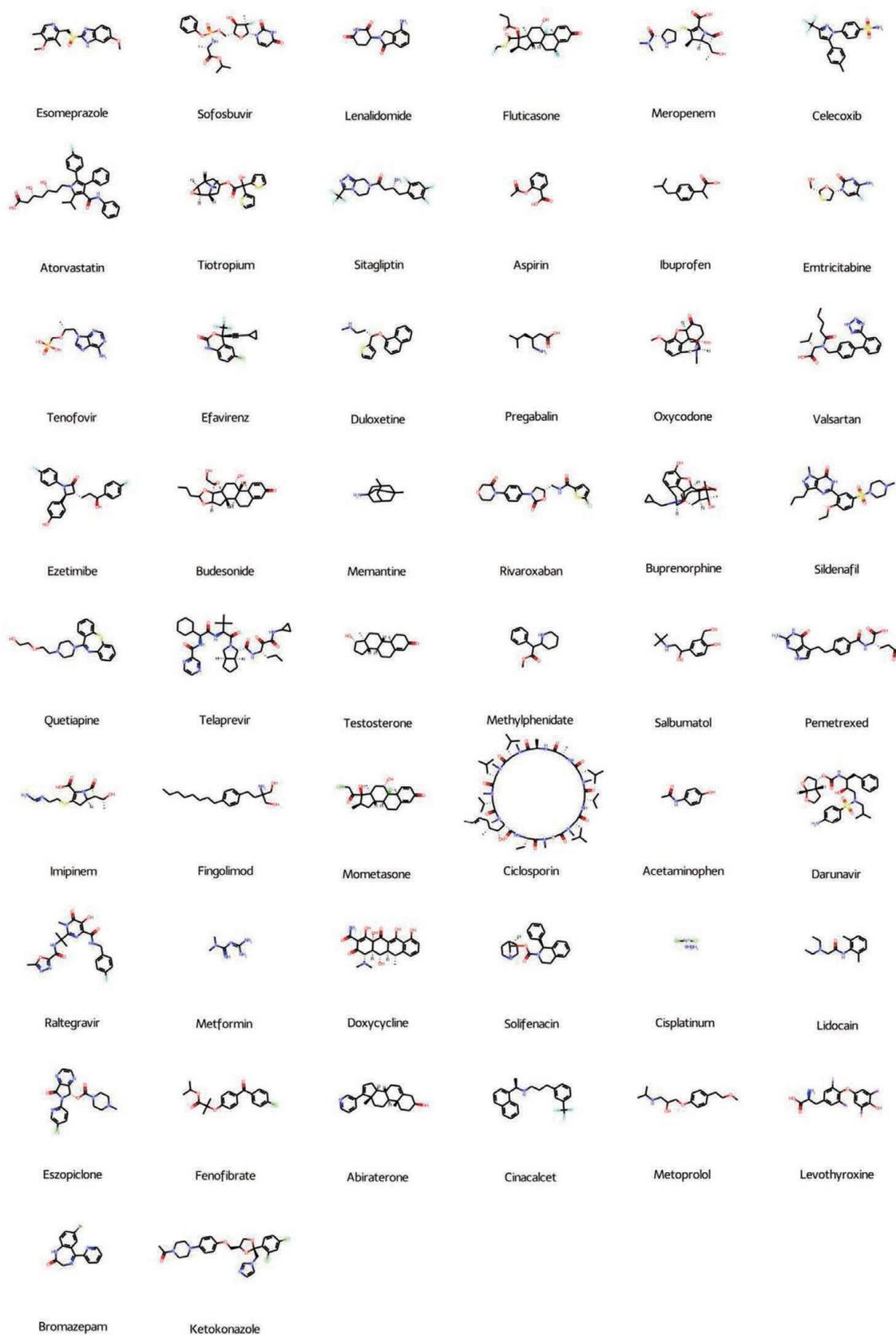
DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2022.88.02.03>



MATERIAL COMPLEMENTARIO 2 Inhibidores de quinasas



1 Fármacos comercializados



GEN 15 ESTIMULADO POR INTERFERÓN, NEXO COMÚN DEL DAÑO VASCULAR EN LA HIPERTENSIÓN, LA OBESIDAD Y LOS ANEURISMAS AÓRTICOS

INTERFERON-STIMULATED GENE 15, A COMMON LINK OF VASCULAR DAMAGE IN HYPERTENSION, OBESITY AND AORTIC ANEURYSMS

María González Amor^{1,2} y Ana B. García Redondo^{2,3}

¹Departamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.

²CIBER-CV

³Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.

corresponding author: ana.garcia@uam.es

REVISIÓN

Trabajo ganador del Premio CINFA en el Concurso Científico de la RANF 2021

RESUMEN

La hipertensión y la obesidad son importantes problemas de salud en todo el mundo con notables consecuencias sobre la morbilidad y la mortalidad. De hecho, tanto la hipertensión como la obesidad son importantes factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. La disfunción endotelial, el remodelado vascular y las alteraciones en la mecánica vascular son aspectos comunes del daño vascular en la hipertensión, la obesidad y los aneurismas. Durante las últimas décadas, se ha demostrado la importancia de la inflamación de bajo grado en el daño vascular asociado a las enfermedades cardiovasculares. Dicha inflamación se caracteriza por la acumulación de células inflamatorias en la vasculatura, así como por el aumento de citoquinas proinflamatorias locales y circulantes. Por tanto, la identificación de nuevos mediadores inflamatorios implicados en dicho daño se ha convertido en un área de investigación muy importante.

El interferón- γ (IFN γ) o el factor de necrosis tumoral- α (TNF α) son importantes citoquinas implicadas en el daño vascular asociado a la hipertensión. Además, se acepta que el TNF α es un mediador clave implicado en la resistencia a la insulina y el daño vascular observado en la obesidad. Ambas citoquinas inducen la expresión del gen 15 estimulado por interferón (ISG15), una proteína similar a la ubiquitina que induce una modificación postraducional reversible (ISGilación) y que también puede secretarse como forma libre. Las funciones de ISG15 están principalmente relacionadas con la respuesta inmune frente a infecciones, sin embargo, podría ser también una interesante nueva diana del daño cardiovascular.

ABSTRACT

Hypertension and obesity are major health problems worldwide with significant consequences on morbidity and mortality. In fact, both hypertension and obesity are important risk factors for the development of cardiovascular diseases. Endothelial dysfunction, vascular remodeling, and alterations in vascular mechanics are common aspects of vascular damage in hypertension, obesity, and aneurysms. During the last decades, the importance of low-grade inflammation in vascular damage associated with cardiovascular diseases has been demonstrated. This inflammation is characterized by the accumulation of inflammatory cells in the vasculature, as well as by the increase of local and circulating pro-inflammatory cytokines. Therefore, the identification of new inflammatory mediators involved in this damage has become a very important area of research.

Interferon- γ (IFN γ) or tumor necrosis factor- α (TNF α) are important cytokines involved in the vascular damage associated with hypertension. Furthermore, it is accepted that TNF α is a key mediator involved in insulin resistance and vascular damage observed in obesity. Both cytokines induce the expression of interferon-stimulated gene 15 (ISG15), a protein similar to ubiquitin that induces a reversible post-translational modification (ISGylation) and that can also be secreted as a free form. The functions of ISG15 are mainly related to the immune response against infections, however, it could also be an interesting new target for cardiovascular damage.

Palabras Clave:

ISG15
hipertensión
obesidad
aneurismas aórticos abdominales
disfunción endotelial
remodelado vascular
estrés oxidativo
inflamación

Keywords:

ISG15
hypertension
obesity
abdominal aortic aneurysms
endothelial dysfunction
vascular remodeling
oxidative stress
inflammation



1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de mortalidad en todo el mundo (1). Tanto la hipertensión como la obesidad son los factores de riesgo más importantes para desarrollar un futuro evento cardiovascular. Además, particularmente la hipertensión, es un factor de riesgo importante para el desarrollo de los aneurismas.

La hipertensión es una patología crónica caracterizada por niveles elevados de presión arterial continuados en el tiempo, lo que aumenta significativamente el riesgo de desarrollar ECV. Se calcula que 1.130 millones de personas en todo el mundo padecen hipertensión, sin embargo, menos del 20% de ellos tiene la presión arterial controlada. Además, la hipertensión se asocia con altas tasas de morbilidad y mortalidad y es la principal causa de muerte prematura en todo el mundo (1). La etiología de esta enfermedad no está del todo clara, sin embargo, se sabe que la hipertensión es una enfermedad multifactorial que resulta de la interacción entre factores genéticos, fisiológicos y ambientales (2).

La hipertensión puede ser primaria o secundaria. En la hipertensión primaria o esencial no hay una causa específica que explique el aumento de la presión arterial. La hipertensión esencial representa alrededor del 90-95% del total (3, 4). El término esencial proviene de la creencia inicial de que el aumento de la presión arterial era esencial para mantener una perfusión tisular suficiente (5). Una de las principales características de la hipertensión esencial es el aumento de la resistencia periférica (6), que se explica con más detalle a continuación. En la hipertensión secundaria existe una causa específica de elevación de la presión arterial (malformación de los vasos sanguíneos, tumores secretores de esteroides o catecolaminas en la corteza suprarrenal, coartación de la aorta, enfermedad renal o problemas endocrinos como el aldosteronismo primario) (5).

Los valores óptimos de presión arterial para un adulto son <120 mm Hg para la presión arterial sistólica (PAS) y <80 mm Hg para la presión arterial diastólica (PAD) (120/80). La hipertensión se refiere a una PAS igual o superior a 140 mm Hg y a una PAD igual o superior a 90 mm Hg, aunque estos límites pueden variar en función de la edad o de la presencia de otros problemas concomitantes como la enfermedad renal o la diabetes. Los valores entre 120/80 mm Hg y 129/84 mm Hg se consideran "normales", mientras que los valores entre 130/85 mm Hg y 139/89 mm Hg se conocen como "normal-alto". Sin embargo, en un estudio publicado recientemente en JAMA con datos de más de 8 millones de personas en el mundo, PAS por encima de 110 mm Hg, aumenta el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares, y la tendencia observada en todo el mundo es que cada vez hay un mayor número de personas con PAS

por encima de 110 mm Hg, incrementándose a su vez tanto el número de eventos cardiovasculares, así como las muertes asociadas a ellos, siendo la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular los eventos mayoritarios (7).

La obesidad es también un importante problema de salud en todo el mundo, con importantes consecuencias sobre la morbilidad y la mortalidad (8). De hecho, está bien aceptado que el riesgo de ECV aumenta con el índice de masa corporal (IMC, en kg/m²) (9). Un IMC superior o igual a 25 indica sobrepeso, mientras que un IMC superior o igual a 30 puntos define la obesidad. En el caso de los niños, hay que tener en cuenta la edad a la hora de definir el sobrepeso y la obesidad.

La acumulación excesiva de grasa en el cuerpo se conoce como aumento de la adiposidad. Según la Organización Mundial de la Salud, en 2016, el 13% de los adultos eran obesos, y el 39% de los adultos tenían sobrepeso con una alta probabilidad de desarrollar obesidad o al menos de sufrir los daños causados por un exceso de grasa (9). La obesidad infantil también sigue siendo motivo de gran preocupación, ya que 38 millones de niños menores de 5 años tenían sobrepeso u obesidad en 2019 y su prevalencia ha aumentado drásticamente del 4% en 1975 a más del 18% (9). Los factores relacionados con el estilo de vida son los que más contribuyen, pero cada vez se conocen mejor las vías genómicas y metabólicas implicadas en la obesidad (8) y en las complicaciones derivadas de ella (10).

Tanto la hipertensión como la obesidad y la ECV tienen cierto grado de trasfondo genético. Comparten algunos polimorfismos dentro de los genes que potencian la expresión de proteínas que influyen en la ECV. Hay al menos 5 genes (FTO, ADCY3, BDNF, MC4R, TBX15-WARS2) con diferentes variantes genéticas que pertenecen a la obesidad y la hipertensión al mismo tiempo (10). Entre otras funciones, estos genes están implicados en la regulación de la masa grasa y los niveles de insulina, la adipogénesis y la homeostasis energética. Además, otras enfermedades que comparten algunos polimorfismos con la obesidad y la hipertensión son la diabetes tipo 2 y la dislipidemia.

El aneurisma aórtico (AA) es una patología vascular potencialmente letal que se caracteriza por una dilatación permanente de la aorta de más de 3 cm (11). Sin tratamiento, la pared del vaso sigue debilitándose y puede llegar a ser incapaz de compensar la presión ejercida por la sangre intraluminal, produciéndose la rotura de la aorta. Debido a la falta de síntomas clínicos, la muerte por rotura de la aorta es frecuente y se produce en aproximadamente el 80% de los pacientes que padecen AA (11, 12). Los aneurismas pueden ser AA abdominales (AAA) o AA torácicos (TAA) (13). La aorta, independientemente de la localización, depende de las capas fibromusculares (unidades laminares) para distribuir la tensión y



proporcionar elasticidad. La capa media de la aorta torácica está compuesta por unas 60 unidades laminares, mientras que la aorta abdominal consta de 30 unidades laminares (14). Esta diferencia en el número de unidades laminares es, probablemente, una de las causas que hacen que la aorta abdominal sea más propensa a la degeneración aneurismática (13).

La etiología del AAA sigue siendo objeto de investigación, pero algunas causas incluyen trastornos inflamatorios, infecciones y traumatismos. Los factores de riesgo asociados a los AAA incluyen la hipertensión, la dislipidemia, los antecedentes familiares de AAA, la enfermedad arterial periférica, la edad avanzada, el sexo masculino y el tabaquismo (11, 12). La fisiopatología de esta enfermedad está relacionada con una lesión arterial inicial que provoca una cascada inflamatoria y una alteración de las proteínas de la matriz extracelular (MEC) que conduce al debilitamiento de la pared arterial (12). Sin embargo, los AAT suelen ser el resultado de mutaciones genéticas en enfermedades raras y procesos degenerativos como el síndrome de Marfan (15). Cuando se identifican de forma precoz, los aneurismas se controlan en función del tamaño, la tasa de crecimiento y la presencia de propiedades biomecánicas aberrantes del saco aneurismático, factores con alta probabilidad de aumentar el riesgo de rotura (12).

A continuación, revisaremos diferentes conceptos de la función, la estructura y las propiedades mecánicas arteriales, y cómo la hipertensión, la obesidad y los AAA influyen en estos parámetros. En las últimas décadas, se ha hecho evidente la relación entre la hipertensión, la obesidad, los AAA y la inflamación. Revisaremos el papel del sistema inmune y de algunas citoquinas específicas como el interferón γ (IFN γ) en las alteraciones vasculares asociadas a estas patologías. En este sentido, nos centraremos en un gen estimulado por el IFN (ISG15) y en la modificación postraduccional que produce esta proteína (ISGilación). Por último, discutiremos brevemente los aspectos farmacológicos para el tratamiento de la hipertensión, la obesidad y los aneurismas.

2. ESTRUCTURA Y FUNCIÓN VASCULAR

2.1 Remodelado vascular

El remodelado vascular se refiere al proceso que se produce cuando la pared vascular cambia su estructura para mantener una resistencia vascular adecuada. El remodelado suele ser un proceso adaptativo que se produce en respuesta a cambios a largo plazo en las condiciones hemodinámicas, pero también puede contribuir a la fisiopatología de las enfermedades vasculares y los trastornos circulatorios (16). Así, se observa un remodelado vascular fisiológico durante el embarazo o el envejecimiento y en muchas situaciones patológicas, como la hipertensión, la obesidad o los

aneurismas. El remodelado vascular es un proceso activo que implica cambios en el crecimiento, la muerte o la migración de las células y en la síntesis, la reorganización o la degradación de la MEC (17).

En términos generales, el remodelado vascular puede clasificarse como remodelado hipertrófico, que se asocia a un crecimiento vascular, remodelado hipotrófico, con disminución del área de la pared del vaso, o remodelado eutrófico, en el que no se observan cambios en la cantidad de material de la pared vascular. Además, el remodelado puede ser hacia adentro (*inward*) cuando se asocia con diámetros menores, mientras que el remodelado hacia afuera (*outward*) o compensado se asocian con un tamaño mayor o similar del vaso, respectivamente (18,19) (Figura 1). Más concretamente:

- Remodelado hipertrófico: generalmente se asocia con un aumento del grosor de la media debido a cambios en el crecimiento o en el número de células. Al mismo tiempo, aumentan la relación media/lumen y el área de la sección transversal vascular (CSA) (18). Este tipo de remodelado es característico de las arterias elásticas con el envejecimiento y la hipertensión (20), la obesidad (21), la aterosclerosis y la reestenosis (17) y predomina en la hipertensión secundaria (22).

- Remodelado hipotrófico: se caracteriza por una disminución de la cantidad de material de la pared vascular (menor CSA) (18). El remodelado hipotrófico puede producirse debido a apoptosis o a una reorganización del material de la pared vascular (23). Se ha observado en las arteriolas aferentes renales de ratas espontáneamente hipertensas (SHR) (24) y en las arterias mesentéricas de resistencia de ratas hipertensas inducidas por ouabaina (25).

- Remodelado eutrófico: se asocia a una disminución de los diámetros externo e interno y a un aumento del grosor de la media y de la relación media/lumen sin cambios en el CSA (18). Los procesos subyacentes a este tipo de remodelado son menos conocidos, pero se ha sugerido una combinación de crecimiento de la pared vascular hacia el interior y apoptosis en la zona periférica. Asimismo, el remodelado eutrófico puede ser la consecuencia de una vasoconstricción prolongada de las células vasculares una MEC expandida (20, 26). Las arterias de resistencia de pacientes con hipertensión esencial, los modelos genéticos de hipertensión en ratas como la SHR o los modelos de infusión de angiotensina II (Ang II) en ratones presentan un remodelado *inward* predominantemente eutrófico, aunque estos últimos también pueden asociarse a un remodelado hipertrófico (27). Además, algunas arterias de modelos animales diabéticos u obesos también pueden mostrar este tipo de remodelado (21).

Asimismo, el remodelado *outward* se produce en los aneurismas, en las arterias de conductancia durante la hipertensión y en vasos de algunos modelos de obesidad, mientras que el remodelado

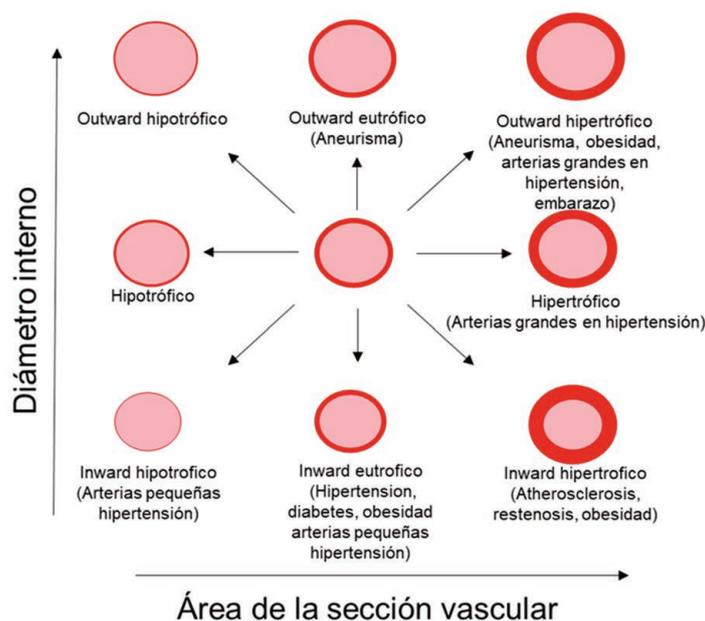


Figura 1. Tipos de remodelado vascular. Modificada de (18).

inward puede observarse en la obesidad, la aterosclerosis, la reestenosis o las arterias de resistencia en la hipertensión (17, 21, 28) (Figura 1).

2.2. Rigidez vascular

Los componentes de las arterias que participan en la mayor parte de sus propiedades mecánicas son el colágeno y la elastina, que se encuentran depositados en la capa media (29). A la presión sanguínea fisiológica, depositados menos del 10% de las fibras de colágeno están comprometidas, mientras que, a presiones más altas, el vaso se vuelve progresivamente menos distensible a medida que las fibras de colágeno se reclutan para soportar la tensión pasiva de la pared y restringir la distensión aórtica. Con aumentos adicionales en la tensión de la pared, hay poco cambio en el radio a medida que se reclutan más fibras de colágeno, lo que explica la naturaleza no lineal de la elasticidad vascular (29).

El estrés vascular es la fuerza aplicada a una arteria dividida por la superficie sobre la que se aplica dicha fuerza. El estrés de rozamiento procedente del flujo sanguíneo, el estrés longitudinal procedente del tejido circundante y el estrés circunferencial procedente de la presión sanguínea son los responsables del estrés ejercido sobre la pared del vaso (Figura 2). A su vez, las fuerzas que generan estrés también pueden inducir deformaciones en la pared del vaso, convirtiéndose en tensión vascular. La tensión relaciona las dimensiones deformadas de un objeto con respecto a sus dimensiones no deformadas y es, por tanto, una medida de la deformación independientemente de la geometría original (29). De forma que la relación estrés-tensión es una medida de la rigidez vascular.

La rigidez arterial modifica las propiedades de la pared de los vasos. La rigidez arterial tiene un valor predictivo independiente para la morbilidad y la mortalidad cardiovascular y es responsable, al menos en parte, del remodelado vascular en la hipertensión (27, 30). El aumento de la rigidez de la vasculatura de resistencia contribuye, al menos en parte, al aumento de la resistencia periférica observado en la hipertensión (27). Los cambios en la rigidez arterial están determinados por alteraciones cuantitativas y cualitativas en la MEC vascular debido a factores hemodinámicos, genéticos o humorales (27, 31).

2.3. Disfunción endotelial

Un endotelio sano en reposo libera continuamente potentes vasodilatadores en respuesta al flujo sanguíneo (32). La función endotelial se considera un "barómetro" de la salud cardiovascular y es útil en la evaluación de la enfermedad y en el manejo terapéutico del paciente. Los factores de riesgo cardiovascular, pero también varias enfermedades inmunometabólicas y neuroendocrinas, cambian el fenotipo endotelial de saludable hacia la disfunción endotelial causante de enfermedad (33). La disfunción endotelial se asocia con un desequilibrio en la biodisponibilidad de las sustancias activas, lo que da lugar a una vasodilatación dependiente de endotelio atenuada y a una activación inflamatoria endotelial (34), ambos procesos relacionados con el remodelado y la rigidez vascular (32, 35).

Los mecanismos moleculares que subyacen a la alteración de la homeostasis endotelial siguen sin estar claros (36). La disfunción de las células endoteliales se considera un evento temprano

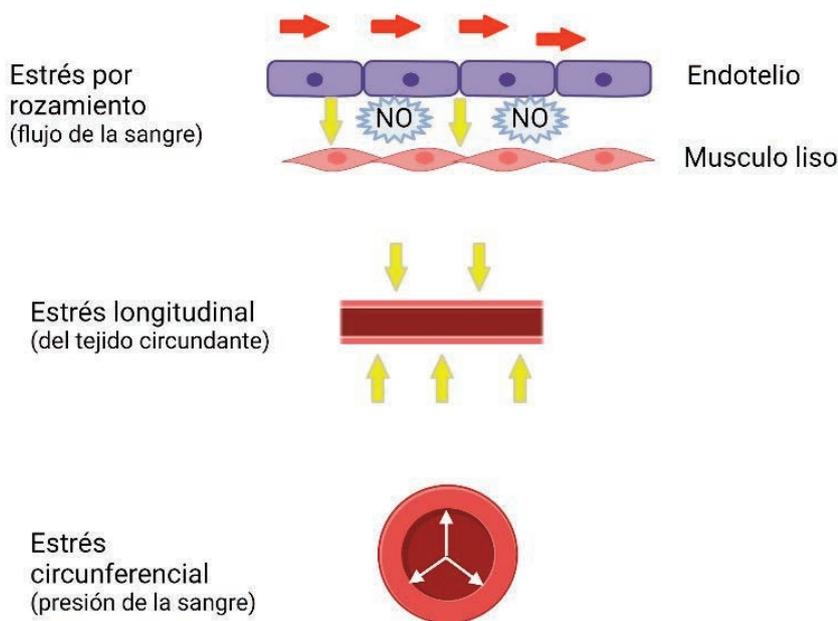


Figura 2. Principales responsables de las tensiones ejercidas sobre la pared del vaso sanguíneo

antes del desarrollo de enfermedades vasculares graves como la aterosclerosis, la trombosis o las fugas vasculares en los capilares (37, 38). Cuando la disfunción endotelial aparece, suele considerarse una condición sistémica (39), que afecta tanto a la vasculatura periférica como a las arterias coronarias. Pero, aunque está bien aceptado que la disfunción endotelial es un factor predictivo del desarrollo de la aterosclerosis y que se observa tempranamente en la obesidad, su papel en la elevación de la presión arterial es menos conocido. En este sentido, la contribución exacta de la liberación atenuada de sustancias vasodilatadoras al desarrollo de la hipertensión no se ha establecido del todo, y no podemos olvidar que los factores metabólicos y nerviosos locales, así como los mecanismos renales y centrales, pueden controlar directamente la presión arterial.

3. REGULACIÓN DEL TONO VASCULAR

Diversas moléculas regulan el tono vascular actuando tanto como señales endocrinas o paracrinas. Los principales factores vasodilatadores son el óxido nítrico (NO), la prostaglandina I₂ (PGI₂) y la prostaglandina E₂ (PGE₂), el factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF) y algunas especies reactivas del oxígeno (ROS). Los principales factores vasoconstrictores son el tromboxano A₂ (TXA₂) y otros prostanoides, la endotelina-1 (ET-1), algunos componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y algunas ROS. La mayoría de estos factores pueden ser generados por las tres capas de la pared vascular. En concreto, el endotelio vascular actúa como fuente de varios mediadores químicos potentes (Figura 3), que en su mayoría inhiben la contracción

del músculo liso adyacente y evitan la adhesión excesiva de leucocitos, el crecimiento de las células musculares lisas vasculares (CMLV) y la agregación de plaquetas. Muchos otros tipos de células pueden producir estos mediadores y afectar al tono vascular.

3.1. Prostanoides

Los prostanoides son moduladores críticos del tono vascular y la agregación plaquetaria en condiciones fisiológicas y patológicas. La biosíntesis de los prostanoides depende de la acción de las ciclooxigenasas 1 y 2 (COX-1 y COX-2, respectivamente) sobre el ácido araquidónico liberado de los fosfolípidos de la membrana por las fosfolipasas. Ambas isoformas de la COX transforman el ácido araquidónico en dos endoperóxidos muy inestables, PGG₂ y PGH₂, que luego se transforman en prostaglandinas específicas (PGE₂, PGI₂, PGD₂, PGF₂α) y TXA₂ por la acción de isomerasas específicas. La prostaglandina I₂ (PGI₂ o prostaciclina) fue el primer componente descubierto de este grupo, por Bunting, Gryglewski, Moncada y Vane (40).

A diferencia de la COX-1, la proteína COX-2 no está normalmente presente, aunque la COX-2 constitutiva se encuentra en algunos órganos como el riñón. Es un gen de respuesta inmediata-temprana, y su expresión puede regularse por mecanismos transcripcionales y post-transcripcionales. El promotor de la COX-2 contiene una caja TATA, con varios sitios de unión para factores de transcripción como el factor nuclear kappa de las células B activadas (NFκB), la proteína de unión que responde al AMP cíclico (CREB), el factor nuclear de las células T activadas (NFAT) o la proteína activadora-1 (AP-1) que son los responsables de su expresión en con-

diciones patológicas. La COX-2 es inducida por el lipopolisacárido y por citoquinas inflamatorias como la interleucina (IL)-1 y el factor de necrosis tumoral- α (TNF α), entre otras. Además, en los últimos años se ha demostrado que otros factores como Ang II, ET-1 o ROS pueden inducir su expresión a nivel cardiovascular (5, 41).

Como se ha mencionado, la producción de los diferentes prostanoideos depende de la actividad de sintasas específicas. La PGE2 es el prostanoide más abundante en el cuerpo humano. Existen tres PGE sintasas, la PGE2 sintasa citosólica (cPGES) y dos sintasas diferentes unidas a la membrana (mPGES-1 y mPGES-2). La cPGES y la mPGES-2 son constitutivas, mientras que la mPGES-1 es inducible por estímulos inflamatorios de forma similar a la COX-2 (41).

Los prostanoideos se unen a receptores acoplados a proteínas G (GPCRs) específicos. La PGE2 puede unirse a cuatro subtipos de receptores (EP1-EP4), en los que el EP1 y el EP3 inducen la vasoconstricción, mientras que el EP2 y el EP4 median la vasodilatación. Los receptores EP también están implicados en la agregación plaquetaria, la migración de monocitos y macrófagos, la proliferación y migración de CML, la producción de citoquinas vasculares o la activación de metaloproteinasas de matriz (MMP) (42). La PGI2 es el principal PG liberado por el endotelio vascular, y actúa sobre los receptores de prostanoideos de tipo I (PI), induciendo la vasodi-

latación e inhibiendo la activación plaquetaria (41). El receptor de tromboxano (TP) está implicado en la agregación plaquetaria, la contracción del músculo liso, la expresión de moléculas de adhesión y la infiltración de monocitos/macrófagos. Los intermedios endoperóxidos inestables PGG2 y PGH2 son factores de contracción derivados del endotelio y, concretamente, PGH2 también puede activar los receptores TP (Figura 4) (41, 43).

3.2. Óxido nítrico (NO)

En 1980, Furchgott y Zawadzki descubrieron un factor relajante derivado del endotelio, que posteriormente se identificó como NO (44, 45). Existen diferentes NO sintasas (NOS), dos constitutivas y una inducible. La eNOS constitutiva está presente sobre todo en las CE de los vasos, y puede ser regulada por el estrés por rozamiento, el ejercicio crónico o el embarazo, la nNOS constitutiva se expresa en el cerebro y el sistema nervioso periférico, y la NOS inducible (iNOS) se activa por estímulos inmunológicos o inflamatorios como el lipopolisacárido o la IL-1 β . El NO se libera continuamente desde el endotelio vascular y se difunde a las CMLV subyacentes, donde activa la guanilato ciclasa y la producción de GMPc que produce vasodilatación al disminuir la concentración de calcio intracelular e interviene en el control fisiológico de la presión arterial (Figura 3). Además, el NO inhibe la proliferación de las

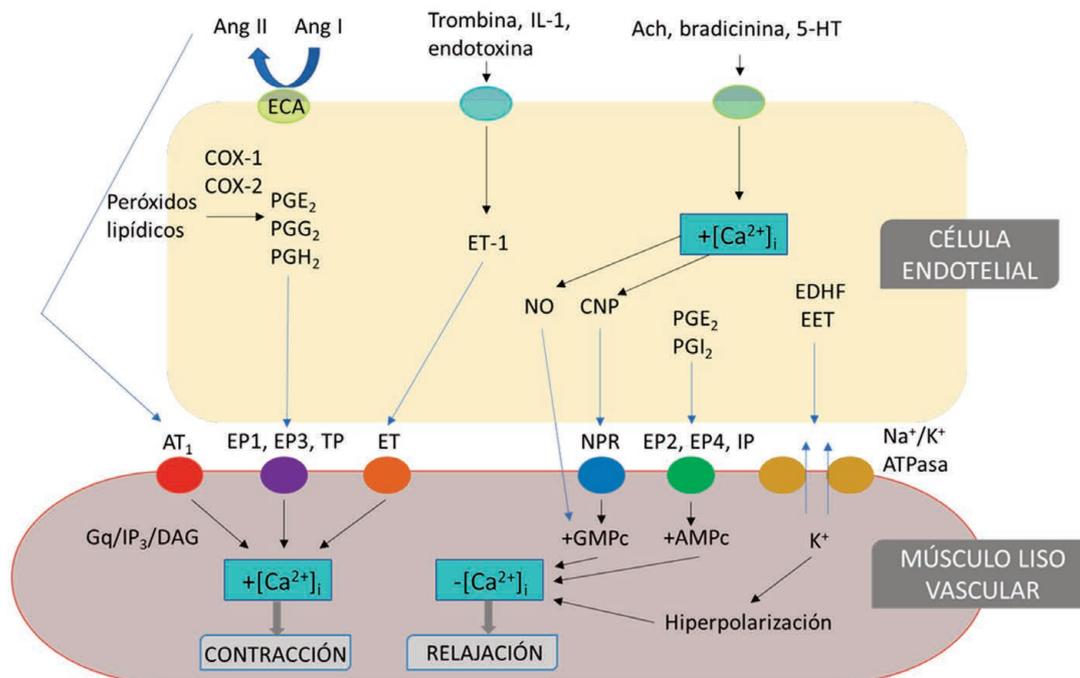


Figura 3. Mediadores vasoconstrictores y vasodilatadores derivados del endotelio. En situaciones fisiológicas o tras la activación de las células endoteliales (CE) con diferentes estímulos como la angiotensina II (Ang II), la trombina, la interleucina-1 (IL-1), la endotoxina, la acetilcolina (Ach), la bradicinina o la 5-hidroxitriptamina (5-HT), la CE puede liberar varios factores químicos, como prostaglandinas (PG), NO, endotelina-1 (ET-1) o factores hiperpolarizantes derivados del endotelio (EDHF), que se unen a sus receptores en las células musculares lisas vasculares (CMLV), o activan los canales de K⁺ desencadenando respuestas de relajación o contracción. ECA, enzima convertidora de angiotensina; AT₁, receptor de angiotensina 1; CNP, péptido natriurético C; DAG, diacilglicerol; EET, ácido epoxicoicosatetraenoico; ET, receptores de endotelina; EP, receptor de prostanoideos P; Gq, proteínas G; IP, receptor de prostanoideos I; IP₃, inositol 1,4,5-trifosfato; NPR, receptor de péptidos natriuréticos; TP, receptor de prostanoideos T. Modificado de (5).



CMLV, la adhesión y agregación de las plaquetas y la adhesión y migración de los monocitos, por lo que el NO protege en gran medida los vasos sanguíneos del desarrollo de ateromas y trombosis (5, 46).

3.3. Endotelina-1 (ET-1)

La ET-1 es un factor vasoconstrictor secretado por las CE. La ET-1 se une a los GPCR ETA y ETB (Figura 4). Los receptores ETA y ETB en las CMLV producen contracción y proliferación celular, mientras que los ETB en las CE desencadena la relajación al estimular la liberación de PGI₂ y NO endoteliales (47). Las CMLV, los cardiomiocitos y los fibroblastos expresan ETA que activa la fosfolipasa C (PLC), lo que conduce a la generación de inositol 1,4,5-trifosfato (IP₃) y diacilglicerol (DAG). La secreción de ET-1 se ve potenciada por factores físicos como el estrés por rozamiento, o por estímulos como la trombina, la IL-1, la endotoxina, la epinefrina, la Ang II, los factores de crecimiento, las citoquinas y las ROS. En cambio, la liberación de ET-1 endógena se ve reducida por mediadores como el NO, el GMPc, el péptido natriurético auricular y la PGI₂. En condiciones fisiológicas, los efectos de la ET-1 se regulan cuidadosamente mediante la inhibición o la estimulación de la liberación de ET-1 desde el endotelio. Así, la desregulación del sistema de ET-1 es importante en la patogénesis de varias enfermedades como la hipertensión y la resistencia a la insulina (47).

3.4. Factores hiperpolarizantes derivados del endotelio (EDHF)

No se conoce la naturaleza exacta del EDHF y se han sugerido varios factores. Entre ellos se encuentran los ácidos epoxyeicosatrienoicos (EET, derivados de las enzimas del citocromo P450), varios productos de la lipoxigenasa (LOX), el peróxido de hidrógeno (H₂O₂), el monóxido de carbono (CO), el sulfuro de hidrógeno (H₂S) y el péptido natriurético C (CNP). Estas sustancias provocan la vasodilatación mediante la hiperpolarización de las CMLV a través de la activación de los canales de K⁺ (Figura 3). Además, el EDHF también produce una hiperpolarización de las CE, lo que aumenta la [Ca²⁺]_i intracelular. La mejora de la vía del EDHF contribuye al efecto beneficioso de algunas intervenciones terapéuticas, como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), los bloqueadores del AT₁R y los inhibidores de la fosfodiesterasa 3 (48).

Además de secretar mediadores vasoactivos, las CE expresan muchas enzimas, mecanismos de transporte y receptores que se unen a las hormonas circulantes y a otras sustancias, contribuyendo a las diferentes funciones del endotelio, pero eso no se tratará en esta revisión.

3.5. Sistema renina-angiotensina (SRA)

El SRA actúa de forma sinérgica con el sistema nervioso simpático y tiene un papel fundamental en el desarrollo de varias patologías cardiovasculares, principalmente a través de la regulación sobre la excreción de Na⁺ y el tono vascular (49). La hiperactivación de este sistema se ha descrito en la aterosclerosis (50), la diabetes (51), la obesidad (52) y la hipertensión (53-55). El SRA fue considerado inicialmente como un sistema estrictamente circulante, sin embargo, ahora se acepta que hay miembros locales del SRA en el cerebro, el riñón, la corteza suprarrenal, el tejido adiposo o la propia pared vascular (49, 55-57).

El péptido principal de este sistema es la Ang II, que se sintetiza por la acción consecutiva de dos enzimas: la renina y la ECA. Además, el sistema convencional se está haciendo más complejo debido a la aparición de otras enzimas capaces de participar en la síntesis de Ang II, como la enzima generadora de Ang II sensible a la quimostatina (quimasa CAGE) (58) (Figura 4). La renina se produce en el riñón, concretamente en el aparato yuxtaglomerular, en respuesta a diferentes estímulos fisiológicos, como la disminución de la presión de perfusión renal o la disminución de la [Na⁺] en el líquido del túbulo distal. Además, los agonistas de los receptores β-adrenérgicos y la PGI₂ estimulan la secreción de renina directamente, mientras que la Ang II actúa como inhibidor de la vía por autorregulación. El sustrato de la renina es el angiotensinógeno circulante producido por el hígado, para formar angiotensina I (Ang I), un péptido de 10 aminoácidos sin actividad biológica. La ECA, sintetizada principalmente en el endotelio pulmonar y en el riñón, actúa sobre esta Ang I, para producir Ang II, un potente vasoconstrictor (Figura 4). El paso limitante de esta vía es la producción de renina en las células granulares del aparato yuxtaglomerular (59). Además, existe una segunda ECA (ECA 2) capaz de realizar la hidrólisis de Ang I a Ang 1-9 y la hidrólisis de Ang II a Ang 1-7. La formación de Ang 1-9 a partir de Ang I por la ECA 2 es considerablemente más lenta que la hidrólisis de Ang II para dar Ang 1-7 por la misma enzima. La Ang 1-7 también puede formarse a partir de la Ang 1-9 por la acción de la ECA (60, 61) (Figura 5). La Ang II puede transformarse en Ang III y Ang IV por la acción de dos enzimas (aminopeptidasas A y N, respectivamente), y la Ang II también puede transformarse en Ang 1-9 por la acción de endopeptidasas (Figura 4).

La Ang II es esencial para la integridad funcional y estructural de la pared vascular, y desempeña un papel importante en los procesos fisiológicos que regulan la presión arterial y en los procesos patológicos implicados en las enfermedades vasculares (49). En concreto, entre los numerosos efectos de la Ang II a nivel vascular se encuentran la modulación del tono vasomotor, la regulación del crecimiento celular y la apoptosis, la regulación de la migración celular

y la deposición de la MEC, la estimulación de la generación de ROS por parte de las oxidasas de nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato (NADPH), la estimulación de la producción de factores de crecimiento específicos como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) o el factor de crecimiento transformante β (TGF- β), y la síntesis de factores vasoconstrictores como la ET-1, moléculas de adhesión como la molécula de adhesión intracelular, (ICAM-1), la E-selectina, las integrinas o citoquinas como el TNF α , el IFN γ o las ILs (62).

Las principales acciones de la Ang II están mediadas por los GPCR AT1 o AT2 (Figura 4). Los efectos de los receptores AT1 incluyen la vasoconstricción generalizada, el aumento de la liberación de noradrenalina que potencia los efectos simpáticos, la estimulación de la reabsorción tubular proximal de Na⁺, la secreción de aldosterona en la corteza suprarrenal y el crecimiento celular en el corazón y las arterias a través de vías de señalización intracelular, como JAK-STAT o ERK1/2. También es una fuente reconocida de estrés oxidativo en el sistema cardiovascular (63). Los receptores AT2 se expresan sobre todo durante la vida fetal y en ciertas áreas del cerebro adulto. Participan en el crecimiento, el desarrollo y la muerte celular programada. Los efectos cardiovasculares de los receptores AT2 incluyen la inhibición del crecimiento celular, la disminución de la presión arterial y la vasodilatación, pero estos efectos son relativamente débiles, especialmente en comparación con los efectos del receptor AT1 (62). A pesar de ello, existen evidencias actuales que demuestran claramente los efectos protectores de un agonista selectivo del receptor AT2 no peptídico a nivel vascular (64).

La Ang III y la IV se han considerado de menor importancia, pero la Ang III también se une a los receptores AT1 y AT2, desencadenando respuestas fisiológicas similares a las de la Ang II (Figura 4), mientras que la Ang IV estimula la liberación del inhibidor del activador del plasminógeno I por el endotelio. Los receptores de Ang IV (AT4) tienen una distribución peculiar, que incluye el hipotálamo (62). Por su parte, la Ang 1-7 se une al receptor Mas (Figura 4) y tiene acciones opuestas a la Ang II: induce la vasodilatación, a través del aumento de la producción de NO, EDHF y prostanoideos vasodilatadores, y tiene efectos antiproliferativos (62).

3.6. Especies reactivas de oxígeno (ROS)

Las ROS son producidas por casi todos los tipos de células y, en concreto, por todas las células de la pared vascular, incluidas las CMLV, las CE y las células adventicias, junto con las células circulantes, como las plaquetas, los leucocitos y los glóbulos rojos. Actúan como segundos mensajeros intracelulares que interactúan con múltiples vías de señalización y afectan a funciones celulares básicas como la proliferación, la migración, la muerte celular, la modulación y la degradación de la MEC, la inactivación del NO y la expresión de genes proinflamatorios (65). El término ROS engloba especies reactivas derivadas del oxígeno, entre los que destacan por sus implicaciones biológicas el anión superóxido (O₂⁻), el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y el peroxinitrito (ONOO⁻). Otros son el radical hidroxilo (OH) y el ácido hipocloroso (HOCl).

El O₂⁻ se forma por la reducción univalente del oxígeno molecular. Las principales fuentes de O₂⁻ son la NADPH oxidasa (NOX), la xantina oxidasa, la lisil oxidasa, la COX, las isoformas del

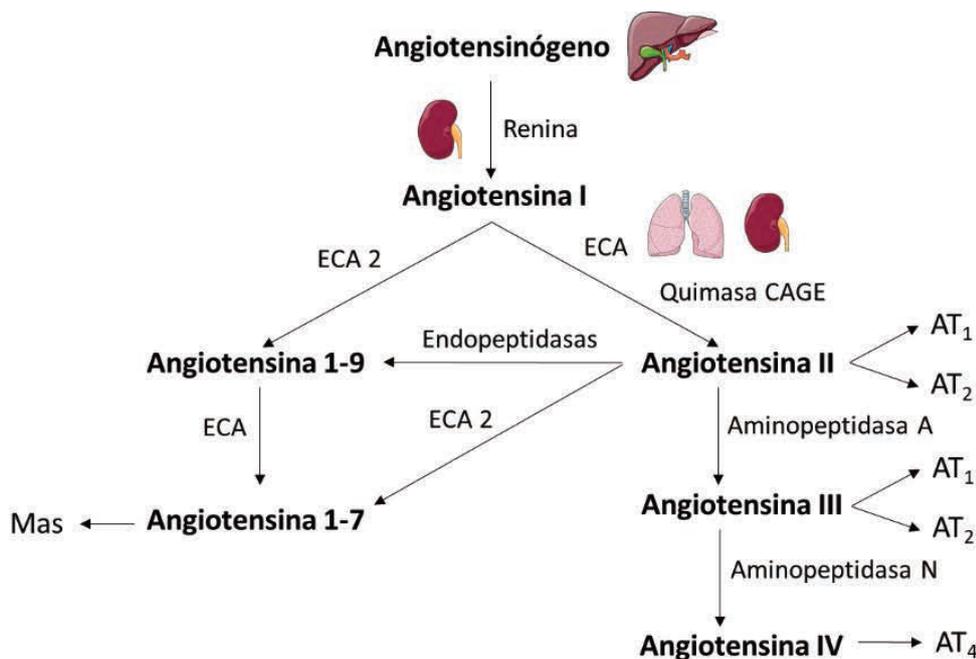


Figura 4. Esquema del sistema renina-angiotensina (SRA). Modificado de (60).



CYP450, las monoxigenasas y la eNOS desacoplada. El $O_2^{\cdot-}$ también puede ser generado de forma no enzimática por la cadena de transporte de electrones mitocondrial, el retículo endoplásmico (RE) y los peroxisomas (66).

El $O_2^{\cdot-}$ tiene un papel fundamental en la biología redox porque, además de tener numerosas funciones, es el precursor de las demás ROS. Por ejemplo, el ONOO $^-$ se forma tras la reacción química del $O_2^{\cdot-}$ con el NO, reduciendo también la biodisponibilidad del NO (67). La mayor parte del $O_2^{\cdot-}$ generado se convierte rápidamente en H_2O_2 por las tres superóxido dismutasas (Mn-, extracelular-, Cu-Zn-SOD) que, a diferencia del $O_2^{\cdot-}$, penetra fácilmente en las membranas celulares, y funciona como un segundo mensajero que activa múltiples vías de señalización (66).

En cuanto a las funciones del $O_2^{\cdot-}$, es capaz de activar diferentes vías de señalización como Akt o MAPK, que conducen a la activación de factores de transcripción proinflamatorios como AP-1 y NF κ B (68, 69), y está implicado en la síntesis de genes proinflamatorios como la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) o las moléculas de adhesión ICAM-1 y VCAM-1, entre muchas otras (68).

El desequilibrio entre la generación y la eliminación de ROS determina el estrés oxidativo. Actualmente se acepta que el estrés oxidativo está implicado en muchos procesos celulares y tisulares en relación con la ECV. De hecho, todos los factores de riesgo cardiovascular establecidos, como la hipercolesterolemia, la hipertensión, la diabetes mellitus, la obesidad y el tabaquismo, potencian la generación de ROS. En el contexto de la ECV, no sólo las células vasculares producen y liberan ROS. Las células inflamatorias infiltradas a nivel (peri)vascular se reconocen ahora como una fuente potencial de ROS en diferentes ECV, incluyendo la aterosclerosis, la hipertensión, la obesidad y el AAA (66, 67).

3.6.1. NADPH oxidasa

La familia NOX es la principal fuente de ROS en la pared vascular, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas (67, 70, 71). La principal actividad catalítica de la NOX es la producción de ROS ($NADPH + 2 O_2 \rightarrow O_2^{\cdot-} + NADP^+ + H^+$), mientras que el resto de enzimas generadoras de ROS tienen otra función principal y sólo producen ROS como subproducto o cuando funcionan mal. La NOX es un complejo enzimático formado por diferentes subunidades citosólicas y transmembrana. Las subunidades transmembrana son p22^{phox} y las 7 isoformas diferentes de la NOX: NOX1-5 y DUOX1-2, también llamadas NOX6-7. NOX5 y DUOX carecen de subunidades adicionales (72). Las subunidades transmembrana de la NOX son responsables del transporte de electrones a través de las membranas biológicas, reduciendo el O_2 a $O_2^{\cdot-}$, y utilizando el NADPH como donante de electrones. Las subunidades citosólicas (organizador NOX

1 (NOXO1), activador NOX 1 (NOXA1), Rac1/2, p67^{phox}, p47^{phox} y p40^{phox}) participan en el ensamblaje del complejo a la membrana y en la activación de la enzima (73).

La NOX2 fue la primera en ser caracterizada en los fagocitos. NOX1, NOX2, NOX4 y NOX5 se expresan en el sistema cardiovascular, incluidas las CE y las CMLV. Además, NOX1, NOX2 y NOX4 se encuentran en los fibroblastos adventiciales (67). Todas las isoformas producen $O_2^{\cdot-}$ en las células vasculares con la excepción de NOX4, que produce preferentemente H_2O_2 . La NOX5 está presente en formas inferiores y en mamíferos superiores, pero no en roedores (72).

A nivel vascular, la expresión basal de NOX1/2 suele ser baja, pero varios estímulos como el estrés mecánico, la Ang II, la ET-1 o la aldosterona aumentan su expresión (73). La NOX4 está implicada en la producción constitutiva de ROS pero ciertos estímulos como la hipoxia, el TGF- β 1, la Ang II o el estrés mecánico también pueden aumentar su expresión (75, 76). En particular, se ha puesto de manifiesto que, en algunas condiciones, NOX4 tiene un papel protector a nivel vascular, impidiendo la activación o proliferación celular (77). A diferencia de otras NOX, la NOX5 está regulada por la concentración intracelular de Ca^{2+} , ya que esta subunidad consta de 4 dominios similares a la calmodulina con capacidad para unirse al Ca^{2+} (67). NOX5 también está estrechamente regulada a través de numerosas modificaciones postraduccionales y se activa por agentes vasoactivos, factores de crecimiento y citoquinas proinflamatorias (78). Por ejemplo, la NOX5 vascular se activa por la trombina, el PDGF y la ionomicina, a través de la proteína quinasas C (PKC) y AMPc (79, 80). Además, en las CE humanas, la Ang II y la ET-1 inducen la señalización redox y la activación de MAPK de forma dependiente de NOX5 (81).

Las diferentes funciones de las NOX son muy complejas y dependen de las distintas condiciones fisiopatológicas. En general, los datos procedentes de pacientes con enfermedad arterial coronaria o hipertensión, y de modelos animales de hipertensión, diabetes o aterosclerosis, sugieren que NOX1 y NOX2 promueven la disfunción endotelial y la inflamación, mientras que NOX4 podría tener un papel vasoprotector en determinadas situaciones al aumentar la biodisponibilidad del NO y suprimir las vías de muerte celular (82). Además, especialmente NOX1 y NOX4 están implicadas en el remodelado vascular en diferentes condiciones patológicas como la hipertensión, la reestenosis, la aterosclerosis, la dilatación aórtica o la hipertensión pulmonar (83). NOX5 está implicada en la regulación de diferentes funciones vasculares, incluyendo la contracción y relajación vascular y el remodelado vascular, aunque debido a que no se expresa en roedores, se dispone de menos información sobre esta isoforma de NOX (78).



3.6.2. Sistemas antioxidantes

Una buena función vascular depende del equilibrio entre los mecanismos oxidativos y antioxidantes. Varios sistemas antioxidantes regulan los niveles de ROS. Entre las enzimas se encuentran la catalasa, las SOD, la glutatión peroxidasa, las glutatión S- transferasas, la tiorredoxina reductasa y la epóxido hidrolasa 2 (84). Las SODs son las más importantes y como se ha mencionado, su función principal es transformar el O_2^- en H_2O_2 . Existen 3 isoformas de SOD (Cu/Zn-SOD, Mn-SOD y extracelular-SOD), que difieren en el co-factor que utilizan y en su localización celular. La catalasa, la glutatión peroxidasa o la tiorredoxina reductasa catalizan la conversión de H_2O_2 en H_2O y O_2 (66).

El aumento de los niveles de ROS activa el factor nuclear derivado de los eritroides 2 (Nrf2), un regulador maestro de la respuesta antioxidante, que se activa para contrarrestar el estrés oxidativo. Nrf2 controla la expresión de unos 250 genes, incluidos los que codifican enzimas antioxidantes como los sistemas de glutatión y tiorredoxina, las SOD, la catalasa y la hemoxygenasa-1, entre muchos otros. Además de la degradación enzimática de las ROS, varios compuestos de bajo peso molecular pueden reaccionar directamente con las ROS. Estas moléculas pueden ser sintetizadas endógenamente u obtenidas de la dieta e incluyen las vitaminas C y E, el ácido úrico, el glutatión, los flavonoides y los tioles (66).

3.7. Factores vasoactivos liberados por el tejido adiposo perivascular (PVAT)

Los estudios experimentales realizados en las dos últimas décadas han identificado los factores vasoactivos liberados por el PVAT como importantes reguladores del tono vascular, el crecimiento arterial y el remodelado (85). En situaciones fisiológicas, el PVAT muestra un efecto anticontráctil neto. Así la respuesta contráctil a varios agonistas como la fenilefrina, la Ang II, la serotonina y la noradrenalina se encuentra disminuida en arterias montadas con PVAT o tras la incubación de las arterias con medios condicionados de PVAT (85).

Entre los factores relajantes liberados por el PVAT, el factor relajante derivado de los adipocitos (ADRF) ha recibido especial atención. El ADRF fue el primer factor que se sugirió que se liberaba y transfería desde el PVAT a la pared vascular subyacente para ejercer un efecto anticontráctil paracrino (86). Aunque el ADRF aún no ha sido identificado, se sabe que puede producir relajación arterial al abrir los canales de K^+ activados por voltaje de las CMLV. La liberación y la acción del ADRF dependen de la $[Ca^{2+}]$ externa y es independiente de las CE (86). Además, existen otros factores relajantes derivados del PVAT que causan relajación a través de mecanismos endoteliales (85). Se desconoce la naturaleza precisa de las vías de señalización intracelular responsables de la producción de

factores relajantes derivados del PVAT. Sin embargo, se sabe que numerosos factores vasoactivos derivados del tejido adiposo actúan a través de la vía de la fosfoinositida 3-quinasa (PI3K) que participa en la síntesis de NO (87). Curiosamente, la señalización PI3K también se ha implicado en la resistencia a la insulina y la señalización inflamatoria en el tejido adiposo en situaciones de obesidad (85).

La leptina y la adiponectina son las adipoquinas derivadas del PVAT más conocidas y también se han propuesto como factores relajantes derivados del PVAT en diferentes lechos vasculares, como las arterias coronarias y las arterias mesentéricas. Otras adipoquinas, como la omentina, la visfatina, la irisina y la apelina, se han sugerido como posibles factores relajantes derivados del PVAT, ya que también son capaces de relajar los vasos sanguíneos mediante vías principalmente dependientes del endotelio (88). Es importante destacar que una creciente lista de estudios sugiere que el PVAT también puede ser una fuente de sustancias contráctiles, como la noradrenalina, la Ang II, las adipoquinas o las ROS, especialmente en un estado patológico (85). Esto se discutirá con más detalle en otras secciones de esta revisión.

4. SISTEMA INMUNE

El sistema inmune es conocido clásicamente por ser capaz de discriminar entre lo propio y lo ajeno para luego luchar contra los microorganismos patógenos. Las células del sistema inmunitario se originan, y algunas también maduran, en la médula ósea, y luego, migran a diferentes tejidos periféricos. Las células madre pluripotentes hematopoyéticas de la médula ósea pueden transformarse en dos células más especializadas: el progenitor mieloide común y el progenitor linfoide común (Figura 5) (89).

El progenitor mieloide es el precursor de los eritrocitos, las plaquetas, los granulocitos (incluidos los neutrófilos, los eosinófilos y los basófilos), los macrófagos, las células dendríticas y los mastocitos (Figura 5) (89). Los granulocitos tienen una vida relativamente corta y sus niveles aumentan cuando salen de la sangre para migrar a los focos de infección o donde tiene lugar un proceso de inflamación. Los neutrófilos son granulocitos fagocíticos y representan el componente celular más numeroso de la respuesta inmunitaria innata, la respuesta más rápida pero sencilla del sistema inmunitario. Los eosinófilos y los basófilos son también granulocitos con un papel importante en la defensa contra las infecciones parasitarias y la inflamación alérgica. Las células dendríticas se encargan de presentar el antígeno para que sea reconocido por los linfocitos. Los mastocitos residen principalmente cerca de los pequeños vasos sanguíneos y pueden liberar sustancias que afectan a la permeabilidad vascular, aunque son más conocidos por su papel en las respuestas alérgicas. Pueden reclutar eosinófilos y basófilos, que también son exocíticos.



Los macrófagos son fagocitos que están ampliamente distribuidos en los tejidos del cuerpo y desempeñan un papel fundamental en la inmunidad innata. También pueden reclutar otras células fagocíticas de la sangre. Los macrófagos son la forma madura de los monocitos, que circulan por la sangre y se diferencian continuamente en macrófagos tras su migración a diferentes tejidos. En términos generales, una vez que alcanzan el tejido diana y en respuesta al microambiente, los macrófagos pueden polarizarse hacia un fenotipo M1 (proinflamatorio) y/o M2 (antiinflamatorio), aunque actualmente se acepta la existencia de un sofisticado marco de diferenciación funcional y fenotípica (90). Los macrófagos M1 activan y guían a los linfocitos T Th1 y los macrófagos M2 están asociados a la inducción de respuestas de linfocitos T Th2 (90). Además, los macrófagos M1 son capaces de producir ROS, que pueden limitar la biodisponibilidad de NO. Clásicamente, el IFN γ induce la diferenciación de los macrófagos M1, mientras que la IL-4 induce los macrófagos M2 antiinflamatorios (90). Aparte de estos estímulos clásicos, se están describiendo nuevos estímulos para la polarización de los macrófagos, incluidos algunos estrechamente relacionados con la ECV (véase más adelante).

El progenitor linfoide produce linfocitos, las células responsables de la inmunidad adaptativa (Figura 5) (89). Hay dos tipos principales de linfocitos: Los linfocitos B, que tras su activación se diferencian en la médula ósea en células plasmáticas que secretan anticuerpos; y los linfocitos T, que se diferencian en el timo en células T efectoras con una variedad de funciones. Una vez que han com-

pletado su maduración, ambos tipos de linfocitos pasan al torrente sanguíneo, para finalmente migrar a los órganos linfoides periféricos. Existen dos tipos principales de linfocitos T, diferenciados por sus proteínas de membrana, los linfocitos T cooperadores son CD4+ mientras que los linfocitos T citotóxicos son CD8+. Las células natural killer (NK) son un tercer tipo de células linfoides pero que forman parte del sistema inmunitario innato. Son capaces de reconocer y eliminar algunas células anormales, como las células tumorales y las infectadas por virus.

Nuestra comprensión del sistema inmunitario ha evolucionado en las últimas décadas hasta reconocer que es un órgano regulado dinámicamente que desempeña un papel fundamental en varios procesos fisiopatológicos, como el desarrollo de los órganos y la homeostasis y reparación tisular (91). Los tejidos dañados liberan señales de alarma que activan las células presentadoras de antígenos. Las señales de peligro son reconocidas por el sistema inmunitario innato a través de diferentes receptores (receptores de reconocimiento de patrones (PRR)), como los receptores tipo Toll (TLR), que activan la producción de citoquinas y atraen a los leucocitos al lugar de la lesión (33). Durante la respuesta celular al daño, las células dañadas y el sistema inmunitario activan al inflamasoma, que es responsable de la activación de los procesos inflamatorios. La aparición de enfermedades crónicas se explica por la activación anormal de la respuesta celular al daño más allá de la resolución de la lesión, alterando el metabolismo de todo el cuerpo, lo que lleva a la disfunción de múltiples órganos (92-95) y a la fibrosis

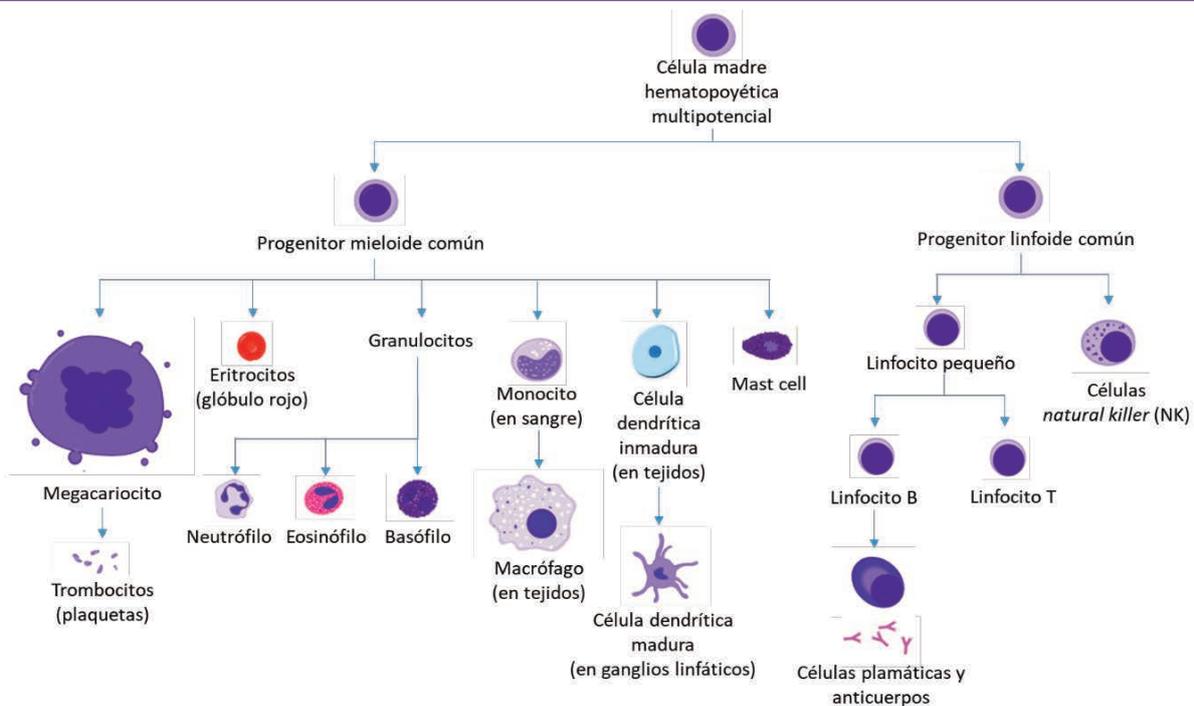


Figura 5. Células mieloides y linfoides. Modificado de A. Rad y Mikael Häggström, M.D. Diagrama de hematopoyesis (humana).

(91). En este sentido, cada vez hay más evidencias sobre un flujo continuo de intercambio molecular entre el sistema cardiovascular y el inmunitario. Sin embargo, no se comprende del todo cómo se produce esta comunicación (36).

El papel de las células inmunitarias innatas (monocitos, macrófagos y neutrófilos) junto con los linfocitos en el inicio y desarrollo de la aterosclerosis ha sido bien explorado debido a su contribución a la inestabilidad de la placa (91). Además, cada vez hay más pruebas que apoyan el papel de los macrófagos y linfocitos tisulares en la hipertensión (90, 96) y en las enfermedades metabólicas asociadas a la obesidad, como la resistencia a la insulina (97). Además, los neutrófilos han surgido recientemente como importantes moduladores de la ECV (98, 99).

En términos generales, el aumento de la inflamación suele comenzar tras la activación endotelial por parte del sistema inmunitario y la expresión de diversas moléculas de adhesión para atraer a diferentes células inmunitarias (100). Estas células inmunitarias, así como las células residentes en el tejido, amplifican la señal inflamatoria mediante el aumento de la expresión de citoquinas (100, 101), que engloba una amplia categoría de pequeñas proteínas solubles, como IFN, IL, quimioquinas, linfocinas y TNF. Curiosamente, estas citoquinas son producidas principalmente por los linfocitos B y T, pero también por las CE activadas, las CMLV, los fibroblastos, las neuronas o los adipocitos (102). Las principales citoquinas proinflamatorias son el IFN γ , el TNF α , la IL-1, la IL-6, la IL-8 o la IL-12, mientras que los compuestos antiinflamatorios son el TGF- β , la IL-4, la IL-10, la IL-11 o la IL-13, entre otros (Figura 6). El desequilibrio

entre los mediadores pro y antiinflamatorios se considera un mecanismo fisiopatológico común a diferentes ECV, y parece estar estrechamente relacionado con la disfunción endotelial (101, 103, 104) (Figura 6). Los principales factores de transcripción implicados en la generación de citoquinas a nivel vascular son NF κ B y NFAT. Además de los estímulos inflamatorios clásicos, son activados por la Ang II o la ET-1 y participan en la disfunción endotelial y el remodelado vascular observados en la ECV (105, 106). El papel de las citoquinas específicas en el daño vascular en la hipertensión y la obesidad se analizará en las secciones 6.2. y 7.2., respectivamente.

5. GEN ESTIMULADO POR INTERFERÓN-15 (ISG15)

El gen 15 estimulado por el IFN (ISG15) codifica una proteína similar a la ubiquitina que se produce como un precursor de 17 kDa con dos dominios similares a la ubiquitina (Figura 9). Hasta ahora, ISG15 sólo se ha encontrado en vertebrados (107). Se expresa principalmente en monocitos, linfocitos y neutrófilos, pero también en células dendríticas, células NK, líneas celulares derivadas del epitelio, fibroblastos y en varios tumores celulares (108-111). También se ha observado la expresión de ISG15 en células endoteliales microvasculares humanas (HMECs) tras la infección con *Rickettsia conorii*, el agente causante de la fiebre botonosa mediterránea (112) y en cardiomiocitos, donde la expresión de ISG15 estaba aumentada en pacientes con cardiomiopatía viral (113). Sin embargo, hasta la fecha se sabe muy poco sobre el papel del sistema ISG15/USP18 a nivel vascular.

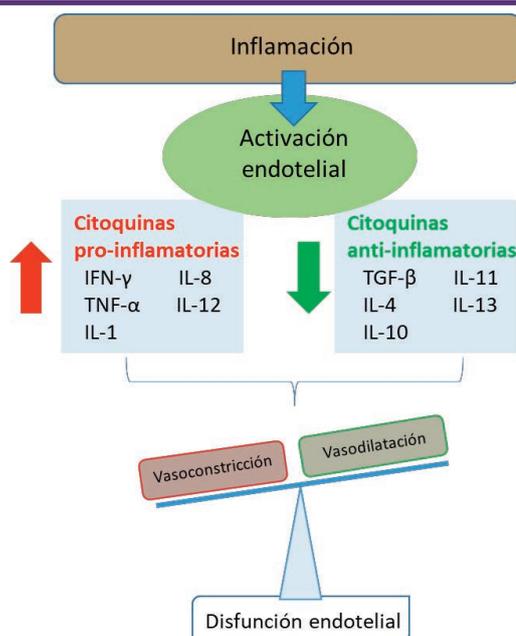


Figura 6. Efecto de la descompensación entre citoquinas pro y antiinflamatorias tras la activación endotelial en una situación inflamatoria.

Interferon-stimulated gene 15, a common link of vascular damage in hypertension, obesity and aortic aneurysms



La proteína ISG15 puede encontrarse en dos estados diferentes: como proteína libre (intracelular o extracelular) o conjugada a proteínas sustrato, tras una modificación postraduccional denominada ISGilación (Figura 7). Tanto ISG15 como las enzimas implicadas en la ISGilación se inducen en respuesta a diferentes IFNs, principalmente de tipo I (α y β) pero también de tipo II ($\text{IFN}\gamma$), y de tipo III ($\text{IFN}\lambda$), así como en respuesta a lipopolisacáridos o $\text{TNF}\alpha$ (107, 111, 114-118).

La ISGilación es una modificación postraduccional reversible de las proteínas, llevada a cabo en proteínas sintetizadas de novo. La ISGilación requiere una cascada de reacciones enzimáticas para unir ISG15 a un residuo de lisina de la proteína sustrato (107, 111) (Figura 9). La ISGilación se asemeja a la ubiquitinación y requiere una enzima activadora E1 (Ube1L), una enzima conjugadora E2 (UbcH8) y ligasas E3 (HERC5 en humanos, HERC6 en ratones) (119). Además, el sistema ISG15 opera de forma similar o incluso solapado con el sistema de ubiquitina (120, 121). Aunque la unión a ISG15 no dirige a sus sustratos para su degradación, parece haber una interacción con el proteasoma, ya que se observa un aumento de los conjugados de ISG15 tras la inhibición del proteasoma (122). La ISGilación es una modificación reversible, la proteasa USP18, que es una proteasa específica de ISG15 se encarga

de la de ISGilación (123). Además, USP18 actúa como un regulador negativo de las respuestas inducidas por el IFN de tipo I (124) (Figura 9). La proteína ISG15 intracelular humana actúa como estabilizadora de esta acción de USP18, ya que la falta de ISG15 intracelular conduce a niveles inestables de USP18 (125, 126). Esto da lugar a una señalización persistente de las vías desencadenadas por el receptor de IFN tipo I, especialmente JAK-STAT (127). A nivel clínico, este aumento de la señalización de IFN tipo I debido a la falta de ISG15 intracelular parece ser el responsable de las calcificaciones cerebrales (126) y de las lesiones cutáneas ulcerosas (128) observadas en algunos pacientes con deficiencia heredada de ISG15. La proteína USP18 se expresa en el hígado, el bazo, el timo, la médula ósea, el tejido adiposo y los pulmones. Además, los macrófagos peritoneales y los macrófagos derivados de monocitos expresan altos niveles de USP18 (123).

Como se ha señalado anteriormente, la forma ISG15 libre es secretada por las células y se ha detectado en sangre y orina (129, 130). Esto ocurre a pesar de que ISG15 carece de un péptido señal para la secreción. Los mecanismos implicados en la secreción de ISG15 se desconocen, aunque se han identificado aminoácidos específicos en la secuencia de ISG15(L72A, S83A y L85F) implicados en la secreción (131). Además, se ha observado que en los macró-

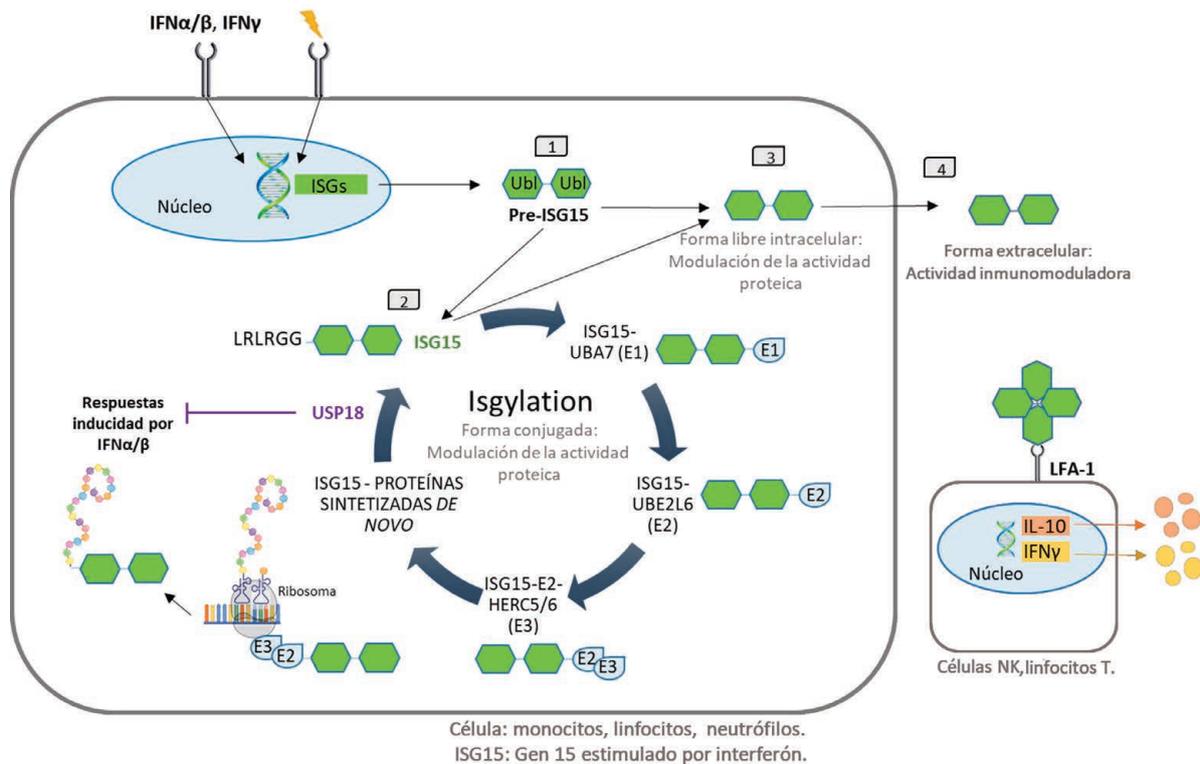


Figura 7. Proceso de ISGilación e ISG15 intracelular/extracelular. Diferentes estímulos, como los IFN, desencadenan la expresión de ISG15, que se produce como un precursor de 17 kDa con dos dominios similares a la ubiquitina (1). La proteína ISG15 intracelular puede estar libre (3) o conjugarse con proteínas sintetizadas de novo en el proceso denominado ISGilación (2). La ISGilación puede ser reversible por la acción de la proteasa USP18, que también regula la señalización mediada por IFN (2). La forma libre también puede ser secretada por la célula y actúa como citoquina, uniéndose al receptor de integrina LFA-1 en la superficie de las células NK o los linfocitos T, provocando la liberación de IFN γ e IL-10 (4). Esta forma extracelular de ISG15 puede formar dímeros o multímeros con el objetivo de modular los niveles de citoquinas. Modificado de (111)



fagos infectados por *Mycobacterium tuberculosis*, ISG15 puede liberarse en microvesículas (132) y, en el contexto de la infección por el VIH, la proteína ISG15 se encontró en los exosomas liberados por las CE cerebrales microvasculares activadas por TLR3 (133). Más recientemente, se ha publicado que NS1B, una proteína que se une a ISG15 y a las proteínas ISGiladas (134, 135), está implicada en el bloqueo de la secreción de ISG15 porque la unión de NS1B ocluye L72, uno de los residuos que son críticos para la secreción de ISG15 (131). Curiosamente, la secreción de ISG15 aumenta en los macrófagos M2 y en los macrófagos asociados a tumores (136). Además, los linfocitos y las células epiteliales también son capaces de secretar ISG15 (131), lo que sugiere que el mecanismo de secreción de ISG15 funciona en una amplia gama de tipos de células y condiciones.

La forma libre extracelular de ISG15 actúa como modulador de neutrófilos, monocitos, células NK y células dendríticas (Figura 9), facilitando la liberación de citoquinas como IL-8 e IFN γ , o la antiinflamatoria IL-10, generando así una retroalimentación positiva en la expresión de ISG15 (137).

5.1. Receptor de ISG15 libre

Recientemente se ha descubierto un receptor para la forma ISG15 libre. Se trata del antígeno-1 asociado a la función leucocitaria (LFA-1), el clásico receptor de ICAM-1 (138), que participa en el reclutamiento y la adhesión de las células inmunitarias y se expresa principalmente en los linfocitos T y B, los macrófagos, los neutrófilos y las células NK (139). Específicamente, en las células NK y los linfocitos T la vía ISG15/LFA-1 promueve la secreción de IFN γ e IL-10 (Figura 9) a través de la actividad quinasa de la familia Src (138). Se observaron resultados similares en macrófagos asociados a tumores (140), en los que ISG15 indujo un fenotipo M2 a través de la interacción con LFA-1, la acción de las quinasas de la familia Src y la posterior secreción de CCL18. Además, la vía ISG15/LFA-1 desempeña un papel en la susceptibilidad de las córneas de ratón a la infección por *Pseudomonas aeruginosa* (141). La identificación de LFA-1 como un receptor de ISG15 ha revelado la base de la señalización de ISG15, pero aún es necesario seguir investigando para identificar los tipos de células y las señales inmunológicas que están implicadas en las respuestas mediadas por ISG15 en el espacio extracelular. En particular, hay una escasez de información sobre el papel de ISG15 en las células no inmunes.

5.2. Funciones de ISG15

Las funciones biológicas de ISG15 son muy complejas y diversas. En general, ISG15 se ha estudiado ampliamente en las infecciones virales, donde tiene un papel protector (134, 142-145). Además, las proteínas ISGiladas parecen estar implicadas en la formación de tumores (107) y, más recientemente, se ha descrito la

implicación de ISG15 en la obesidad (146). ISG15 puede unirse a cientos de proteínas, pero solo se conoce su consecuencia biológica para un pequeño número de estas interacciones (111, 137). Por ejemplo, la primera diana molecular de la ISGilación que se identificó es el inhibidor de serina proteasa 2a, que tiene un papel importante en la regulación de las proteasas intracelulares en las células presentadoras de antígenos (147), proporcionando así información sobre la relación de la ISG15 con la inflamación. Además, la ISGilación puede inhibir o activar la función de muchas proteínas implicadas en la infección viral pero también en la progresión del cáncer, en la respuesta a la hipoxia o en la secreción de exosomas, entre otros procesos (111, 148). A nivel celular, las proteínas ISGiladas afectan al metabolismo de aminoácidos, proteínas y carbohidratos, al ciclo celular, a la proliferación y diferenciación celular, a la estructura y motilidad celular, a la contracción muscular, al tráfico intracelular de proteínas, a la traducción de proteínas, a la ubiquitinación o a la autofagia (148, 149). La identificación de las proteínas ISGiladas requiere estudios específicos de espectrometría de masas. Así, algunas proteínas conjugadas a ISG15 incluyen proteínas inducidas por IFNs de tipo I, como PKR y RIG-I, y algunas proteínas reguladoras implicadas en la señalización de IFN, como Jans Kinase 1/2 (JAK1/2) y el transductor de señales y activador de la transcripción 1 (STAT1) (115, 150). Curiosamente, en el sistema cardiovascular, la vía JAK-STAT es activada por la Ang II, mediando varios de sus efectos deletéreos (151). Como se ha mencionado, existe poca información sobre el papel de la vía ISG15 a nivel cardiovascular. La ISGilación fue descrita como un mecanismo crítico en la respuesta del sistema inmune innato de los cardiomiocitos frente a infecciones virales, disminuyendo la cardiomiopatía inflamatoria, el daño cardíaco y la mortalidad (113). Además, la expresión específica en cardiomiocitos de la quinasa I κ B 2 constitutivamente activa fue suficiente para activar la vía ISG15 y causó la ISGilación generalizada de proteínas de manera dependiente de NF κ B, pero no se describió la implicación fisiopatológica de este proceso (152).

El papel de la proteína ISG15 libre es menos conocido. Como se mencionó anteriormente, en los seres humanos, la proteína ISG15 libre intracelular parece prevenir la autoinflamación dependiente de IFN α/β a través de potenciar el papel de USP18 como regulador negativo de esta vía (126). En cuanto a la ISG15 extracelular, varios estudios han definido esta forma secretada como una molécula inductora de IFN γ , específicamente en linfocitos CD4 $^{+}$ y CD8 $^{+}$ de sangre periférica (PBMC) (108, 129, 153, 154), y esta producción de IFN γ es independiente de la ISGilación (109). Es importante destacar que la falta de ISG15 secretada en los pacientes con deficiencia de ISG15 explica sus bajos niveles de secreción de IFN γ *ex vivo* y, por tanto, su susceptibilidad a las enfermedades mi-



cobacterianas (109). Más recientemente, se ha observado el mismo efecto en las células NK (109, 138) y en las PBMc humanas, donde ISG15 libera citoquinas proinflamatorias relevantes como CXCL1, CXCL5, CXCL8, CCL20, IL-1, IL-6, TNF e IFN γ (155). Además, en pacientes infectados por el VIH, la proteína ISG15 liberada en los exosomas de las CE microvasculares cerebrales activadas parece estar implicada en el transporte de moléculas antivirales (133).

Se ha descubierto que varias de-ISGilasas virales invierten la ISGilación intracelular, potenciando así la secreción extracelular de ISG15. Entre los virus conocidos que utilizan este mecanismo se encuentran los coronavirus (como el SARS-CoV2), los nairovirus y los virus de la fiebre aftosa humana, lo que sugiere que la secreción extracelular de ISG15 y la posterior señalización de ISG15 asociada a la liberación de IL-8 e IFN γ podrían ser los responsables, al menos en parte, del síndrome de liberación de citoquinas o "tormenta de citoquinas" observado tras la infección por SARS-Cov2 que provoca la COVID-19 (131). La explicación más sencilla para el hecho de que la conjugación intracelular de ISG15 inhiba la secreción, es que la ISGilación limita el pool de ISG15 libre disponible para la secreción (131). En particular, el papel de la vía de la ISG15 en la ECV ha sido explorado recientemente por nuestro grupo de investigación, como describiremos más adelante.

6. HIPERTENSIÓN Y ALTERACIONES VASCULARES FUNCIONALES Y ESTRUCTURALES

La hipertensión induce alteraciones en la función y la estructura de la vasculatura que, a su vez, pueden contribuir al aumento de la presión arterial. Estas alteraciones incluyen principalmente el remodelado vascular, la disfunción endotelial y el aumento de las respuestas vasoconstrictoras (20), que tienen valor pronóstico para la ECV (156, 157).

El fenotipo aórtico hipertensivo clásico se caracteriza por la degeneración y calcificación de la pared vascular y el aumento del diámetro de la aorta (20), pero los cambios vasculares con la hipertensión son más complejos y dependen del lecho vascular. En la hipertensión primaria, el remodelado de las grandes arterias se caracteriza por un aumento del grosor de la íntima-media (IMT) (alrededor de +15-40%). Además, en las arterias elásticas proximales es común un agrandamiento del lumen, y no se suelen observar cambios en el diámetro del lumen de las arterias musculares distales (31). Durante la hipertensión, en las arterias grandes, se produce una aceleración del remodelado hipertrófico hacia el exterior y también se observa un aumento de la rigidez con el envejecimiento (20, 158). En la hipertensión avanzada, las láminas elásticas de las grandes arterias se duplican y fragmentan y aumenta la deposición de colágeno y fibronectina, lo que contribuye a aumentar la rigidez, y también se ha observado la hipertrofia de

CMLV en la aorta (31). En las arterias de resistencia, se encuentra hiperplasia, hipoplasia o la ausencia de cambios de las CMLV incrustadas en una pared vascular más gruesa, dependiendo de las diferentes arterias estudiadas en distintos modelos de roedores hipertensos (20, 159, 160).

Como se ha mencionado anteriormente, el remodelado eutrófico suele encontrarse en la hipertensión primaria, tanto en humanos como en SHR y en arterias mesentéricas de ratones infundidos con Ang II, probablemente debido al crecimiento hacia el interior con apoptosis periférica o a la vasoconstricción incrustada en una MEC expandida (20, 26, 83, 159, 161). De hecho, existe una deposición de colágeno y fibronectina con aumento de la relación colágeno:elastina en pequeños vasos de humanos y roedores hipertensos (20) que puede ser inducida por ET-1 (162), Ang II y aldosterona (163, 164). El remodelado hipertrófico se ha descrito en la hipertensión secundaria como en la hipertensión renovascular, el aldosteronismo primario o en el feocromocitoma, pero también en la hipertensión asociada a la diabetes mellitus. En la hipertensión por mineralocorticoides en roedores y en las ratas Dahl sensibles a la sal el remodelado de las arterias pequeñas también es hipertrófico (20). El remodelado de las arterias pequeñas puede ser la primera manifestación del daño en el órgano diana, al menos en la hipertensión humana, ya que, en una serie de pacientes, el 100% de los sujetos hipertensos en fase I mostraban remodelado de las arterias pequeñas, mientras que solo el 60% presentaban disfunción endotelial (165).

La disfunción del endotelio se asocia a menudo con la elevación de la presión arterial, pero no está del todo claro si es una causa o una consecuencia. Hay pruebas abrumadoras de que, en la hipertensión, la disfunción endotelial se manifiesta como una reducción de la vasodilatación dependiente del endotelio, sin modificaciones generales de las respuestas vasculares al NO exógeno (32). La disfunción endotelial también se caracteriza por un fenotipo inflamatorio de las CE con un aumento de la proliferación, la muerte celular programada, la alteración de la morfología, la producción de proteína C reactiva (PCR) y otros mediadores inflamatorios y trombogénicos, como MCP-1 y el inhibidor del activador del plasminógeno 1, la regulación al alza de las moléculas de adhesión y el aumento de la trombogenicidad y la adhesividad para las células circulantes (166). Esta disfunción endotelial es paralela a una mayor respuesta frente a diversos agonistas vasoconstrictores, como los agonistas alfa adrenérgicos o los TP, entre otros, aunque esto depende claramente del lecho vascular y del modelo animal estudiado (167, 168).

Actualmente se acepta que la activación del SRA, el estrés oxidativo y los procesos proinflamatorios contribuyen a las alteraciones funcionales y estructurales asociadas a la hipertensión (169-171). Esto se discutirá en detalle en las siguientes secciones.



6.1. Papel de las ROS en la función y el remodelado vascular en la hipertensión

Varios factores implicados en la hipertensión, como la Ang II, el aumento de sodio, las catecolaminas y la alteración de las fuerzas mecánicas, aumentan la producción celular de ROS (171). Se ha observado un aumento de los niveles de ROS en pacientes hipertensos (172-176), y en el plasma y los vasos sanguíneos de modelos animales de hipertensión como las ratas SHR, las ratas con acetato de desoxicorticosterona (DOCA) y los ratones C57Bl6 infundidos con Ang II (167, 177-180).

Como se ha mencionado anteriormente, la Ang II es capaz de inducir la producción de ROS principalmente a través de las NOX y las especies de oxígeno generadas activan vías de señalización como quinasas (MAPK, Akt, c-Src o ERK1/2), factores de transcripción (NFκB, AP-1, STAT3 o Nrf2), MMP, canales iónicos (canales de Ca^{2+} o canales de Na^{+}) o varios genes que codifican citoquinas, quimioquinas o factores de crecimiento. Estas vías de señalización desempeñan un papel importante en el crecimiento celular, la angiogénesis, la migración y la proliferación, promoviendo la disfunción vascular (180). Aparte de las NOX, las mitocondrias producen un exceso de ROS en pacientes hipertensos y en modelos animales, y existen mecanismos de retroalimentación por los que las ROS de las NOX pueden estimular la formación de radicales en las mitocondrias y viceversa (181). Nuestro grupo también describió una relación recíproca entre las ROS y la COX-2 que tuvo consecuencias en la disfunción vascular en la hipertensión (167). Además, la NO sintasa desacoplada y la xantina oxidasa también han sido implicadas en la formación de ROS en la hipertensión (171).

La literatura que demuestra que las ROS están implicadas en las alteraciones funcionales de la vasculatura observadas en la hipertensión es abrumadora. Así, los estudios que utilizan enfoques farmacológicos con antioxidantes o inhibidores de las diferentes fuentes de ROS, y los estudios que utilizan modelos de ratones transgénicos para las subunidades NOX y otras enzimas implicadas en la generación de ROS, parecen demostrar que, en general, estas estrategias normalizan las respuestas vasoconstrictoras aumentadas, la vasodilatación dependiente del endotelio deteriorada o ambas (180, 182, 183). Por ejemplo, nuestro grupo demostró en estudios *ex vivo* e *in vivo* con modelos animales de hipertensión que quelantes de ROS, como la apocinina, el tempol o el mito-tempo, reducían las respuestas vasoconstrictoras aumentadas inducidas por la fenilefrina o la serotonina y/o mejoraban la función endotelial en SHR o ratones infundidos con Ang II (164, 167, 184, 185). Asimismo, varios estudios sugieren que las ROS producidas por NOX1 y NOX5 disminuyen la relajación endotelial, y NOX5 también aumenta la vasoconstricción (180). Curiosamente, las ROS de NOX4 podrían aumentar la relajación endotelial, atribuible a la producción de H_2O_2 (180). Mecánicamente, la teoría más aceptada supone

que el exceso de $O_2^{\cdot-}$ reacciona con el NO facilitando la formación de ONOO $^{\cdot-}$ que reduce la biodisponibilidad del NO y produce estrés nitrosativo a nivel vascular (65, 186).

Como se ha comentado, las ROS activan las vías celulares responsables de la proliferación y migración de las CMLV, la generación de proteínas de la matriz y la activación de las MMP (41). Este impacto en el remodelado y en la alteración de la mecánica vascular se ha demostrado en muchos estudios utilizando de nuevo estrategias farmacológicas o genéticas (63, 83, 180, 187). Por ejemplo, en respuesta a la Ang II, los ratones NOX-1 $^{-/-}$ mostraron una marcada reducción de la hipertrofia aórtica debida a una disminución de la acumulación de MEC y no a cambios en el número de CMLV (188). En general, las ROS derivadas de NOX1 facilitan el remodelado vascular al provocar la desdiferenciación de las CMLV e inducir su proliferación y migración. Sin embargo, NOX4 parece preservar el fenotipo del músculo liso, aunque también se ha descrito un papel en la proliferación y la migración. Así, dependiendo del modelo de enfermedad o de la localización celular concreta, se pueden encontrar efectos beneficiosos o deletéreos de NOX4 (83).

6.2. Papel de la inflamación en la función y el remodelado vascular en la hipertensión

En las últimas décadas se ha demostrado de forma convincente el papel de diferentes componentes de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo como factores que contribuyen al desarrollo de la hipertensión. En concreto, se ha demostrado el papel de los linfocitos T en la hipertensión, así como en la disfunción endotelial que la acompaña (96, 189-191). Utilizando modelos murinos de hipertensión, Guzik et al. fueron los primeros en demostrar la dependencia de la hipertensión por Ang II de la presencia de linfocitos T (190). Además, la hipertensión inducida por la Ang II se redujo en torno a un 50% en ratones CD8 $^{-/-}$ (192), y en un pequeño estudio de 45 pacientes hipertensos, Ji et al. demostraron un aumento significativo de los linfocitos T Th1 y Th17 circulantes, en contraste con un descenso drástico de los linfocitos T Th2 (193). El mecanismo por el que los linfocitos T promueven el daño vascular en la hipertensión se está investigando activamente. Se sabe que los linfocitos T CD4 $^{+}$ se activan por diversos estímulos hipertensivos, como la alta concentración de sal, las ROS o la Ang II (191). En general, una vez que estas células se han activado, se diferencian en fenotipos T-cooperadores 1, 2, o 17 (TH1, TH2 o TH17). Las células polarizadas hacia el fenotipo TH1 producen citoquinas proinflamatorias $IFN\gamma$, IL-2, $TNF\alpha$ y $TNF\beta$ (191). Por su parte, la IL-17, citoquina clave de la respuesta Th17, también participa en el desarrollo de la hipertensión. Así, la infusión de IL-17 aumenta la presión arterial y produce un remodelado inward de las arterias mesentéricas, y el tratamiento con un anticuerpo neutralizante de IL-17A disminuyó el remodelado vascular en un modelo de infusión



de Ang II (194). Además, aunque menos estudiado, varias pruebas sugieren un papel para la activación de las células B y la producción de IgG en el remodelado vascular y la disfunción endotelial que contribuyen a la rigidez vascular y la exacerbación de la hipertensión (96).

Los monocitos/macrófagos también participan en el desarrollo de la hipertensión, puesto que se ha encontrado un aumento de los marcadores M1 en los tejidos vasculares de ratones infundidos con Ang II durante dos (195) y cuatro semanas (196, 197). Además, estos monocitos/macrófagos tienen un papel causal en el desarrollo del remodelado vascular y la disfunción endotelial, puesto que diferentes tipos de ratones deficientes en macrófagos (98, 198-200) están protegidos frente al desarrollo del remodelado vascular, la disfunción endotelial y la hipertensión. Además, recientemente hemos publicado que los medios condicionados de macrófagos de ratones infundidos con Ang II inducen la disfunción endotelial a través de la liberación de IL-1 β y prostaglandinas derivadas de la COX-2 (201). Los macrófagos tipo M2 también se encontraron dentro de la pared vascular después de la infusión de Ang II (202) y parecen promover la rigidez vascular y el remodelado de la MEC, incluyendo la deposición de colágeno, la fibrosis adventicial y la pérdida de elastina (202), confirmando que los macrófagos tipo M1 o M2 tienen un papel en la disfunción vascular en la hipertensión.

Una gran familia de receptores cuya activación conduce a

la producción de citoquinas inflamatorias a través de NF κ B, es la familia de los PRR. Dentro de esta familia destaca el TLR4, ya que su expresión está aumentada en varios modelos de hipertensión y su inhibición con un anticuerpo neutralizante previene el remodelado vascular asociado a la hipertensión, la rigidez, la hipercontractilidad y la disfunción endotelial, a través de la inhibición del estrés oxidativo (185, 203).

En respuesta a diversos estímulos, como las ROS, las citoquinas inflamatorias, las fuerzas mecánicas y las catecolaminas, las CE expresan mayores niveles de quimioquinas, selectinas y moléculas de adhesión, como ICAM-1 y VCAM-1, producidas no sólo por las CE, sino también por las CMLV. Los monocitos poseen ligandos, como el antígeno 4 muy tardío (VLA4), el LFA-1 y el antígeno 1 de los macrófagos (MAC1), que se unen a los receptores de la superficie de las CE y promueven inicialmente el rodamiento, luego la adhesión y finalmente la trans migración. Los monocitos transmigrados pueden transformarse en macrófagos inflamatorios, células dendríticas derivadas de monocitos, o pueden existir en un estado mínimamente diferenciado pero activado y posteriormente resurgir como monocitos circulantes activados (171). La hipertensión inducida por la Ang II se asoció con un aumento de la expresión vascular de ICAM-1, y esto se atenuó al inhibir la NOX (204). Recientemente, Lang et al. observaron que un anticuerpo neutralizante de ICAM-1 redujo notablemente la hipertensión, mejoró la función vascular,

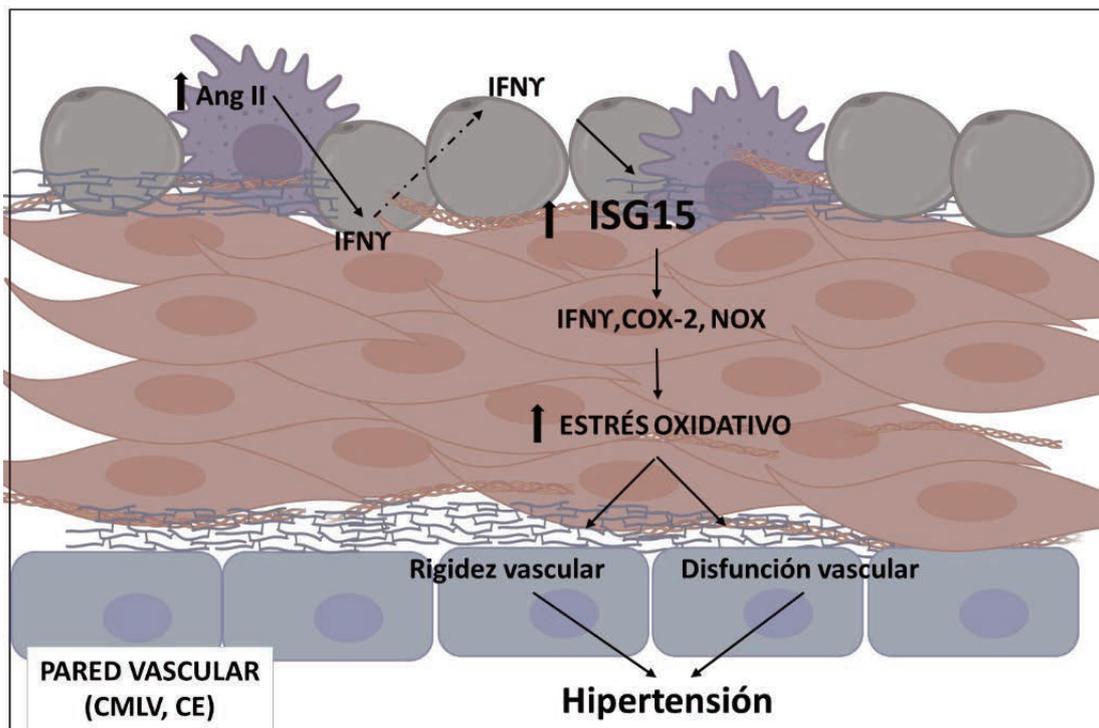


Figura 8. Modelo propuesto para el papel de ISG15 en el daño vascular en hipertensión. Ang II estimula la expresión de ISG15 a través de la producción de IFN γ en células endoteliales, musculares lisas vasculares y aorta. ISG15 libre produce IFN γ y mediadores inflamatorios como especies reactivas de oxígeno derivadas de NADPH oxidasa y derivados de la COX-2 que son responsables de la disfunción endotelial inducida por ISG15. ISG15 también participa en la rigidez vascular inducida por Ang II. Estas alteraciones vasculares podrían contribuir al desarrollo de la hipertensión. Modificado de (214).



redujo la hipertrofia vascular y atenuó la inflamación vascular en ratones infundidos con Ang II (205), confirmando el papel de estas moléculas de adhesión en el daño vascular derivado de la hipertensión. La expresión endotelial de VCAM-1 es estimulada por las ROS y las fuerzas mecánicas alteradas, y es inhibida por el NO (171). Por lo tanto, sería concebible que la expresión de VCAM-1 por parte de las CE también esté aumentada en la hipertensión. De hecho, se han notificado correlaciones entre la presión arterial y los niveles circulantes de VCAM-1 en humanos (206, 207). Sin embargo, el papel específico de VCAM-1 en el daño vascular en la hipertensión no se ha dilucidado experimentalmente, probablemente porque la supresión embrionaria de VCAM-1 es letal (171).

6.2.1. Papel de $IFN\gamma$, $TNF\alpha$ e ISG15 en la función y el remodelado vascular en la hipertensión

Diversos estudios han demostrado que la infusión de Ang II en ratones se asocia con una elevada expresión de $IFN\gamma$ en las lesiones vasculares (191), el corazón (208, 209), el endotelio vascular (210), el músculo liso (210) y el riñón (211), con importantes funciones en el daño causado por la hipertensión. Además, el $IFN\gamma$ induce el estrés oxidativo y la disfunción endotelial (212) y los ratones *knockout* para $IFN\gamma$ están protegidos contra el daño cardíaco y la disfunción endotelial inducidos por la Ang II (208-210). El aumento del $TNF\alpha$ se observa en muchas condiciones fisiopatológicas, incluida la hipertensión (213) y tiene un papel en la función vascular, ya que un anticuerpo neutralizante del $TNF\alpha$ disminuyó la formación de ROS y mejoró la vasodilatación mediada por el NO (213). Estos hallazgos ponen de manifiesto el papel del $IFN\gamma$ y del $TNF\alpha$ en el daño cardiovascular asociado a la hipertensión. La relación entre las ROS y la inflamación a nivel vascular está aceptada, no sólo porque estas citoquinas proinflamatorias inducen estrés oxidativo en los tejidos vasculares, sino también porque las ROS liberadas por las células inflamatorias pueden afectar a la homeostasis vascular. Uno de nuestros trabajos recientes muestra esta relación. En primer lugar, en este trabajo (214) identificamos mediante análisis bioinformático al $TNF\alpha$ y al $IFN\gamma$ como reguladores maestros implicados en el desarrollo de la hipertensión. Como ya hemos mencionado previamente, ambas citoquinas inducen la expresión de ISG15 en diversos tipos celulares (111). Encontramos una correlación positiva entre los niveles de PAS y los niveles de expresión de ISG15 y entre el grado de remodelado vascular carotideo y la expresión de ISG15 en PBMCs provenientes de pacientes asintomáticos. Describimos también el aumento, dependiente de $IFN\gamma$, en la expresión de ISG15 a nivel vascular, en respuesta a la infusión con Ang II. Observamos como ratones deficientes en ISG15 están protegidos frente a la hipertensión, la rigidez vascular, la alteración en la matriz de elastina y la disfunción endotelial inducida por Ang II, y que esta protección, depende, en gran medida, de la disminución

en la inflamación y en la producción de ROS. Finalmente, evaluamos también, como ISG15 induce *per se*, disfunción endotelial a través de la producción vascular de ROS y la producción de prostaglandinas liberadas de COX-2 (Figura 8).

7. OBESIDAD Y ALTERACIONES VASCULARES FUNCIONALES Y ESTRUCTURALES

El riesgo de ECV aumenta con el IMC (9). La dislipidemia, la intolerancia a la glucosa, la insensibilidad a la insulina, la hipertensión y los entornos protrombóticos y proinflamatorios desempeñan un papel importante en la fisiopatología de la obesidad (215). Una elevada proporción de pacientes obesos desarrolla hipertensión, disfunción endotelial y remodelado vascular (216) (Figura 9).

La disfunción endotelial es una de las primeras alteraciones vasculares observadas en la obesidad. Numerosos estudios han descrito la disfunción endotelial en diferentes modelos de obesidad, incluyendo la obesidad genética, la obesidad inducida por la dieta o la inducción de alteraciones neuroendocrinas (216). En pacientes obesos, se ha observado una disfunción endotelial junto con hiperglucemia, inflamación y estrés oxidativo (217). De hecho, la mayor parte de los estudios reportan el estrés oxidativo y la inflamación como mecanismos subyacentes. Este tema se tratará más adelante. La disfunción endotelial se ha demostrado incluso en adolescentes y niños con obesidad. Además, esta alteración de la función endotelial no sólo afecta a las arterias de conducción, como la aorta, sino también a las arterias pequeñas, como las mesentéricas, las coronarias, las renales o las del pene. En la disfunción endotelial causada por la obesidad existe un desequilibrio entre los factores vasodilatadores (como NO, EDHF, PGI2) y vasoconstrictores (como Ang II, ET-1, TXA2) y también una reducción de los niveles o la actividad de la eNOS (Figura 9), que parece mejorar en respuesta al ejercicio o a los suplementos dietéticos (216, 218). Además, un estudio reciente demostró que la disfunción endotelial y el engrosamiento de la pared observados en la aorta de ratones alimentados con un alto contenido de fructosa estaban asociados a una reducción de la diversidad de la microbiota intestinal y a una disminución de la abundancia de bacterias beneficiosas (219). Todos estos datos apoyan la complejidad de los mecanismos implicados en las alteraciones funcionales vasculares que se producen en la obesidad.

La obesidad se asocia con el remodelado vascular, caracterizado principalmente por el engrosamiento de la media y la rigidez arterial, no solo en las arterias de conductancia como la aorta, sino también en las pequeñas como las mesentéricas, renales y coronarias (21, 216, 220, 221). En este sentido, el IMT, un marcador del remodelado vascular, es un buen predictor de eventos cardiovasculares en adultos obesos (222, 223). El remodelado vascular

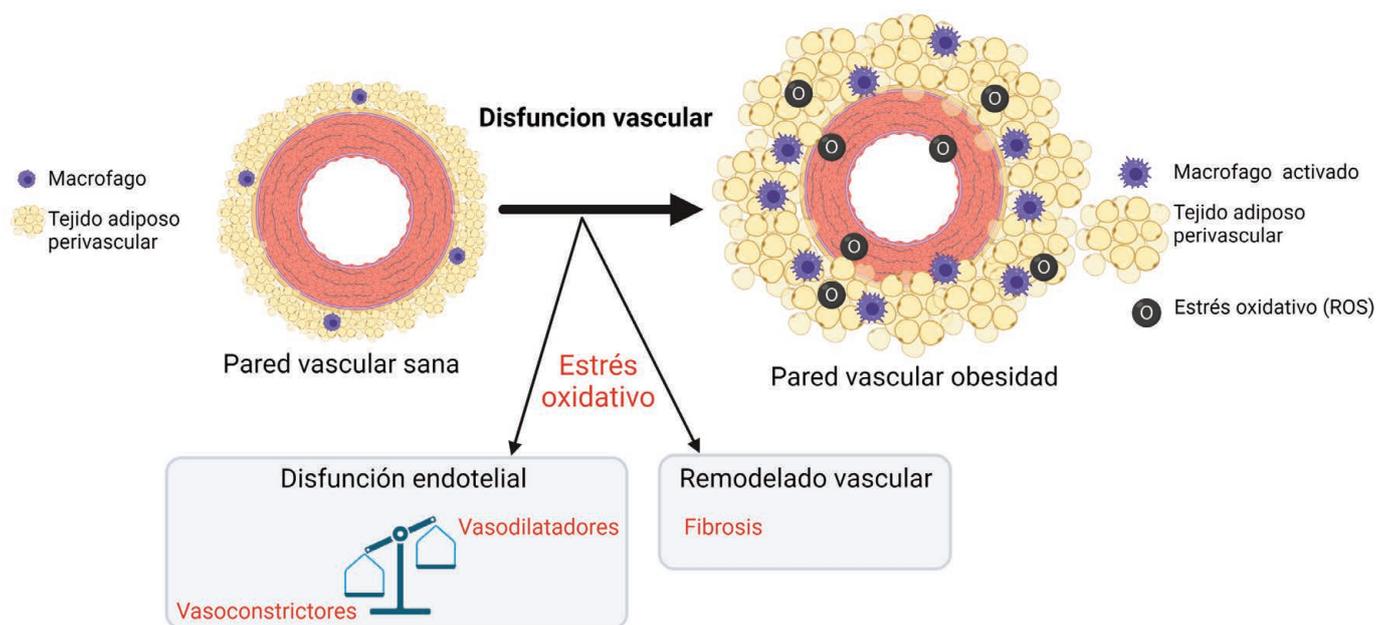


Figura 9. Papel del estrés oxidativo en diferentes mecanismo implicados en as alteraciones vasculares asociadas a la obesidad. En condiciones de obesidad, se observa un aumento del tejido adiposo perivascular (PVAT), del estrés oxidativo (ROS) y de los macrófagos del vaso. El estres oxidativo contribuye a la disfunción endotelial y al remodelado vascular observado en la obesidad. Modificado de (216).

también se observa en las pequeñas arterias subcutáneas de pacientes hipertensos con sobrepeso u obesidad, y se acompaña de un aumento de la fibrosis o de una reducción de la elasticidad (224). La alteración de la estructura vascular implica diferentes mecanismos que incluyen el remodelado de la MEC o la hiperplasia de las CMLV (21, 216). De hecho, la proliferación de las CMLV es una característica común reportada en los vasos en el contexto de la obesidad (221). Esta proliferación excesiva puede contribuir al engrosamiento de la media y parece estar facilitada por el fenotipo sintético de las CMLV (caracterizado por una alta tasa de proliferación y síntesis de MEC y factores vasoactivos) (216). En este sentido, la fibrosis vascular debida a acumulación de colágeno tipo I es también una característica común asociada a la obesidad (216). Los cambios en los niveles de expresión de elastina no se han asociado con la obesidad, pero si se han descrito cambios en su estructura 3D, con una reducción en el número de fenestras en la lámina elástica interna en arterias mesentéricas de ratones obesos (221). Esta alteración afecta a las propiedades mecánicas vasculares, produciendo así la rigidez del vaso (Figura 9) (225, 226).

La obesidad induce profundos cambios en el PVAT. En animales y humanos obesos, tanto el volumen del PVAT como el tamaño de los adipocitos aumentan en todos los lechos vasculares. Además, la fracción estromal de este tejido cambia hacia un perfil más inflamatorio (85). Este fenotipo obeso cambia el perfil secretor del PVAT afectando a la función vascular (Figura 9). Aunque podría

haber algunas diferencias entre los distintos lechos vasculares, probablemente, el efecto más común de la disfunción del PVAT en la obesidad es una pérdida de los efectos anticontráctiles inducidos por el PVAT, y un mayor fenotipo proinflamatorio (85). Además, se ha descrito un deterioro de las respuestas vasodilatadoras dependientes de endotelio en las aortas de animales obesos en presencia de PVAT (227). Curiosamente, se ha sugerido que, durante los pasos iniciales de la obesidad inducida por la dieta, el aumento de los niveles de leptina conduce a una sobreproducción de NO en el PVAT, lo que podría preservar la función vascular. Sin embargo, a largo plazo, el aumento de los niveles de leptina se correlaciona con una pérdida en la expresión de NO y eNOS derivada del PVAT, probablemente debido al desarrollo de resistencia a la leptina (228). Los mecanismos subyacentes responsables de la falta de efectos beneficiosos del PVAT en la obesidad son el aumento en la producción de citoquinas proinflamatorias, como se comenta a continuación.

7.1. Papel de las ROS en el daño vascular en la obesidad

Las ROS desempeñan un papel clave en el daño vascular causado por la obesidad, ya que afectan tanto a la disfunción endotelial como al remodelado y la rigidez vascular (Figura 9). El aumento de las ROS podría ser un acontecimiento temprano antes del desarrollo de las alteraciones funcionales vasculares. Así, en un modelo animal de dieta alta en grasa durante seis semanas, las ratas



obesas presentaron fibrosis aórtica e inflamación vascular incluso en ausencia de alteraciones funcionales vasculares, y estas alteraciones estructurales se acompañaron de un aumento de los niveles de O_2^- (220).

Un gran número de pruebas experimentales y humanas han mostrado que la obesidad se asocia con la disfunción endotelial en diferentes lechos vasculares y esto se debe principalmente a la biodisponibilidad comprometida del NO debido al incremento en los niveles de estrés oxidativo por el aumento de todas sus fuentes principales (216, 218, 229, 230). El estrés oxidativo observado en la obesidad también podría participar en el remodelado vascular y la fibrosis, aunque existen menos estudios sobre esta implicación (21, 216). Aunque las ROS generadas localmente pueden afectar claramente a la función y estructura vascular, en las dos últimas décadas se ha hecho evidente que, en la obesidad, el PVAT que rodea todo tipo de arterias es una fuente importante de ROS que deteriora las vías de señalización del NO. De hecho, los estudios que utilizan arterias montadas con PVAT, medios condicionados derivados de la incubación del PVAT y fenotipado molecular del PVAT de obesos, han demostrado claramente que el estrés oxidativo derivado del PVAT participa en la disfunción vascular en la obesidad (85, 231). Por ejemplo, los animales tratados con dieta alta en grasa mostraron el desacoplamiento de la eNOS y la reducción de la producción de NO y el aumento de la generación de O_2^- en el PVAT, induciendo los efectos pro-contráctiles (228, 232). La incubación *ex vivo* con SOD y catalasa restaura la función anticontráctil del PVAT de individuos obesos (233, 234). Otro estudio descubrió que el PVAT de ratones obesos mostraba una mayor formación de H_2O_2 y O_2 que repercute en el endotelio vascular, ya que la alteración de la vasodilatación dependiente del endotelio inducida por el PVAT en las aortas obesas se restablecía tras la incubación con el antioxidante tirón o tras la eliminación de H_2O_2 mediante polietilenglicol-catalasa (227). Además de este efecto, el $TNF\alpha$ derivado del PVAT parece tener un papel clave. Así, un estudio reciente descubrió que el PVAT de ratas obesas inducía una disfunción endotelial que estaba mediada por una mayor producción de $TNF\alpha$ que a su vez activaba la NOX2 (235), lo que sugiere una interacción entre la inflamación y el estrés oxidativo en el daño vascular dependiente del PVAT.

7.2. Papel de la inflamación en el daño vascular en la obesidad

Se sabe que la obesidad y otros estados de desnutrición alteran la función inmunitaria, modificando las poblaciones de leucocitos y las respuestas inmunitarias mediadas por células. En 2003, dos estudios informaron simultáneamente de que la obesidad induce la infiltración de macrófagos en el tejido adiposo tanto en ratones como en humanos (236, 237). De hecho, el tejido adiposo de

los individuos delgados sólo contiene entre un 5% y un 10% de macrófagos, pero estas células representan hasta el 60% del total de las células del tejido adiposo en los pacientes con sobrepeso inducido por la dieta (238). La obesidad no sólo aumenta la infiltración de macrófagos en el tejido adiposo, sino que provoca un cambio de los subtipos de macrófagos de M2 a M1, lo que conduce a un aumento de los niveles de citoquinas proinflamatorias (como $TNF\alpha$ e IL-6) y de ROS, que inducen la resistencia a la insulina (239). De hecho, Hotamisligil y sus colaboradores describieron que el tejido adiposo de los ratones obesos segrega $TNF\alpha$, que tiene un papel directo en la resistencia a la insulina inducida por la obesidad (240). Este fue el primer vínculo funcional entre la obesidad y la inflamación, que evolucionó hacia el concepto de inflamación metabólica, que ha sido ampliamente aceptado como una importante conexión mecánica entre la obesidad y sus complicaciones (241). Después del $TNF\alpha$, se demostró que el tejido adiposo produce una serie de citoquinas y quimioquinas como IL-6 y MCP-1, entre muchas otras, que regulan el metabolismo sistémico de la glucosa y los lípidos (242). Desde entonces, se han identificado casi todos los tipos principales de células inmunitarias en el tejido adiposo y se ha descubierto que participan en la regulación metabólica (243-245).

La producción local de adipoquinas es paralela al aumento de los niveles circulantes de proteínas proinflamatorias en adultos, adolescentes y niños (246-248). En concreto, en los adultos con sobrepeso y obesidad, se han notificado mayores niveles de $TNF\alpha$, IL-6 o PCR (249, 250). Varios mecanismos parecen contribuir al desequilibrio del sistema inmunitario/inflamatorio en la obesidad (Figura 10). Por ejemplo, la obesidad se asocia a un deterioro de la producción de adipoquinas, con un aumento de los niveles de leptina proinflamatoria y una reducción de la adiponectina antiinflamatoria (Figura 10). Los ácidos grasos no esterificados, que pueden ser liberados en respuesta a la lipólisis, también pueden inducir la inflamación a través de varios mecanismos, como la modulación de la producción de adipoquinas, o la activación de los TLR o de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) (Figura 10). Concretamente, la activación de los TLR induce la síntesis de marcadores inflamatorios en los macrófagos y agrava la resistencia a la insulina (251).

El exceso de nutrientes y la expansión de los adipocitos desencadenan el estrés del RE. Esto activa un mecanismo de seguridad conocido como respuesta a proteínas desplegadas (UPR), que se asocia a un aumento de la producción de ROS y a la expresión de diferentes citoquinas como IL-8, IL-6, MCP-1 y $TNF\alpha$ (Figura 10) (252). Además, durante la expansión del tejido adiposo en la obesidad llega un punto en el que el desarrollo de la vasculatura local y el suministro de oxígeno son insuficientes para las demandas del tejido, lo que promueve un entorno hipóxico. Se planteó la hipótesis

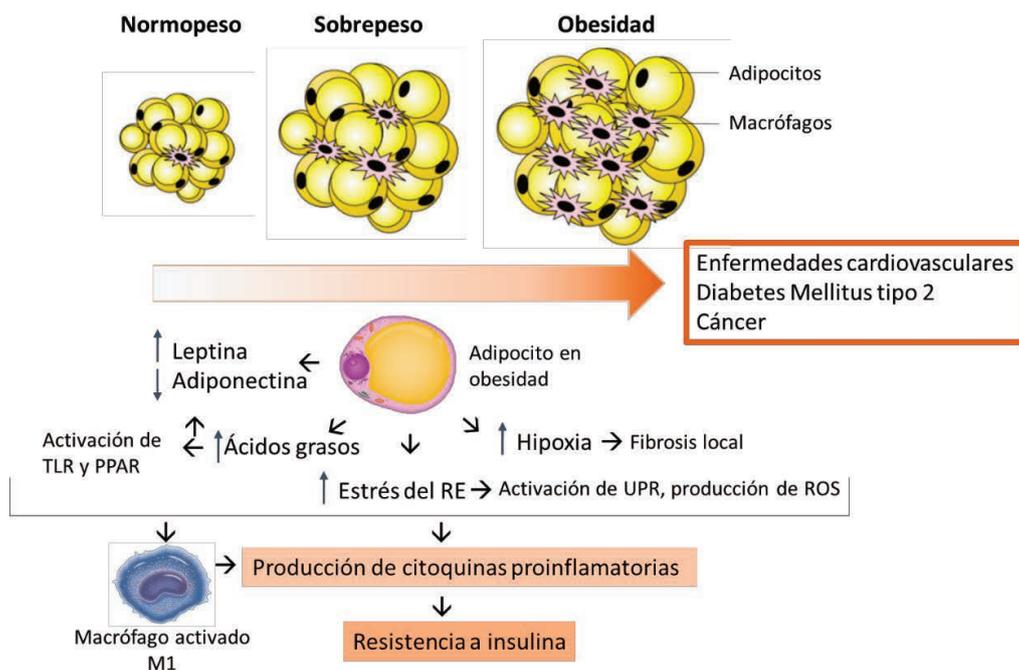


Figura 10. Mecanismos propuestos implicados en las alteraciones inmunológicas de la obesidad. Con la obesidad aumenta la cantidad y el tamaño de los adipocitos, pero también el número de células inmunitarias como los macrófagos. Los adipocitos hipertrofiados muestran una secreción alterada de adipocinas y ácidos grasos, acompañada de un aumento del estrés del RE y de la hipoxia. En este escenario, los macrófagos aumentan su actividad liberando citoquinas proinflamatorias que provocan resistencia a la insulina. RE: retículo endoplásmico; TLR: receptores tipo Toll; PPAR: receptores activados por proliferadores de peroxisomas; UPR: respuesta a proteínas desplegadas; ROS: especies reactivas de oxígeno.

de que los adipocitos hipóxicos producirían señales inflamatorias con el fin de estimular la angiogénesis (102, 253). Pero se ha observado que la respuesta a la hipoxia no consigue aumentar la vascularización del tejido adiposo, sino que desencadena una situación de fibrosis local, contribuyendo a la disfunción del tejido adiposo (254) (Figura 10).

Este estado inflamatorio crónico también se refleja localmente por la presencia continua de linfocitos T y macrófagos proinflamatorios en el PVAT y, posteriormente, por la elevación de citoquinas proinflamatorias, afectando a la fisiología vascular (85). Por ejemplo, Apovian *et al.* encontraron que la infiltración de macrófagos en el tejido adiposo subcutáneo se asocia con la disfunción endotelial sistémica y la resistencia a la insulina en pacientes obesos (255). Al igual que con el estrés oxidativo, una amplia literatura ha demostrado un papel deletéreo de la inflamación en la disfunción endotelial y el remodelado vascular en la obesidad (216, 218, 221, 229, 230).

7.2.1 Papel del $TNF\alpha$ e ISG15 en la obesidad

El $TNF\alpha$ es la citoquina más importante liberada por el PVAT obeso. Existe una correlación positiva entre los niveles de $TNF\alpha$ circulante y la disfunción endotelial en pacientes obesos (256). Es importante destacar que la hipoxia indujo una disfunción del PVAT que afectó a la función vascular, y este efecto se normalizó

mediante la incubación *in vitro* con un anticuerpo anti- $TNF\alpha$ (257). En concordancia, la incubación *ex vivo* con el anticuerpo anti- $TNF\alpha$ infliximab mejora la producción de NO en pequeñas arterias aisladas de pacientes obesos y este efecto es más pronunciado en los vasos que contienen PVAT que en las arterias sin PVAT (258). Además, como se ha mencionado, $TNF\alpha$ puede activar las ROS en el PVAT e inducir la disfunción endotelial (235).

Datos no publicados llevados a cabo en nuestro laboratorio muestran que la expresión de ISG15 está aumentada en arterias de ratones obesos inducidos por dieta alta en grasa en paralelo a un aumento en la expresión de $TNF\alpha$. Además, hemos encontrado una correlación positiva entre el índice de masa corporal, los niveles de glucosa plasmática y la expresión de ISG15 en los PBMCs de pacientes asintomáticos, lo que podría indicar un papel de ISG15 en la obesidad y la diabetes (214). De acuerdo con esto, dos estudios recientes correlacionan a ISG15 con la obesidad (146) o la diabetes mellitus (259). Lo que es más importante, los ratones deficientes en ISG15 tienen un gasto energético elevado y son resistentes a la obesidad inducida por la dieta (146) y estos efectos se atribuyeron a la capacidad de ISG15 de producir ISGilación en casi todas las enzimas glucolíticas en los adipocitos. Estos datos apuntan a un posible papel de ISG15 en el desarrollo de las alteraciones asociadas a la obesidad.



8. ANEURISMAS AÓRTICOS ABDOMINALES (AAA)

El AAA es un agrandamiento y debilitamiento permanente de la pared aórtica. El desarrollo del AAA requiere un primer paso de aumento de la inflamación y la alteración de las proteínas de la MEC que conducen al debilitamiento de la pared arterial. Diferentes estudios demuestran que las paredes de las arterias aneurismáticas tienen menos elastina y colágeno de tipo I que las arterias normales. El desarrollo del AAA comienza con la neovascularización de la túnica media a través de los *vasa vasorum*. Esto puede iniciarse por la hipertensión, el tabaquismo o factores genéticos, causando lesiones en la pared aórtica. Tras la neovascularización, las células inflamatorias, como los macrófagos, migran a la pared del vaso liberando citoquinas proinflamatorias y MMP que estimulan a las CMLV a producir más MMP y otras proteinasas. Esto conduce a la descomposición del colágeno y la elastina, y promueve la migración de más células inflamatorias, estableciendo así una cascada de catabolismo de la pared aórtica asociada con la disfunción contráctil de las CMLV, el comportamiento mecánico anormal y la disfunción endotelial (12, 260, 261). Los mecanismos moleculares que subyacen a la formación de AAA no se conocen con claridad, pero las pruebas experimentales demuestran un papel importante del incremento de estrés oxidativo por NOX (262, 263), y la implicación del aumento de mediadores inflamatorios (264, 265), como se discutirá más adelante.

Algunos estudios han observado la implicación de un SRA desregulado en la formación y progresión del AAA, a través del receptor AT1 (266, 267). De hecho, el modelo animal más utilizado para el AAA es la infusión de Ang II en ratones hiperlipidémicos, probablemente por su simplicidad técnica y cierto grado de similitud con el AAA humano, incluyendo una marcada regulación al alza de la inflamación y el remodelado de la matriz extracelular (268, 269). Sin embargo, en algunos modelos genéticos de ratón o en ciertas condiciones experimentales, la Ang II conduce a la dilatación y disección aórtica sin coexistir con la ApoE o la delección del LDLR (270, 271), lo que proporciona un gran potencial para la investigación de los mecanismos celulares y moleculares implicados en el AAA.

8.1. Papel de las ROS en el daño vascular en el AAA

Tanto el aumento de la producción de ROS procedente de diferentes fuentes como la desregulación de los sistemas antioxidantes se han propuesto como responsables del aumento del estrés oxidativo en el AAA, en humanos y modelos animales experimentales (272, 273). Los estímulos para la generación de ROS en la patología del AAA no están del todo definidos y probablemente actúan en combinación para aumentar el estrés oxidativo vascular. Así, los factores de riesgo clásicos del AAA como el tabaquismo, la edad

avanzada, los factores prohipertensivos y proinflamatorios como la Ang II o las fuerzas mecánicas, podrían desencadenar reacciones enzimáticas para producir ROS.

Además, las citoquinas proinflamatorias, que son abundantes en el contexto del AAA, son un estímulo bien conocido para la generación de ROS a nivel vascular.

En general, se acepta que la desregulación de las ROS conduce a cambios generalizados en la pared arterial que juegan un papel principal en el proceso de desarrollo del AAA. Estos incluyen el aumento de la expresión de productos génicos proinflamatorios, la apoptosis del músculo liso y el aumento de la expresión y la activación de las MMP (272, 273). Lo que es más importante, diferentes enfoques dirigidos a las ROS han tenido eficacia para prevenir la formación de AAA en modelos animales experimentales. Por ejemplo, la administración de vitaminas antioxidantes (274), la supresión de las isoformas de NOX (275), la reversión del desacoplamiento de la eNOS (276), la supresión de la mieloperoxidasa de los neutrófilos o la sobreexpresión de la catalasa (277), entre muchos otros, han sido eficaces para prevenir la formación de AAA (272). Sin embargo, la información sobre la eficacia de estos tratamientos en los AAA establecidos es limitada y, lo que es más importante, hasta la fecha no se han notificado efectos beneficiosos de los tratamientos antioxidantes en ensayos clínicos bien diseñados.

8.2. Papel de la inflamación en el daño vascular en el AAA

La inflamación de la pared aórtica es un proceso de participación multicelular que incluye la infiltración de células mononucleares, la secreción de inmunoglobulinas (Ig) y la producción de citoquinas, lo que sugiere que están implicadas tanto las respuestas inmunitarias innatas como las adaptativas (265). A pesar de ser un aspecto clave, el papel de las células inflamatorias infiltradas en el AAA no se conoce completamente. Células T, macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, células B y mastocitos se infiltran en la pared del AAA (265). Las interacciones entre estas células proporcionan el microambiente inflamatorio de las paredes aórticas. Por ejemplo, las citoquinas secretadas por las células T son esenciales para la activación de los macrófagos, mientras que las células dendríticas y los macrófagos pueden presentar antígenos a las células T para estimular las respuestas de las células T primarias (278). Asimismo, no hay consenso sobre cuáles son las citoquinas inflamatorias clave implicadas en el AAA, aunque se ha observado una mayor presencia de las citoquinas proinflamatorias IFN γ , IL-6, TNF α , IL-17 o de la antiinflamatoria IL-10 (279). Estudios recientes destacan la contribución de la inflamación del PVAT a la patología del AAA. Sagan *et al.* descubrieron que las células T, más que los macrófagos, son el principal subconjunto de leucocitos en el AAA y que se acumulan



principalmente en el PVAT. Curiosamente, observaron que solo la infiltración de células T en el PVAT estaba fuertemente relacionada con el tamaño del AAA (280). En otro estudio, Meekel y colaboradores describieron que el PVAT de pacientes con AAA muestra un aumento de las MMP y de la expresión de genes proinflamatorios (PTPRC, CXCL8, LCK y CCL5), así como una disminución de la expresión del gen PPARG, un gen antiinflamatorio (281). Hay muchos estudios que muestran los efectos beneficiosos de la supresión génica de diferentes subtipos de células inflamatorias o citoquinas en la prevención de la formación de AAA (265, 282), aunque lamentablemente, en general, la regresión del AAA es un reto y no se consigue con éxito. Esto no se comentará en detalle en esta revisión.

8.2.1 Papel del IFN γ e ISG15 en el daño vascular en el AAA

Sharma et al. mostraron una elevada expresión de IFN γ en los aneurismas del modelo de infusión de elastasa (283). Del mismo modo, Zhou et al. demostraron el papel clave del IFN γ producido por las células T CD8 $^{+}$ en el mismo modelo, y los resultados de varios artículos, incluidos dos metaanálisis (284-287), mostraron una mayor expresión de IFN γ en los aneurismas humanos. Sin embargo, se han descrito niveles circulantes de IFN γ disminuidos (279) o inalterados (288) en pacientes. Además, se ha sugerido un papel protector del IFN γ en la formación y ruptura de aneurismas (289). Sin embargo, también se ha descrito una falta de efecto tras el bloqueo del IFN γ en el modelo de aneurisma de ratón ApoE $^{-/-}$ infundido con Ang II (290). Se desconocen las razones de esta

variabilidad, pero hay que tener en cuenta las diferencias en los modelos animales, en los pacientes o en la detección de citoquinas locales o circulantes. Por otro lado, existen estudios recientes que parecen sugerir un posible papel de los IFN de tipo I en la patología del aneurisma, tanto en modelos animales como en humanos (291).

Datos recientes de nuestro laboratorio (214) muestran el papel de ISG15 en el desarrollo de los AAA. Utilizando un modelo de ganancia de función examinamos el efecto de Ang II en el ratón transgénico USP18 C61A , que selectivamente carece de la actividad proteasa, y que por tanto presenta un exceso de ISGilación. En estos ratones, Ang II indujo la disección letal aórtica en el 40% de los ratones y un incremento en la presión arterial mayor que la de sus correspondientes ratones controles. Los ratones USP18 C61A infundidos con Ang II presentaron además un aumento en el diámetro de la aorta tanto torácica como abdominal que fue mayor que el de los ratones silvestres. Además, encontramos también un aumento en la expresión de ISG15 tanto en muestras de aortas de ratones ApoE $^{-/-}$ infundidos con Ang II como en muestras de aorta abdominal procedentes de pacientes. Este papel de la ISGilación es dependiente del estrés oxidativo, puesto que el tratamiento con el antioxidante TEMPOL mejoró la supervivencia y el remodelado vascular producido por la Ang II en los ratones USP18 C61A , lo que nuevamente muestra una relación entre la inflamación y las ROS en el daño vascular e identifica a ISG15 como un mediador clave en el desarrollo de los aneurismas en una situación de hipertensión (Figura 11).

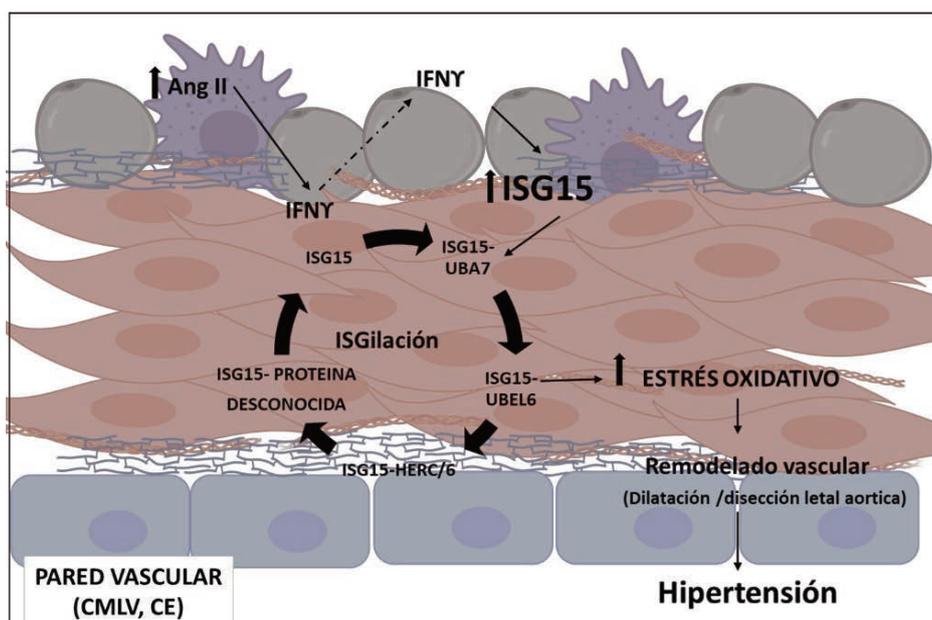


Figura 11. Modelo propuesto para el papel de ISG15 en el daño vascular en el desarrollo de aneurismas en hipertensión. Ang II estimula la expresión de ISG15 a través de la producción de IFN γ en células endoteliales, musculares lisas vasculares y aorta. Ang II induce también la ISGilación de proteínas desconocidas, lo que incrementa también el estrés oxidativo y participa en la dilatación y disección letal aórtica. Estas alteraciones vasculares podrían contribuir al desarrollo de la hipertensión. Modificado de (214).



9. CONCLUSIONES

Como ya se ha comentado, tanto la hipertensión, la obesidad y los AAA comparten alteraciones vasculares funcionales, estructurales y mecánicas y son importantes factores de riesgo de ECV. La obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de la hipertensión, al menos en parte debido a la liberación de sustancias vasoactivas del tejido adiposo que repercuten en la vasculatura subyacente (216), y ambos son factores de riesgo del desarrollo de los AAA. Actualmente se acepta que la inflamación de bajo grado y el aumento del estrés oxidativo tanto en el tejido adiposo (perivascular) como en la vasculatura son características de la hipertensión, la obesidad y los AAA. De hecho, abundantes pruebas en modelos animales preclínicos demuestran que el bloqueo de la inflamación o del estrés oxidativo tiene, en general, efectos beneficiosos sobre la homeostasis vascular en las tres patologías. Otra similitud entre ellas es que células inmunitarias como los macrófagos y los linfocitos T se infiltran en el tejido adiposo (perivascular) y en los vasos y producen mediadores inflamatorios como el $TNF\alpha$ y el $IFN\gamma$, que son efectores clave del mayor daño vascular observado en estas patologías. Ambas citoquinas inducen la expresión de ISG15 en diferentes células (111). A nivel vascular, la expresión de ISG15 se indujo por la Ang II de forma dependiente del $IFN\gamma$, se incrementó en vasos de modelos animales de hipertensión y correlacionó positivamente con la presión arterial sistólica en PBMCs humanas (214). La expresión de ISG15 está aumentada también en arterias de animales con obesidad inducida por dieta alta en grasa (datos no publicados) y existe una correlación entre ISG15, el índice de masa corporal y la glucemia en PBMCs (214), la obesidad (146), o la diabetes mellitus (259). Por último, la expresión de ISG15 está también aumentada en muestras de AAA procedentes de modelos animales de la enfermedad y en pacientes. Todos estos datos sitúan a ISG15 en el escenario de las tres patologías.

Uno de los rasgos más característicos del daño vascular en el contexto de la hipertensión y la obesidad es la disfunción endotelial, en la que influyen el $IFN\gamma$, el $TNF\alpha$ y las ROS liberadas localmente o desde el tejido adiposo perivascular subyacente (212, 235). En este contexto, la delección de ISG15 mejoró la disfunción endotelial en la hipertensión al disminuir la inflamación y el estrés oxidativo (214). El remodelado y la rigidez vascular también son característicos de la hipertensión, la obesidad y el AAA. ISG15 y la ISGilación parecen claves en la formación de AAA y en el aumento de rigidez asociada a la hipertensión, nuevamente a través de mecanismos relacionados con la inflamación y la producción de ROS. No sabemos si los ratones deficientes en ISG15 estarán protegidos frente a las alteraciones vasculares inducidas por la obesidad, lo que justifica una mayor investigación. Sin embargo, todos estos datos apuntan a un posible papel del sistema $IFN\gamma/TNF\alpha/ISG15$ como mediador común del daño vascular en la ECV.

10. PERSPECTIVAS

La eficacia de los principales fármacos antihipertensivos (diuréticos, inhibidores de la ECA, antagonistas AT1, bloqueadores de los canales de calcio y betabloqueantes) para disminuir la presión arterial en los pacientes hipertensos está establecida. Y lo que es más importante, muchos de estos enfoques farmacológicos disminuyen el riesgo cardiovascular a largo plazo (292). Sin embargo, a pesar del amplio conocimiento sobre los mecanismos responsables del desarrollo de la hipertensión y su relación con los aneurismas, la obesidad o incluso el infarto de miocardio y el ictus, sigue habiendo un número masivo de pacientes hipertensos que no tienen la presión arterial controlada, muchos son resistentes a los efectos reductores de la presión arterial de los fármacos mencionados, y parece haber un riesgo cardiovascular residual en estos pacientes. Además, no existe una relación directa y unívoca entre la elevación de la presión arterial y el daño de los órganos diana. Hasta la fecha, no existen tratamientos farmacológicos para ralentizar o hacer retroceder el desarrollo de los aneurismas, aunque en la actualidad se está actuando en estos pacientes sobre el SRAA o se utilizan inhibidores de la hidroximetilglutaril-CoA reductasa (estatinas), o de betabloqueantes. Los inhibidores del SRAA y las estatinas no solo disminuyen la presión arterial y los niveles lipídicos, sino que también podrían conferir cierto grado de protección vascular probablemente a través de la atenuación de la inflamación (293, 294). Los betabloqueantes, además de reducir la presión arterial y la frecuencia cardíaca, parecen tener un efecto positivo al aumentar la resistencia de la aorta al estiramiento (295). Del mismo modo, actualmente no existen enfoques farmacológicos para tratar la obesidad, y la protección cardiovascular se obtiene en pacientes seleccionados con los fármacos cardiovasculares clásicos. En conjunto, estos estudios sugieren que podría haber mecanismos adicionales implicados y que no están siendo eficazmente regulados por los tratamientos farmacológicos actuales.

Es interesante que, aunque numerosos estudios preclínicos demuestran la participación de las ROS en la hipertensión (296), la obesidad (297) y el AAA (272), el uso de sustancias para reducir el estrés oxidativo como tratamiento de estas enfermedades no ha demostrado su eficacia hasta el momento. Diferentes estudios epidemiológicos concluyeron que los individuos con mayor ingesta de antioxidantes tienen menor incidencia de riesgo cardiovascular (298, 299), y también se observaron efectos positivos al combinar los antioxidantes con otro tratamiento antihipertensivo (300, 301). Sin embargo, no se observa un efecto antihipertensivo claro en la mayoría de los estudios que analizan el efecto de los antioxidantes a largo plazo (302, 303). Las razones de estas discrepancias incluyen falta de consistencia, carencias en los criterios de selección, falta de



información sobre las enfermedades concomitantes, defectos de la metodología utilizada para medir el estrés oxidativo y la omisión de aspectos científicos necesarios como las propiedades farmacocinéticas o la biodisponibilidad de los antioxidantes utilizados (304-306). De hecho, actualmente no existen inhibidores de NOX/ROS o antioxidantes aprobados clínicamente para su uso en el tratamiento de la hipertensión u otras enfermedades vasculares. Además, es necesario completar el conocimiento sobre los mecanismos moleculares que subyacen al estrés oxidativo y los beneficios de inhibir la formación de ROS frente a aumentar la desintoxicación de las mismas. En cualquier caso, se ha sugerido que, aunque es necesario llevar a cabo más estudios bien realizados para obtener resultados concluyentes sobre la eficacia de los antioxidantes en la ECV, la utilidad clínica de los agentes que reducen el estrés oxidativo para controlar la hipertensión y el daño de órganos diana es prometedora (180).

Como se expone en esta revisión, las crecientes pruebas en modelos animales y en pacientes apuntan a un posible papel de la inflamación como mecanismo adicional de inicio y mantenimiento de la ECV. Citoquinas específicas como $TNF\alpha$ o IL-1 se asocian a un alto riesgo cardiovascular, lo que apoya la teoría de que los tratamientos farmacológicos antiinflamatorios pueden ser una estrategia prometedora para reducir el riesgo cardiovascular en el ámbito de la terapia médica tradicional (307). De hecho, algunas de las terapias utilizadas actualmente en la clínica, por ejemplo, las estatinas y los antagonistas AT1, tienen efectos antiinflamatorios que podrían contribuir a sus efectos protectores en el sistema cardiovascular. Sin embargo, los resultados de los ensayos clínicos con antiinflamatorios son variables. Los primeros estudios en los que se utilizó un anticuerpo monoclonal frente a $TNF\alpha$ (infliximab, ensayo ATTACH) o un receptor soluble del TNF (etanercept, ensayos RECOVER y RE-NAISSANCE) mostraron falta de efecto o incluso efectos perjudiciales en pacientes con insuficiencia cardíaca (308). Sin embargo, los datos recientes del ensayo CANTOS han proporcionado resultados alentadores. En este estudio, los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y niveles elevados de PCR se trataron con un anticuerpo anti-interleucina-1 β (canakinumab). Los autores mostraron una clara reducción de las tasas de eventos cardiovasculares que no se atribuyó a los cambios en la presión arterial o la hipertensión incidente (309, 310).

Tratar la inflamación podría ser un enfoque difícil debido a la abrumadora cantidad de vías y mediadores proinflamatorios descritos. Por un lado, es probable que la inhibición de un mediador específico no sea eficaz. Por otro lado, los fármacos antiinflamatorios generales podrían producir inmunosupresión y susceptibilidad a las infecciones. En este sentido, no podemos olvidar el papel esencial de la inflamación en la lucha contra los patógenos. Prueba de esta complejidad es el hecho de que los fármacos antiinflamatorios no

esteroides, que inhiben la actividad de la isoforma COX-2 implicada en la síntesis del mediador proinflamatorio PGE2, se asocian a un mayor riesgo cardiovascular (311). Entonces, identificar claramente los mecanismos moleculares específicos implicados en la ECV en relación con la inflamación podría contribuir a una optimización en el desarrollo de fármacos útiles para este propósito. En este sentido, nuestros recientes datos al respecto del papel de ISG15 como nuevo mediador del daño de vascular lo sitúan como una interesante nueva diana terapéutica.

Abreviaturas

AA	aneurisma aórtico
AAA	aneurisma de aorta abdominal
ADRF	factor relajante derivado de los adipocitos
Ang	angiotensina
AP-1	proteína activadora 1
AT1R	receptor de angiotensina II tipo 1
CMLVs	células musculares lisas vasculares
COX	ciclooxigenasa
cPGES	PGE2 sintasa citosólica
CSA	área de la sección transversal
CXCL	ligando de quimioquina (motivo C-X-C)
ECA	enzima convertidora de angiotensina
ECV	enfermedades cardiovasculares
EDHF	factor hiperpolarizante derivado del endotelio
eNOS	sintasa endotelial de óxido nítrico
ET-1	endotelina-1
GPCRs	receptores acoplados a proteínas G
ICAM-1	molécula de adhesión intracelular 1
IFNs	interferones
ILs	interleuquinas
IMC	índice de masa corporal
IMT	espesor de la íntima-media
ISG15	gen 15 estimulado por interferón
JAK1/2	janus kinase 1/2 antígeno asociado a la función leucocitaria-1
LFA-1	antígeno asociado a la función leucocitaria
MCP-1	proteína quimioatrayente de monocitos 1
MEC	matriz extracelular
MMP	metaloproteinasas de la matriz
mPGES	PGE2 sintasa ligada a la membrana
NADP	nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NFAT	factor nuclear de las células T activadas
NF κ B	factor nuclear kappa-cadena ligera reforzador activadas de células B
nNOS	óxido nítrico sintasa neuronal



NOX	NADPH oxidasa
Nrf2	factor nuclear (derivado de los eritroides 2) similar a 2
O ₂ ⁻	anión superóxido
ONOO ⁻	peroxinitrito
PAD	presión arterial diastólica
PAS	presión arterial sistólica
PBMCs	células mononucleares de sangre periférica
PCR	Proteína C-reactiva
PDGF	factor de crecimiento derivado de las plaquetas
PG	prostaglandina
PI3K	fosfoinositida 3-quinasa
PPAR	receptor activado por el proliferador de peroxisomas
PRR	receptor de reconocimiento de patrones
PVAT	tejido adiposo perivascular
RE	retículo endoplásmico
ROS	especies reactivas de oxígeno
SHR	ratas espontáneamente hipertensas
SODs	superóxido-dismutasas
SRA	sistema renina-angiotensina
STAT	transductor de señales y activador de la transcripción
Tempol	4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo
TGF-β	factor de crecimiento transformador β
TLR	receptores tipo toll
TNFs	factores de necrosis tumoral
TXA2	tromboxano A2
VCAM-1	molécula de adhesión celular vascular 1

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

Financiación

Este trabajo ha sido financiado por la Comunidad de Madrid (CM)-Universidad Autónoma de Madrid (S11-PJI-2019-00321) y MGA ha sido subvencionada por una beca FPI-UAM.

11. REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. World Health Organization 2019: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>.
2. Kumar V. Robbins and Cotran's pathologic basis of disease. Philadelphia, Pa. London: Saunders. xiv; 2010.
3. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation*. 2000; 101(3): 329-35.
4. Kakar P, Lip GY. Towards understanding the aetiology and pathophysiology of human hypertension: where are we now? *J Hum Hypertens*. 2006; 20:833-36.
5. Rang HP, Dale MM. *Farmacología*. 7ª edición. 2012. Elsevier. ISBN: 978-84-8086-908-9.
6. Bund SJ, Lee RM. Arterial structural changes in hypertension: a consideration of methodology, terminology and functional consequence. *J Vasc Res*. 2003;40(6):547-57.
7. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017;317(2):165-182. Erratum in: *JAMA*. 2017;317(6):648.
8. Regan JA, Shah SH. Obesity Genomics and Metabolomics: a Nexus of Cardiometabolic Risk. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(12):174.
9. Organización Mundial de la Salud. World Health Organization 2020: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
10. Sanghera DK, Bejar C, Sharma S, Gupta R, Blackett PR. Obesity genetics and cardiometabolic health: Potential for risk prediction. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(5):1088-100.
11. Chaikof EL, Dalman RL, Eskandari MK, et al. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2018;67(1):2-77.e2.
12. Anagnostakos J, Lal BK. Abdominal aortic aneurysms. *Prog Cardiovasc Dis*. 2021:S0033-0620(21)00037-2.
13. Kuivaniemi H, Ryer EJ, Elmore JR, Tromp G. Understanding the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015;13(9):975-87.
14. Wolinsky H, Glagov S. Comparison of abdominal and thoracic aortic medial structure in mammals. Deviation of man from the usual pattern. *Circ Res*. 1969;25(6):677-86.
15. Davis FM, Rateri DL, Daugherty A. Mechanisms of aortic aneurysm formation: translating preclinical studies into clinical therapies. *Heart*. 2014;100(19):1498-505.
16. Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodelling. *N Engl J Med*. 1994;330(20):1431-38.
17. Renna NF, de Las Heras N, Miatello RM. Pathophysiology of vascular remodelling in hypertension. *Int J Hypertens*. 2013;2013:808353.
18. Mulvany MJ. Vascular remodelling of resistance vessels: can we define this?. *Cardiovasc Res*. 1999;41(1):9-13.
19. van Varik BJ, Rennenberg RJ, Reutelingsperger CP, Kroon AA, de Leeuw PW, Schurgers LJ. Mechanisms of arterial remodelling: lessons from genetic diseases. *Front Genet*. 2012;3:290.
20. Schiffrin EL. Vascular remodelling in hypertension: mechanisms and treatment. *Hypertension*. 2012;59(2):367-74.
21. Briones AM, Aras-López R, Alonso MJ, Salas M. Small artery remodelling in obesity and insulin resistance. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(3):427-37.

Interferon-stimulated gene 15, a common link of vascular damage in hypertension, obesity and aortic aneurysms

-María González Amor y Ana B. García Redondo

An. Real Acad. Farm. Vol. 88. Nº 2 (2022) · pp.149-185



22. Mulvany MJ. Small artery remodelling in hypertension: causes, consequences and therapeutic implications. *Med Biol Eng Comput.* 2008;46:461–67.
23. Intengan HD, Schiffrin EL. Vascular remodelling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis. *Hypertension.* 2001;38(3 Pt 2):581–87.
24. Nørrelund H, Christensen KL, Samani NJ, Kimber P, Mulvany MJ, Korsgaard N. Early narrowed afferent arteriole is a contributor to the development of hypertension. *Hypertension.* 1994;24(3):301–08.
25. Briones AM, Xavier FE, Arribas SM, et al. Alterations in structure and mechanics of resistance arteries from ouabain-induced hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291(1):H193–H201.
26. Bakker EN, van der Meulen ET, van den Berg BM, Everts V, Spaan JA, VanBavel E. Inward remodelling follows chronic vasoconstriction in isolated resistance arteries. *J Vasc Res.* 2002;39(1):12–20.
27. Briones AM, Arribas SM, Salaices M. Role of extracellular matrix in vascular remodelling of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010;19(2):187–94.
28. Dorrance AM, Matin N, Pires PW. The effects of obesity on the cerebral vasculature. *Curr Vasc Pharmacol.* 2014 May;12(3):462–72.
29. Wagenseil JE, Mecham RP. Vascular extracellular matrix and arterial mechanics. *Physiol Rev.* 2009;89(3):957–89.
30. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension.* 2001;37(5):1236–41.
31. Laurent S, Boutouyrie P. The structural factor of hypertension: large and small artery alterations. *Circ Res.* 2015;116(6):1007–21.
32. Brandes RP. Endothelial dysfunction and hypertension. *Hypertension.* 2014;64(5):924–8.
33. Dal Lin C, Tona F, Osto E. Coronary Microvascular Function and Beyond: The Crosstalk between Hormones, Cytokines, and Neurotransmitters. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:312848.
34. Watson T, Goon PK, Lip GY. Endothelial progenitor cells, endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress in hypertension. *Antioxid Redox Signal.* 2008;10(6):1079–88.
35. Duprez DA, Hearst MO, Lutsey PL, et al. Associations among lung function, arterial elasticity, and circulating endothelial and inflammation markers: the multiethnic study of atherosclerosis. *Hypertension.* 2013;61(2):542–8.
36. Dal Lin C, Tona F, Osto E. The crosstalk between the cardiovascular and the immune system. *Vasc Biol.* 2019;1(1):H83–H88.
37. Simionescu M. Implications of early structural-functional changes in the endothelium for vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(2):266–74.
38. Husain K, Hernandez W, Ansari RA, Ferder L. Inflammation, oxidative stress and renin angiotensin system in atherosclerosis. *World J Biol Chem.* 2015;6(3):209–17.
39. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 1995;75(6):71B–74B.
40. Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, Vane JR. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature.* 1976;263(5579):663–65.
41. Hernanz R, Briones AM, Salaices M, Alonso MJ. New roles for old pathways? A circuitous relationship between reactive oxygen species and cyclo-oxygenase in hypertension. *Clin Sci (Lond).* 2014;126(2):111–121.
42. Félétou M, Huang Y, Vanhoutte PM. Endothelium-mediated control of vascular tone: COX-1 and COX-2 products. *Br J Pharmacol.* 2011;164(3):894–912.
43. Nakahata N. Thromboxane A2: physiology/pathophysiology, cellular signal transduction and pharmacology. *Pharmacol Ther.* 2008;118(1):18–35.
44. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987;84(24):9265–69.
45. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature.* 1987;327(6122):524–26.
46. Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem J.* 2001;357(Pt 3):593–615.
47. Marasciulo FL, Montagnani M, Potenza MA. Endothelin-1: the yin and yang on vascular function. *Curr Med Chem.* 2006;13(14):1655–65.
48. Félétou M, Vanhoutte PM. EDHF: an update. *Clin Sci (Lond).* 2009;117(4):139–55.
49. Touyz RM, Schiffrin EL. Signal transduction mechanisms mediating the physiological and pathophysiological actions of angiotensin II in vascular smooth muscle cells. *Pharmacol Rev.* 2000;52(4):639–72.
50. Hammoud RA, Vaccari CS, Nagamia SH, Khan BV. Regulation of the renin-angiotensin system in coronary atherosclerosis: a review of the literature. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(6):937–45.
51. McGuire DK, Winterfield JR, Rytlewski JA, Ferrannini E. Blocking the renin-angiotensin-aldosterone system to prevent diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res.* 2008;5(1):59–66.
52. Cabandugama PK, Gardner MJ, Sowers JR. The Renin Angiotensin Aldosterone System in Obesity and Hypertension: Roles in the Cardiorenal Metabolic Syndrome. *Med Clin North Am.* 2017;101(1):129–37.



53. Boos CJ, Lip GY. Is hypertension an inflammatory process? *Curr Pharm Des.* 2006;12(13):1623-35.
54. Ruiz-Ortega M, Esteban V, Rupérez M, et al. Renal and vascular hypertension- induced inflammation: role of angiotensin II. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006;15(2):159–166.
55. Kobori H, Nangaku M, Navar LG, Nishiyama A. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol Rev.* 2007;59(3):251–87.
56. Bader M, Peters J, Baltatu O, Müller DN, Luft FC, Ganten D. Tissue renin-angiotensin systems: new insights from experimental animal models in hypertension research. *J Mol Med (Berl).* 2001;79(2-3):76–102.
57. Engeli S, Schling P, Gorzelniak K, Boschmann M, Janke J, Ailhaud G, Teboul M, Massiéra F, Sharma AM. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *Int J Biochem Cell Biol.* 2003 Jun;35(6):807-25.
58. Lorenz JN. Chymase: the other ACE?. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010;298(1):F35–F36.
59. Gradman AH, Kad R. Renin inhibition in hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(5):519–28.
60. Ruster C, Wolf G. Renin-angiotensin-aldosterone system and progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(11):2985–91.
61. Ocaranza MP, Jalil JE. Protective Role of the ACE2/Ang-(1-9) Axis in Cardiovascular Remodelling. *Int J Hypertens.* 2012;2012:594361.
62. Forrester SJ, Booz GW, Sigmund CD, Coffman TM, Kawai T, Rizzo V, Scalia R, Eguchi S. Angiotensin II Signal Transduction: An Update on Mechanisms of Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev.* 8;98(3):1627-738.
63. Touyz RM, Tabet F, Schiffrin EL. Redox-dependent signalling by angiotensin II and vascular remodelling in hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2003;30(11):860–66.
64. Sumners C, Peluso AA, Haugaard AH, Bertelsen JB, Steckelings UM. Anti-fibrotic mechanisms of angiotensin AT2 -receptor stimulation. *Acta Physiol (Oxf).* 2019;227(1):e13280.
65. Paravicini TM, Touyz RM. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and hypertension: clinical implications and therapeutic possibilities. *Diabetes Care.* 2008;31Suppl 2:S170–S180.
66. Martín-Ventura JL, Rodrigues-Diez R, Martínez-Lopez D, Salices M, Blanco-Colio LM, Briones AM. Oxidative Stress in Human Atherothrombosis: Sources, Markers and Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci.* 2017;18(11):2315.
67. Drummond GR, Selemidis S, Griendling KK, Sobey CG. Combating oxidative stress in vascular disease: NADPH oxidases as therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov.* 2011;10(6):453–71.
68. Lee IT, Yang CM. Role of NADPH oxidase/ROS in pro-inflammatory mediators- induced airway and pulmonary diseases. *Biochem Pharmacol.* 2012;84(5):581–90.
69. Tsai KH, Wang WJ, Lin CW, et al. NADPH oxidase-derived superoxide anion- induced apoptosis is mediated via the JNK-dependent activation of NF-κB in cardiomyocytes exposed to high glucose. *J Cell Physiol.* 2012;227(4):1347–57.
70. Lassègue B, San Martín A, Griendling KK. Biochemistry, physiology, and pathophysiology of NADPH oxidases in the cardiovascular system. *Circ Res.* 2012;110(10):1364–90.
71. Montezano AC, Touyz RM. Reactive oxygen species, vascular Noxs, and hypertension: focus on translational and clinical research. *Antioxid Redox Signal.* 2014;20(1):164–82.
72. Zhang Y, Murugesan P, Huang K, Cai H. NADPH oxidases and oxidase crosstalk in cardiovascular diseases: novel therapeutic targets. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(3):170-94.
73. Touyz RM, Briones AM, Sedeek M, Burger D, Montezano AC. NOX isoforms and reactive oxygen species in vascular health. *Mol Interv.* 2011;11(1):27–35.
74. Santillo M, Colantuoni A, Mondola P, Guida B, Damiano S. NOX signaling in molecular cardiovascular mechanisms involved in the blood pressure homeostasis. *Front Physiol.* 2015;7;6:194.
75. Cucoranu I, Clempus R, Dikalova A, et al. NAD(P)H oxidase 4 mediates transforming growth factor-beta1-induced differentiation of cardiac fibroblasts into myofibroblasts. *Circ Res.* 2005;97(9):900–07.
76. Lee DY, Wauquier F, Eid AA, et al. Nox4 NADPH oxidase mediates peroxynitrite- dependent uncoupling of endothelial nitric-oxide synthase and fibronectin expression in response to angiotensin II: role of mitochondrial reactive oxygen species. *J Biol Chem.* 2013;288(40):28668–86.
77. Touyz RM, Montezano AC. Vascular Nox4: a multifarious NADPH oxidase. *Circ Res.* 2012;110(9):1159–61.
78. Touyz RM, Anagnostopoulou A, Camargo LL, Rios FJ, Montezano AC. Vascular Biology of Superoxide-Generating NADPH Oxidase 5-Implications in Hypertension and Cardiovascular Disease. *Antioxid Redox Signal.* 2019;30(7):1027-40.
79. Serrander L, Jaquet V, Bedard K, Plastre O, Hartley O, Arnaudeau S, Demareux N, Schlegel W, Krause KH. NOX5 is expressed at the plasma membrane and generates superoxide in response to protein kinase C activation. *Biochimie.* 2007;89(9):1159-67.
80. Jay DB, Papaharalambus CA, Seidel-Rogol B, Dikalova AE, Lassègue B, Griendling KK. Nox5 mediates PDGF-induced proliferation in human aortic smooth muscle cells. *Free Radic Biol Med.* 2008;45(3):329-35.
81. Montezano AC, Burger D, Paravicini TM, et al. Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate reduced oxidase 5 (Nox5) regulation by an-

Interferon-stimulated gene 15, a common link of vascular damage in hypertension, obesity and aortic aneurysms

-María González Amory Ana B. García Redondo

An. Real Acad. Farm. Vol. 88. Nº 2 (2022) · pp.149-185



- giotensin II and endothelin-1 is mediated via calcium/calmodulin-dependent, rac-1-independent pathways in human endothelial cells. *Circ Res.* 2010;106(8):1363-73.
82. Drummond GR, Sobey CG. Endothelial NADPH oxidases: which NOX to target in vascular disease?. *Trends Endocrinol Metab.* 2014;25(9):452-63.
 83. García-Redondo AB, Aguado A, Briones AM, Salas M. NADPH oxidases and vascular remodeling in cardiovascular diseases. *Pharmacol Res.* 2016;114:110-20.
 84. Snezhkina AV, Kudryavtseva AV, Kardymon OL, et al. ROS Generation and Antioxidant Defense Systems in Normal and Malignant Cells. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:6175804.
 85. Fernández-Alfonso MS, Somoza B, Tsvetkov D, Kuczanski A, Daswood M, Gil-Ortega M. Role of Perivascular Adipose Tissue in Health and Disease. *Compr Physiol.* 2017;8(1):23-59.
 86. Löhn M, Dubrovská G, Lauterbach B, Luft FC, Gollasch M, Sharma AM. Periadventitial fat releases a vascular relaxing factor. *FASEB J.* 2002;16(9):1057-63.
 87. Zhang Y, Wang SJ, Han ZH, Li YQ, Xue JH, Gao DF, Wu XS, Wang CX. PI3K/AKT signaling pathway plays a role in enhancement of eNOS activity by recombinant human angiotensin converting enzyme 2 in human umbilical vein endothelial cells. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(11):8112-7.
 88. Gollasch M. Adipose-Vascular Coupling and Potential Therapeutics. *Annu Rev. Pharmacol Toxicol.* 2017;57:417-436.
 89. Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, et al. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease.* 5th edition. New York: Garland Science. 2001.
 90. Harwani SC. Macrophages under pressure: the role of macrophage polarization in hypertension. *Transl Res.* 2018;191:45-63.
 91. Sattler S and Kennedy-Lydon T. *The Immunology of Cardiovascular Homeostasis and Pathology.* Springer. 2017.
 92. Ehlers S, Kaufmann SH; Participants of the 99(th) Dahlem Conference. Infection, inflammation, and chronic diseases: consequences of a modern lifestyle. *Trends Immunol.* 2010;31(5):184-90.
 93. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet.* 2012;13(4):260-70.
 94. Naviaux RK. Metabolic features of the cell danger response. *Mitochondrion.* 2014;16:7-17.
 95. Tang WH, Kitai T, Hazen SL. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circ Res.* 2017;120(7):1183-96.
 96. Drummond GR, Vinh A, Guzik TJ, Sobey CG. Immune mechanisms of hypertension. *Nat Rev Immunol.* 2019;19(8):517-32.
 97. Chawla A, Nguyen KD, Goh YP. Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(11):738-49.
 98. Kossmann S, Hu H, Steven S, et al. Inflammatory monocytes determine endothelial nitric-oxide synthase uncoupling and nitro-oxidative stress induced by angiotensin II. *J Biol Chem.* 2014;289(40):27540-50.
 99. Silvestre-Roig C, Braster Q, Ortega-Gomez A, Soehnlein O. Neutrophils as regulators of cardiovascular inflammation. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(6):327-40.
 100. Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(2):456S-60S.
 101. Kofler S, Nickel T, Weis M. Role of cytokines in cardiovascular diseases: a focus on endothelial responses to inflammation. *Clin Sci (Lond).* 2005;108(3):205-13.
 102. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr.* 2004;92(3):347-55.
 103. Vicenová B, Vopálenský V, Burýsek L, Pospíšek M. Emerging role of interleukin-1 in cardiovascular diseases. *Physiol Res.* 2009;58(4):481-98.
 104. Karbach S, Wenzel P, Waisman A, Munzel T, Daiber A. eNOS uncoupling in cardiovascular diseases--the role of oxidative stress and inflammation. *Curr Pharm Des.* 2014;20(22):3579-94.
 105. Esteban V, Méndez-Barbero N, Jiménez-Borreguero LJ, et al. Regulator of calcineurin 1 mediates pathological vascular wall remodeling. *J Exp Med.* 2011;208(10):2125-39.
 106. Su C, Xue J, Ye C, Chen A. Role of the central renin-angiotensin system in hypertension (Review). *Int J Mol Med.* 2021;47(6):95.
 107. Zhang D and Zhang D-E. Interferon-stimulated gene 15 and the protein ISGylation System. *J Interf Cytok Res.* 2011; 31(1):119-130.
 108. Knight E Jr, Cordova B. IFN-induced 15-kDa protein is released from human lymphocytes and monocytes. *J Immunol.* 1991; 146:2280-84.
 109. Bogunovic D, Byun M, Durfee LA, Abhyankar A, Sanal O, Mansouri D et al. Mycobacterial disease and impaired IFN-gamma immunity in humans with inherited ISG15 deficiency. *Science.* 2012; 337:1684-88.
 110. Tecalco Cruz AC, Mejía-Barreto K. Cell type-dependent regulation of free ISG15 levels and ISGylation. *J Cell Commun Signal.* 2017;11(2):127-35.
 111. Albert M, Bécares M, Falqui M, Fernández-Lozano C, Guerra S. ISG15, a Small Molecule with Huge Implications: Regulation of Mitochondrial Homeostasis. *Viruses.* 2018;10(11):629.
 112. Colonne PM, Sahni A, Sahni SK. Rickettsia conorii infection stimulates the expression of ISG15 and ISG15 protease UBP43 in human microvascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011;416(1-2):153-8.
 113. Rahnefeld A, Klingel K, Schuermann A, et al. Ubiquitin-like protein ISG15 (interferon-stimulated gene of 15 kDa) in host defense against heart failure in a mouse model of virus-induced cardiomyopathy.



- yopathy. *Circulation*. 2014;130(18):1589-600.
114. Levy DE, Lew DJ, Decker T, Kessler DS, Darnell JE. Synergistic interaction between interferon- α and interferon- γ through induced synthesis of one subunit of the transcription factor ISGF3. *The EMBO Journal*. 1990;9(4):1105-11.
115. Jeon YJ, Yoo HM, Chung CH. ISG15 and immune diseases. *Biochim biophys acta*. 2010; 1802:485-96.
116. Chairatvit K, Wongnoppavich A, Choonate S. Up-regulation of interferon-stimulated gene15 and its conjugates by tumor necrosis factor- α via type I interferon-dependent and -independent pathways. *Mol Cell Biochem*. 2012;368(1-2):195-201.
117. MacParland SA, Ma XZ, Chen L, et al. Lipopolysaccharide and Tumor Necrosis Factor Alpha Inhibit Interferon Signaling in Hepatocytes by Increasing Ubiquitin-Like Protease 18 (USP18) Expression. *J Virol*. 2016;90(12):5549-60.
118. Lertsookawat W, Wongnoppavich A, Chairatvit K. Up-regulation of interferon-stimulated gene 15 and its conjugation machinery, UbE1L and UbcH8 expression by tumor necrosis factor- α through p38 MAPK and JNK signaling pathways in human lung carcinoma. *Mol Cell Biochem*. 2019;462(1-2):51-59.
119. Durfee LA, Huibregtse JM. The ISG15 conjugation system. *Methods Mol. Biol.* 2012;832:141-49.
120. Dastur A, Beaudenon S, Kelley M, Krug RM, Huibregtse JM. Herc5, an interferon-induced HECT E3 enzyme, is required for conjugation of ISG15 in human cells. *J Biol Chem*. 2006;281(7):4334-38.
121. Zou W, Zhang DE. The interferon-inducible ubiquitin-protein isopeptide ligase (E3) EFP also functions as an ISG15 E3 ligase. *J Biol Chem*. 2006;281(7):3989-94.
122. Liu M, Li XL, Hassel BA. Proteasomes modulate conjugation to the ubiquitin-like protein, ISG15. *J Biol Chem*. 2003;278(3):1594-1602.
123. Honke N, Shaabani N, Zhang DE, Hardt C, Lang KS. Multiple functions of USP18. *Cell Death Dis*. 2016;7(11):e2444.
124. Basters A, Knobeloch KP, Fritz G. USP18 - a multifunctional component in the interferon response. *Biosci Rep*. 2018;38(6):BSR20180250.
125. Francois-Newton V, Livingstone M, Payelle-Brogard B, Uzé G, Pellegrini S. USP18 establishes the transcriptional and anti-proliferative interferon α / β differential. *Biochem J*. 2012;446(3):509-16.
126. Zhang X, Bogunovic D, Payelle-Brogard B, et al. Human intracellular ISG15 prevents interferon- α / β over-amplification and auto-inflammation. *Nature*. 2015;517(7532):89-93.
127. Stark GR, Darnell JE Jr. The JAK-STAT pathway at twenty. *Imunity*. 2012;36(4):503-14.
128. Martín-Fernández M, Bravo García-Morato M, Gruber C, et al. Systemic Type I IFN Inflammation in Human ISG15 Deficiency Leads to Necrotizing Skin Lesions. *Cell Rep*. 2020;31(6):107633.
129. D' Cunha J, Knight E Jr, Haas AL, Truitt RL, Borden EC. Immunoregulatory properties of ISG15, an interferon-induced cytokine. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93(1):211-15.
130. Hoan NX, Van Tong H, Giang DP, et al. Interferon-stimulated gene 15 in hepatitis B-related liver diseases. *Oncotarget*. 2016;7(42):67777-87.
131. Swaim CD, Canadeo LA, Monte KJ, Khanna S, Lenschow DJ, Huibregtse JM. Modulation of Extracellular ISG15 Signaling by Pathogens and Viral Effector Proteins. *Cell Rep*. 2020;31(11):107772.
132. Hare NJ, Chan B, Chan E, Kaufman KL, Britton WJ, Saunders BM. Microparticles released from Mycobacterium tuberculosis-infected human macrophages contain increased levels of the type I interferon inducible proteins including ISG15. *Proteomics*. 2015;15(17):3020-9.
133. Sun L1, Wang X2, Zhou Y3, Zhou RH1, Ho WZ4, Li JL5. Exosomes contribute to the transmission of anti-HIV activity from TLR3-activated brain microvascular endothelial cells to macrophages. *Antiviral Res*. 2016;134:167-71.
134. Yuan W, Krug RM. Influenza B virus NS1 protein inhibits conjugation of the interferon (IFN)-induced ubiquitin-like ISG15 protein. *EMBO J*. 2001;20(3):362-71.
135. Zhao C, Sridharan H, Chen R, Baker DP, Wang S, Krug RM. Influenza B virus non-structural protein 1 counteracts ISG15 antiviral activity by sequestering ISGylated viral proteins. *Nat Commun*. 2016;7:12754.
136. Sainz B Jr, Martín B, Tatari M, Heeschen C, Guerra S. ISG15 is a critical microenvironmental factor for pancreatic cancer stem cells. *Cancer Res*. 2014;74(24):7309-20.
137. Dos Santos PF, Mansur DS. Beyond ISGylation: Functions of Free Intracellular and Extracellular ISG15. *J Interferon Cytokine Res*. 2017;37(6):246-53.
138. Swaim CD, Scott AF, Canadeo LA, Huibregtse JM. Extracellular ISG15 signals cytokine secretion through the LFA-1 integrin receptor. *Mol Cell*. 2017;68(3):581-90.
139. Abram CL, Lowell CA. The ins and outs of leukocyte integrin signaling. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:339-62.
140. Chen RH, Xiao ZW, Yan XQ, et al. Tumor Cell-Secreted ISG15 Promotes Tumor Cell Migration and Immune Suppression by Inducing the Macrophage M2-Like Phenotype. *Front Immunol*. 2020;11:594775.
141. Gao N, Me R, Dai C, Yu FX. ISG15 Acts as a Mediator of Innate Immune Response to *Pseudomonas aeruginosa* Infection in C57BL/6J Mouse Corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020;61(5):26.
142. Kunzi MS, Pitha PM. Role of interferon-stimulated gene ISG15 in the interferon-omega-mediated inhibition of human immunodeficiency virus replication. *J Interferon Cytokine Res*. 1996;

Interferon-stimulated gene 15, a common link of vascular damage in hypertension, obesity and aortic aneurysms

-María González Amory Ana B. García Redondo

An. Real Acad. Farm. Vol. 88. Nº 2 (2022) · pp.149-185



- 16(11):919–27.
143. Lenschow DJ, Lai C, Frias-Staheli N, et al. IFN-stimulated gene 15 functions as a critical antiviral molecule against influenza, herpes, and Sindbis viruses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(4):1371–76.
 144. Guerra S, Caceres A, Knobloch KP, Horak I, Esteban M. Vaccinia virus E3 protein prevents the antiviral action of ISG15. *PLoS Pathog*. 2008; 4(7):e1000096.
 145. Hsiang TY, Zhao C, Krug RM. Interferon-induced ISG15 conjugation inhibits influenza A virus gene expression and replication in human cells. *J Virol*. 2009; 83(12):5971–77.
 146. Yan S, Kumari M, Xiao H, et al. IRF3 reduces adipose thermogenesis via ISG15-mediated reprogramming of glycolysis. *J Clin Invest*. 2021;131(7):e144888.
 147. Hamerman JA, Hayashi F, Schroeder LA, et al. Serpin 2a is induced in activated macrophages and conjugates to a ubiquitin homolog. *J Immunol*. 2002;168(5):2415–23.
 148. Villarroya-Beltri C, Guerra S, Sánchez-Madrid F. ISGylation - a key to lock the cell gates for preventing the spread of threats. *J Cell Sci*. 2017;130(18):2961–69.
 149. Giannakopoulos NV, Luo JK, Papov V, et al. Proteomic identification of proteins conjugated to ISG15 in mouse and human cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;336(2):496–506.
 150. Hsiao NW, Chen JW, Yang TC, Orloff GM, Wu YY, Lai CH, Lan YC, Lin CW. ISG15 over-expression inhibits replication of the Japanese encephalitis virus in human medulloblastoma cells. *Antiviral Res*. 2010; 85(3):504–11.
 151. Satou R, González-Villalobos RA. JAK-STAT and the renin-angiotensin system: The role of the JAK-STAT pathway in blood pressure and intrarenal renin-angiotensin system regulation. *JAKSTAT*. 2012; 1(4):250–6.
 152. Maier HJ, Schips TG, Wietelmann A, et al. Cardiomyocyte-specific IκB kinase (IKK)/NF-κB activation induces reversible inflammatory cardiomyopathy and heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109:11794–9.
 153. Recht M, Borden EC, Knight E Jr. A human 15-kDa IFN-induced protein induces the secretion of IFN-gamma. *J Immunol*. 1991;147(8):2617–23.
 154. D'Cunha J, Ramanujam S, Wagner RJ, Witt PL, Knight E Jr, Borden EC. In vitro and in vivo secretion of human ISG15, an IFN-induced immunomodulatory cytokine. *J Immunol*. 1996a;157(9):4100–8.
 155. Østvik AE, Svendsen TD, Granlund AVB, et al. Intestinal Epithelial Cells Express Immunomodulatory ISG15 During Active Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2020;14(7):920–34.
 156. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation*. 2001;104(2):191–6.
 157. Rizzoni D, Porteri E, Boari GE, et al. Prognostic significance of small-artery structure in hypertension. *Circulation*. 2003;108(18):2230–5.
 158. Mitchell GF, Lacourcière Y, Ouellet JP, et al. Determinants of elevated pulse pressure in middle-aged and older subjects with uncomplicated systolic hypertension: the role of proximal aortic diameter and the aortic pressure-flow relationship. *Circulation*. 2003;108(13):1592–8.
 159. Briones AM, Rodríguez-Criado N, Hernanz R, et al. Atorvastatin prevents angiotensin II-induced vascular remodelling and oxidative stress. *Hypertension*. 2009;54(1):142–9.
 160. Roque FR, Briones AM, García-Redondo AB, et al. Aerobic exercise reduces oxidative stress and improves vascular changes of small mesenteric and coronary arteries in hypertension. *Br J Pharmacol*. 2013;168(3):686–703.
 161. Marchesi C, Rehman A, Rautureau Y, et al. Protective role of vascular smooth muscle cell PPARγ in angiotensin II-induced vascular disease. *Cardiovasc Res*. 2013;97(3):562–70.
 162. Pu Q, Neves MF, Virdis A, Touyz RM, Schiffrin EL. Endothelin antagonism on aldosterone-induced oxidative stress and vascular remodelling. *Hypertension*. 2003;42(1):49–55.
 163. Neves MF, Virdis A, Schiffrin EL. Resistance artery mechanics and composition in angiotensin II-infused rats: effects of aldosterone antagonism. *J Hypertens*. 2003;21(1):189–98.
 164. Avendaño MS, García-Redondo AB, Zalba G, et al. mPGES-1 (Microsomal Prostaglandin E Synthase-1) Mediates Vascular Dysfunction in Hypertension Through Oxidative Stress. *Hypertension*. 2018;72(2):492–502.
 165. Park JB, Schiffrin EL. Small artery remodelling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension. *J Hypertens*. 2001;19(5):921–30.
 166. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(8):1983–92.
 167. Martínez-Revelles S, Avendaño MS, García-Redondo AB, et al. Reciprocal relationship between reactive oxygen species and cyclooxygenase-2 and vascular dysfunction in hypertension. *Antioxid Redox Signal*. 2013;18(1):51–65.
 168. Wang H, Gao XY, Rao F, et al. Mechanism of contractile dysfunction induced by serotonin in coronary artery in spontaneously hypertensive rats. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2020;393(11):2165–76.
 169. Belmonte SL, Blaxall BC. G protein coupled receptor kinases as therapeutic targets in cardiovascular disease. *Circ Res*. 2011;109:309–19.
 170. Savoia C, Burger D, Nishigaki N, Montezano A, Touyz RM. Angiotensin II and the vascular phenotype in hypertension. *Expert Rev Mol Med*. 2011;13:e11.



171. Xiao L, Harrison DG. Inflammation in Hypertension. *Can J Cardiol.* 2020;36(5):635-47.
172. Redón J, Oliva MR, Tormos C, et al. Antioxidant activities and oxidative stress byproducts in human hypertension. *Hypertension.* 2003;41(5):1096–1101.
173. Minuz P, Patrignani P, Gaino S, et al. Determinants of platelet activation in human essential hypertension. *Hypertension.* 2004;43(1):64–70.
174. Ahmad A, Singhal U, Hossain MM, Islam N, Rizvi I. The role of the endogenous antioxidant enzymes and malondialdehyde in essential hypertension. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(6):987–90.
175. Carrizzo A, Puca A, Damato A, et al. Resveratrol improves vascular function in patients with hypertension and dyslipidemia by modulating NO metabolism. *Hypertension.* 2013;62(2):359–66.
176. Higashi Y, Maruhashi T, Noma K, Kihara Y. Oxidative stress and endothelial dysfunction: clinical evidence and therapeutic implications. *Trends Cardiovasc Med.* 2014;24(4):165–9.
177. Álvarez Y, Pérez-Girón JV, Hernanz R, et al. Losartan reduces the increased participation of cyclooxygenase-2-derived products in vascular responses of hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;321(1):381–8.
178. Viel EC, Benkirane K, Javeshghani D, Touyz RM, Schiffrin EL. Xanthine oxidase and mitochondria contribute to vascular superoxide anion generation in DOCA-salt hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;295(1):H281–H288.
179. Agarwal D, Haque M, Sriramula S, Mariappan N, Pariat R, Francis J. Role of proinflammatory cytokines and redox homeostasis in exercise-induced delayed progression of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 2009;54(6):1393–400.
180. Griendling KK, Camargo LL, Rios FJ, Alves-Lopes R, Montezano AC, Touyz RM. Oxidative Stress and Hypertension. *Circ Res.* 2021;128(7):993-1020.
181. Dikalov SI, Dikalova AE. Crosstalk Between Mitochondrial Hyperacetylation and Oxidative Stress in Vascular Dysfunction and Hypertension. *Antioxid Redox Signal.* 2019;31(10):710-21.
182. Daiber A, Chlopicki S. Revisiting pharmacology of oxidative stress and endothelial dysfunction in cardiovascular disease: Evidence for redox-based therapies. *Free Radic Biol Med.* 2020;157:15-37.
183. Touyz RM, Rios FJ, Alves-Lopes R, Neves KB, Camargo LL, Montezano AC. Oxidative Stress: A Unifying Paradigm in Hypertension. *Can J Cardiol.* 2020;36(5):659-70.
184. Álvarez Y, Briones AM, Hernanz R, Pérez-Girón JV, Alonso MJ, Salices M. Role of NADPH oxidase and iNOS in vasoconstrictor responses of vessels from hypertensive and normotensive rats. *Br J Pharmacol.* 2008;153(5):926–35.
185. Hernanz R, Martínez-Revelles S, Palacios R, et al. Toll-like receptor 4 contributes to vascular remodelling and endothelial dysfunction in angiotensin II-induced hypertension. *Br J Pharmacol.* 2015;172(12):3159-76.
186. Lyle AN, Griendling KK. Modulation of vascular smooth muscle signaling by reactive oxygen species. *Physiology (Bethesda).* 2006;21:269–80.
187. Li MW, Mian MO, Barhoumi T, et al. Endothelin-1 overexpression exacerbates atherosclerosis and induces aortic aneurysms in apolipoprotein E knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(10):2306–15.
188. Gavazzi G, Banfi B, Deffert C, Fiette L, Schappi M, Herrmann F, Krause KH. Decreased blood pressure in NOX1-deficient mice. *FEBS Lett.* 2006;580(2):497-504.
189. Seaberg EC, Munoz A, Lu M, Detels R, Margolick JB, Riddler SA, Williams CM, Phair JP. Association between highly active antiretroviral therapy and hypertension in a large cohort of men followed from 1984 to 2003. *Aids.* 2005; 19:953-60.
190. Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med.* 2007;204(10):2449-60.
191. Harrison DG, Vinh A, Lob Heinrich, Madhur MS. Role of the adaptive immune system in hypertension. *Curr Opin Pharmacol.* 2010;10(2):203-207.
192. Trott DW, Thabet SR, Kirabo A, et al. Oligoclonal CD8+ T cells play a critical role in the development of hypertension. *Hypertension.* 2014;64(5):1108-15.
193. Ji Q, Cheng G, Ma N, et al. Circulating Th1, Th2, and Th17 Levels in Hypertensive Patients. *Dis Markers.* 2017;2017:7146290.
194. Orejudo M, García-Redondo AB, Rodrigues-Diez RR, et al. Interleukin-17A induces vascular remodelling of small arteries and blood pressure elevation. *Clin Sci (Lond).* 2020;134(5):513-27.
195. Qian L, Li X, Fang R, et al. Class A scavenger receptor deficiency augments angiotensin II-induced vascular remodelling. *Biochem Pharmacol.* 2014;90(3):254-64.
196. Qi D, Wei M, Jiao S, et al. Hypoxia inducible factor 1 α in vascular smooth muscle cells promotes angiotensin II-induced vascular remodelling via activation of CCL7-mediated macrophage recruitment. *Cell Death Dis.* 2019;10(8):544.
197. Ye J, Que B, Huang Y, et al. Interleukin-12p35 knockout promotes macrophage differentiation, aggravates vascular dysfunction, and elevates blood pressure in angiotensin II-infused mice. *Cardiovasc Res.* 2019;115(6):1102-113.
198. De Ciuceis C, Amiri F, Brassard P, Endemann DH, Touyz RM, Schiffrin EL. Reduced vascular remodelling, endothelial dysfunction, and oxidative stress in resistance arteries of angiotensin II-infused macrophage colony-stimulating factor-deficient mice: evidence for a role in inflammation in angiotensin-induced vascular injury. *Arterioscler*

Interferon-stimulated gene 15, a common link of vascular damage in hypertension, obesity and aortic aneurysms

-María González Amory Ana B. García Redondo

An. Real Acad. Farm. Vol. 88. Nº 2 (2022) · pp.149-185



- Thromb Vasc Biol. 2005;25(10):2106-13.
199. Ko EA, Amiri F, Pandey NR, Javeshghani D, Leibovitz E, Touyz RM, Schiffrin EL. Resistance artery remodelling in deoxycorticosterone acetate-salt hypertension is dependent on vascular inflammation: evidence from m-CSF-deficient mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292(4):H1789-95.
 200. Wenzel P, Knorr M, Kossmann S, et al. Lysozyme M-positive monocytes mediate angiotensin II-induced arterial hypertension and vascular dysfunction. *Circulation*. 2011;124(12):1370-81.
 201. Olivencia MA, Martínez-Casales M, Peraza DA, et al. KV 1.3 channels are novel determinants of macrophage-dependent endothelial dysfunction in angiotensin II-induced hypertension in mice. *Br J Pharmacol*. 2021;178(8):1836-54.
 202. Moore JP, Vinh A, Tuck KL, et al. M2 macrophage accumulation in the aortic wall during angiotensin II infusion in mice is associated with fibrosis, elastin loss, and elevated blood pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(5):H906-17.
 203. De Batista PR, Palacios R, Martín A, et al. Toll-like receptor 4 upregulation by angiotensin II contributes to hypertension and vascular dysfunction through reactive oxygen species production. *PLoS One*. 2014;9(8):e104020.
 204. Liu J, Yang F, Yang XP, Jankowski M, Pagano PJ. NAD(P)H oxidase mediates angiotensin II-induced vascular macrophage infiltration and medial hypertrophy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(5):776-82.
 205. Lang PP, Bai J, Zhang YL, Yang XL, Xia YL, Lin QY, Li HH. Blockade of intercellular adhesion molecule-1 prevents angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *Lab Invest*. 2020;100(3):378-86.
 206. Zhang HG, Guo W, Gu HF, et al. Correlation of VCAM-1 expression in serum, cord blood, and placental tissue with gestational hypertension associated with fetal growth restriction in women from Xingtai Hebei, China. *Genet Mol Res*. 2016;15(3).
 207. Ciobanu DM, Mircea PA, Bala C, Rusu A, Vesa S, Roman G. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) associates with 24-hour ambulatory blood pressure variability in type 2 diabetes and controls. *Cytokine*. 2019;116:134-38.
 208. Han YL, Li YL, Jia LX, Cheng JZ, Qi YF, Zhang HJ, Du J. Reciprocal interaction between macrophages and T cells stimulates IFN- γ and MCP-1 production in Ang II- induced cardiac inflammation and fibrosis. *Plos One*. 2012;7(5):e35506.
 209. Markó L, Kvakan H, Park JK, et al. Interferon- γ signaling inhibition ameliorates angiotensin II-induced cardiac damage. *Hypertension*. 2012;60(6): 1430-1436.
 210. Kossmann S, Schwenk M, Hausding M, et al. Angiotensin II-induced vascular dysfunction depends on interferon- γ -driven immune cell recruitment and mutual activation of monocytes and NK-cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(6):1313-1319.
 211. Kamat NV, Thabet SR, Xiao L, et al. Renal transporter activation during angiotensin-II hypertension is blunted in interferon- γ -/- and interleukin-17A-/- mice. *Hypertension*. 2015;65(3):569-76.
 212. Mikolajczyk TP, Nosalski R, Szczepaniak P, et al. Role of chemokine RANTES in the regulation of perivascular inflammation, T-cell accumulation, and vascular dysfunction in hypertension. *FASEB J*. 2016;30(5):1987-99.
 213. Zhang H, Park Y, Wu J, et al. Role of TNF-alpha in vascular dysfunction. *Clin Sci (Lond)*. 2009;116(3):219-30.
 214. González-Amor M, García-Redondo AB, Jorge I, Zalba G, et al. Interferon stimulated gene 15 pathway is a novel mediator of endothelial dysfunction and aneurysms development in angiotensin II infused mice through increased oxidative stress. *Cardiovasc Res*. 2021:cvab321.
 215. Stapleton PA, James ME, Goodwill AG, Frisbee JC. Obesity and vascular dysfunction. *Pathophysiology*. 2008;15(2):79-89.
 216. Martínez-Martínez E, Souza-Neto FV, Jiménez-González S, Cacho-feiro V. Oxidative Stress and Vascular Damage in the Context of Obesity: The Hidden Guest. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(3):406.
 217. Dimassi S, Chahed K, Boumiza S, Canault M, Tabka Z, Laurant P, Riva C. Role of eNOS- and NOX-containing microparticles in endothelial dysfunction in patients with obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24(6):1305-12.
 218. Prieto D, Contreras C, Sánchez A. Endothelial dysfunction, obesity and insulin resistance. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(3):412-26.
 219. Wang G, Zhang Y, Zhang R, Pan J, Qi D, Wang J, Yang X. The protective effects of walnut green husk polysaccharide on liver injury, vascular endothelial dysfunction and disorder of gut microbiota in high fructose-induced mice. *Int J Biol Macromol*. 2020;162:92-106.
 220. Martínez-Martínez E, Miana M, Jurado-López R, et al. The potential role of leptin in the vascular remodelling associated with obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(12):1565-72.
 221. Gil-Ortega M, Martín-Ramos M, Arribas SM, et al. Arterial stiffness is associated with adipokine dysregulation in non-hypertensive obese mice. *Vascul Pharmacol*. 2016;77:38-47.
 222. Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol*. 1991;134(3):250-6.
 223. Ciccone M, Vettor R, Pannacchiulli N, et al. Plasma leptin is independently associated with the intima-media thickness of the common carotid artery. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25(6):805-10.
 224. Elfimova EM, Litvin AY, Chazova IE. The effectiveness of combination antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and additional risk factors: obesity and obstructive sleep apnea



- syndrome. *Ter Arkh.* 2018;90(12):28-33.
225. Briones AM, González JM, Somoza B, et al. Role of elastin in spontaneously hypertensive rat small mesenteric artery remodelling. *J. Physiol.* 2003;552(Pt 1):185-95.
226. González JM, Briones AM, Somoza B, et al. Postnatal alterations in elastic fiber organization precede resistance artery narrowing in SHR. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291(2):H804-12.
227. Ketonen J, Shi J, Martonen E, Mervaala E. Periadventitial adipose tissue promotes endothelial dysfunction via oxidative stress in diet-induced obese C57Bl/6 mice. *Circ J.* 2010;74(7):1479-87.
228. Gil-Ortega M, Condezo-Hoyos L, García-Prieto CF, et al. Imbalance between pro and anti-oxidant mechanisms in perivascular adipose tissue aggravates long-term high-fat diet-derived endothelial dysfunction. *PLoS One.* 2014;9(4):e95312.
229. Viridis A, Masi S, Colucci R, et al. Microvascular Endothelial Dysfunction in Patients with Obesity. *Curr Hypertens Rep.* 2019;21(4):32.
230. Muñoz M, López-Oliva ME, Rodríguez C, et al. Differential contribution of Nox1, Nox2 and Nox4 to kidney vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in obesity. *Redox Biol.* 2020;28:101330.
231. Nosalski R, Guzik TJ. Perivascular adipose tissue inflammation in vascular disease. *Br J Pharmacol.* 2017;174(20):3496-513.
232. Xia N, Horke S, Habermeier A, et al. Uncoupling of Endothelial Nitric Oxide Synthase in Perivascular Adipose Tissue of Diet-Induced Obese Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36(1):78-85.
233. Aghamohammadzadeh R, Greenstein AS, Yadav R, et al. Effects of bariatric surgery on human small artery function: evidence for reduction in perivascular adipocyte inflammation, and the restoration of normal anticontractile activity despite persistent obesity. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(2):128-35.
234. Aghamohammadzadeh R, Unwin RD, Greenstein AS, Heagerty AM. Effects of Obesity on Perivascular Adipose Tissue Vasorelaxant Function: Nitric Oxide, Inflammation and Elevated Systemic Blood Pressure. *J Vasc Res.* 2015;52(5):299-305.
235. DeVallance E, Branyan KW, Lemaster K, et al. Aortic dysfunction in metabolic syndrome mediated by perivascular adipose tissue TNF α - and NOX2-dependent pathway. *Exp Physiol.* 2018;103(4):590-603.
236. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003;112(12):1796-808.
237. Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* 2003;112(12):1821-30.
238. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2005;96(9):939-49.
239. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest.* 2007;117(1):175-84.
240. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993;259(5091):87-91.
241. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006;444(7121):860-7.
242. Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *J Endocrinol.* 2014;220(2):T47-59.
243. Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D, et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nat Med.* 2009;15(8):930-9.
244. Liu J, Divoux A, Sun J, et al. Genetic deficiency and pharmacological stabilization of mast cells reduce diet-induced obesity and diabetes in mice. *Nat Med.* 2009;15(8):940-5.
245. Wu D, Molofsky AB, Liang HE, et al. Eosinophils sustain adipose alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis. *Science.* 2011;332(6026):243-7.
246. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2362-74.
247. Wärnberg J, Nova E, Romeo J, Moreno LA, Sjöström M, Marcos A. Lifestyle-related determinants of inflammation in adolescence. *Br J Nutr.* 2007;98 Suppl 1:S116-20.
248. Gøbel RJ, Jensen SM, Frøkaier H, Mølgaard C, Michaelsen KF. Obesity, inflammation and metabolic syndrome in Danish adolescents. *Acta Paediatr.* 2012;101(2):192-200.
249. Festa A, D'Agostino R Jr, Williams K, Karter AJ, Mayer-Davis EJ, Tracy RP, Haffner SM. The relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25(10):1407-15.
250. Bulló M, García-Lorda P, Megias I, Salas-Salvadó J. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obes Res.* 2003;11(4):525-31.
251. Fessler MB, Rudel LL, Brown JM. Toll-like receptor signaling links dietary fatty acids to the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol.* 2009;20(5):379-85.
252. Gregor MF, Hotamisligil GS. Thematic review series: Adipocyte Biology. Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease. *J Lipid Res.* 2007;48(9):1905-14.
253. Trayhurn P, Pérez de Heredia F, Wang B et al. Hypoxia — role in adipocyte function and dysfunction. In *Novel Insight into Adipose Cell Functions*. Clement K, Spiegelman BM and Christen Y (eds). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. 2010:45-60.
254. Halberg N, Khan T, Trujillo ME, et al. Hypoxia-inducible factor 1 α induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue. *Mol Cell Biol.* 2009;29(16):4467-83.
255. Apovian CM, Bigornia S, Mott M, et al. Adipose macrophage infil-

Interferon-stimulated gene 15, a common link of vascular damage in hypertension, obesity and aortic aneurysms

-María González Amory Ana B. García Redondo

An. Real Acad. Farm. Vol. 88. Nº 2 (2022) · pp.149-185



- tration is associated with insulin resistance and vascular endothelial dysfunction in obese subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(9):1654-9.
256. Winkler G, Lakatos P, Salamon F, et al. Elevated serum TNF-alpha level as a link between endothelial dysfunction and insulin resistance in normotensive obese patients. *Diabet Med.* 1999;16(3):207-11.
 257. Greenstein AS, Khavandi K, Withers SB, et al. Local inflammation and hypoxia abolish the protective anticontractile properties of perivascular fat in obese patients. *Circulation.* 2009;119(12):1661-70.
 258. Virdis A, Duranti E, Rossi C, et al. Tumour necrosis factor-alpha participates on the endothelin-1/nitric oxide imbalance in small arteries from obese patients: role of perivascular adipose tissue. *Eur Heart J.* 2015;36(13):784-94.
 259. Sun Y, Xiaoyan H, Yun L, et al. Identification of Key Candidate Genes and Pathways for Relationship between Ovarian Cancer and Diabetes Mellitus Using Bioinformatical Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019;20(1):145-55.
 260. Vorp DA. Biomechanics of abdominal aortic aneurysm. *J Biomech.* 2007;40(9):1887-902.
 261. Wu D, Ren P, Zheng Y, et al. NLRP3 (Nucleotide Oligomerization Domain-Like Receptor Family, Pyrin Domain Containing 3)-Caspase-1 Inflammasome Degrades Contractile Proteins: Implications for Aortic Biomechanical Dysfunction and Aneurysm and Dissection Formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(4):694-706.
 262. Fan LM, Douglas G, Bendall JK, et al. Endothelial cell-specific reactive oxygen species production increases susceptibility to aortic dissection. *Circulation.* 2014;129(25):2661-72.
 263. Siasos G, Mourouzis K, Oikonomou E, et al. The Role of Endothelial Dysfunction in Aortic Aneurysms. *Curr Pharm Des.* 2015;21(28):4016-34.
 264. Wang M, Lee E, Song W, et al. Microsomal prostaglandin E synthase-1 deletion suppresses oxidative stress and angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation. *Circulation.* 2008;117(10):1302-9.
 265. Yuan Z, Lu Y, Wei J, Wu J, Yang J, Cai Z. Abdominal Aortic Aneurysm: Roles of Inflammatory Cells. *Front Immunol.* 2021;11:609161.
 266. Malekzadeh S, Fraga-Silva RA, Trachet B, Montecucco F, Mach F, Stergiopoulos N. Role of the renin-angiotensin system on abdominal aortic aneurysms. *Eur J Clin Invest.* 2013;43(12):1328-38.
 267. Silverberg D, Younis A, Savion N, et al. Long-term renin-angiotensin blocking therapy in hypertensive patients with normal aorta may attenuate the formation of abdominal aortic aneurysms. *J Am Soc Hypertens.* 2014;8(8):571-7.
 268. Trollope A, Moxon JV, Moran CS, Gollidge J. Animal models of abdominal aortic aneurysm and their role in furthering management of human disease. *Cardiovasc Pathol.* 2011;20(2):114-23.
 269. Gollidge J, Krishna SM, Wang Y. Mouse models for abdominal aortic aneurysm. *Br J Pharmacol.* 2020.
 270. Police SB, Thatcher SE, Charnigo R, Daugherty A, Cassis LA. Obesity promotes inflammation in periaortic adipose tissue and angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(10):1458-64.
 271. Villahoz S, Yunes-Leites PS, Méndez-Barbero N, et al. Conditional deletion of Rcan1 predisposes to hypertension-mediated intramural hematoma and subsequent aneurysm and aortic rupture. *Nat Commun.* 2018;9(1):4795.
 272. Emeto TI, Moxon JV, Au M, Gollidge J. Oxidative stress and abdominal aortic aneurysm: potential treatment targets. *Clin Sci (Lond).* 2016;130(5):301-15.
 273. Quintana RA, Taylor WR. Cellular Mechanisms of Aortic Aneurysm Formation. *Circ Res.* 2019;124(4):607-18.
 274. Gavrilu D, Li WG, McCormick ML, et al. Vitamin E inhibits abdominal aortic aneurysm formation in angiotensin II-infused apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(8):1671-7.
 275. Thomas M, Gavrilu D, McCormick ML, et al. Deletion of p47phox attenuates angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation.* 2006;114(5):404-13.
 276. Gao L, Siu KL, Chalupsky K, et al. Role of uncoupled endothelial nitric oxide synthase in abdominal aortic aneurysm formation: treatment with folic acid. *Hypertension.* 2012;59(1):158-66.
 277. Maiellaro-Rafferty K, Weiss D, Joseph G, Wan W, Gleason RL, Taylor WR. Catalase overexpression in aortic smooth muscle prevents pathological mechanical changes underlying abdominal aortic aneurysm formation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;301(2):H355-62.
 278. Guerriero JL. Macrophages: Their Untold Story in T Cell Activation and Function. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2019;342:73-93.
 279. Liao M, Liu CL, Lv BJ, et al. Plasma cytokine levels and risks of abdominal aortic aneurysms: A population-based prospective cohort study. *Ann Med.* 2015;47(3):245-52.
 280. Sagan A, Mikolajczyk TP, Mrowiecki W, et al. T Cells Are Dominant Population in Human Abdominal Aortic Aneurysms and Their Infiltration in the Perivascular Tissue Correlates With Disease Severity. *Front Immunol.* 2019;10:1979.
 281. Meekel JP, Dias-Neto M, Bogunovic N, et al. Inflammatory Gene Expression of Human Perivascular Adipose Tissue in Abdominal Aortic Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021:S1078-5884(21)00186-6.
 282. Takahashi M. NLRP3 Inflammasome as a Common Denominator of Atherosclerosis and Abdominal Aortic Aneurysm. *Circ J.* 2021.
 283. Sharma AK, Lu G, Jester A, et al. Experimental abdominal aortic



- aneurysm formation is mediated by IL-17 and attenuated by mesenchymal stem cell treatment. *Circulation*. 2012;126(Suppl 1):S38-45.
284. Lindeman JH, Abdul-Hussien H, Schaapherder AF, Van Bockel JH, Von der Thüsen JH, Roelen DL, Kleemann R. Enhanced expression and activation of pro-inflammatory transcription factors distinguish aneurysmal from atherosclerotic aorta: IL-6- and IL-8- dominated inflammatory responses prevail in the human aneurysm. *Clin Sci (Lond)*. 2008;114(11):687-97.
285. Golledge AL, Walker P, Norman PE, Golledge J. A systematic review of studies examining inflammation associated cytokines in human abdominal aortic aneurysm samples. *Dis Markers*. 2009;26(4):181-8.
286. Zhou HF, Yan H, Cannon JL, Springer LE, Green JM, Pham CT. CD43-mediated IFN- γ production by CD8+ T cells promotes abdominal aortic aneurysm in mice. *J Immunol*. 2013;190(10):5078-85.
287. Stather PW, Sidloff DA, Dattani N, Gokani VJ, Choke E, Sayers RD, Bown MJ. Meta-analysis and meta-regression analysis of biomarkers for abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg*. 2014;101(11):1358-72.
288. Wang SK, Green LA, Gutwein AR, et al. Description of human AAA by cytokine and immune cell aberrations compared to risk-factor matched controls. *Surgery*. 2018;164(2):354-8.
289. King VL, Lin AY, Kristo F, Anderson TJ, et al. Interferon-gamma and the interferon-inducible chemokine CXCL10 protect against aneurysm formation and rupture. *Circulation*. 2009;119(3):426-35.
290. Wang Y, Ait-Oufella H, Herbin O, et al. TGF-beta activity protects against inflammatory aortic aneurysm progression and complications in angiotensin II-infused mice. *J Clin Invest*. 2010;120(2):422-32.
291. Yan H, Zhou HF, Akk A, Hu Y, Springer LE, Ennis TL, Pham CTN. Neutrophil Proteases Promote Experimental Abdominal Aortic Aneurysm via Extracellular Trap Release and Plasmacytoid Dendritic Cell Activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(8):1660-69.
292. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(12):2284-309.
293. Hackam DG, Thiruchelvam D, Redelmeier DA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and aortic rupture: a population-based case-control study. *Lancet*. 2006;368(9536):659-65.
294. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res*. 2017;120(1):229-43.
295. Slaiby JM, Ricci MA, Gadowski GR, Hendley ED, Pilcher DB. Expansion of aortic aneurysms is reduced by propranolol in a hypertensive rat model. *J Vasc Surg*. 1994;20:178-83.
296. Sinha N, Dabla PK. Oxidative stress and antioxidants in hypertension—a current review. *Curr Hypertens Rev*. 2015;11(2):132-42.
297. DeVallance E, Li Y, Jurczak MJ, Cifuentes-Pagano E, Pagano PJ. The Role of NADPH Oxidases in the Etiology of Obesity and Metabolic Syndrome: Contribution of Individual Isoforms and Cell Biology. *Antioxid Redox Signal*. 2019;31(10):687-709.
298. Moran JP, Cohen L, Greene JM, et al. Plasma ascorbic acid concentrations relate inversely to blood pressure in human subjects. *Am J Clin Nutr*. 1993;57(2):213-17.
299. Nawrot TS, Staessen JA, Roels HA, et al. Blood pressure and blood selenium: a cross-sectional and longitudinal population study. *Eur Heart J*. 2007;28(5):628-33.
300. Barrios V, Calderón A, Navarro-Cid J, Lahera V, Ruilope LM. N-acetylcysteine potentiates the antihypertensive effect of ACE inhibitors in hypertensive patients. *Blood Press*. 2002;11(4):235-39.
301. On YK, Kim CH, Sohn DW, et al. Improvement of endothelial function by amlodipine and vitamin C in essential hypertension. *Korean J Intern Med*. 2002;17(2):131-7.
302. Hajjar IM, George V, Sasse EA, Kochar MS. A randomized, double-blind, controlled trial of vitamin C in the management of hypertension and lipids. *Am J Ther*. 2002;9(4):289-93.
303. Juraschek SP, Guallar E, Appel LJ, Miller ER 3rd. Effects of vitamin C supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(5):1079-88.
304. Ginter E. Vplyv vol'ných radikálov a antioxidantov na cievnú stenu [Effect of free radicals and antioxidant on the vascular wall]. *Vnitř Lek*. 2000;46(6):354-9.
305. Antoniadis C, Tousoulis D, Tentolouris C, Toutouzias P, Stefanadis C. Oxidative stress, antioxidant vitamins, and atherosclerosis. From basic research to clinical practice. *Herz*. 2003;28(7):628-38.
306. Rodrigo R, Guichard C, Charles R. Clinical pharmacology and therapeutic use of antioxidant vitamins. *Fundam Clin Pharmacol*. 2007;21(2):111-27.
307. Golia E, Limongelli G, Natale F, et al. Inflammation and cardiovascular disease: from pathogenesis to therapeutic target. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16(9):435.
308. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003;107(25):3133-40.
309. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. CANTOS Trial Group. Anti-inflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic

Interferon-stimulated gene 15, a common link of vascular damage in hypertension, obesity and aortic aneurysms

-María González Amory Ana B. García Redondo

An. Real Acad. Farm. Vol. 88. Nº 2 (2022) · pp.149-185



- Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119-31.
310. Rothman AM, MacFadyen J, Thuren T, et al. Effects of Interleukin-1 β Inhibition on Blood Pressure, Incident Hypertension, and Residual Inflammatory Risk: A Secondary Analysis of CANTOS. *Hypertension.* 2020;75(2):477-82.
311. Khan S, Andrews KL, Chin-Dusting JPF. Cyclo-Oxygenase (COX) Inhibitors and Cardiovascular Risk: Are Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Really Anti- Inflammatory? *Int J Mol Sci.* 2019;20(17):4262.

Si desea citar nuestro artículo:

Gen 15 estimulado por interferón, nexo común del daño vascular en la hipertensión, la obesidad y los aneurismas aórticos

María González Amor y Ana B. García Redondo

An Real Acad Farm [Internet].

An. Real Acad. Farm. Vol. 88. nº 2 (2022) · pp 149-185

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2022.88.02.04>

LA INTERVENCIÓN ADMINISTRATIVA SOBRE LOS PRECIOS DE LOS MEDICAMENTOS INDUSTRIALES EN ESPAÑA Y SU RELEVANCIA EN LA DISPENSACIÓN DE LOS MISMOS EN LAS OFICINAS DE FARMACIA

ADMINISTRATIVE INTERVENTION ON THE PRICES OF INDUSTRIAL MEDICINES IN SPAIN AND THEIR RELEVANCE IN THE DISPENSING OF THEM IN PHARMACIES

Silvia Enriquez Fernández

Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, España

autor de correspondencia: silvienr@ucm.es

REVISIÓN

Trabajo ganador del Premio OTIMES en el Concurso Científico de la RANF 2021

RESUMEN

El derecho a la salud se hace efectivo, entre otros, a través de la garantía de acceso a los medicamentos, ya que estos contribuyen a prevenir, curar, o aliviar enfermedades, así como a corregir o reparar las secuelas provocadas por éstas. Así pues, en España, se reconoce el derecho de todos los ciudadanos a obtener medicamentos mediante las prestaciones farmacéuticas garantizadas por el Sistema Nacional de Salud, que es el modelo sanitario implantado para la garantía de la protección de la salud. Con el fin de garantizar la sostenibilidad del mismo, el Estado tiene la capacidad de regular las condiciones económicas de las prestaciones farmacéuticas, así como de normativizar el precio de los medicamentos.

En el presente trabajo, se analiza la intervención administrativa sobre todas las cuestiones de índole económica y política que rodean al medicamento en su relación con la protección de la salud como son: la decisión de la financiación pública, es decir, inclusión del medicamento en la prestación farmacéutica de la Seguridad Social; y, la fijación del precio de financiación del medicamento con cargo a fondos estatales afectos a sanidad o de la Seguridad Social, que son realizadas en cada uno de los Estados miembros, y en España esta capacidad corresponde al Ministerio con competencias en sanidad.

ABSTRACT

The right to health is made effective, among others, through the guarantee of access to medicines, since these contribute to prevent, cure, or alleviate diseases and to correct or repair the aftermath caused by them. Thus, in Spain, the right of all citizens to obtain medicines through the pharmaceutical benefits guaranteed by the National Health System, which is the health model implemented to guarantee health protection, is recognized. To guarantee its sustainability, the State has the capacity to regulate the economic conditions of pharmaceutical services, as well as to standardize the price of medicines.

In this paper, the administrative intervention on all the economic and political issues surrounding the medicine in its relationship with health protection is analyzed, such as: the decision of public financing, that is, inclusion of medicine in the pharmaceutical provision of Social Security, and the fixing of the price of financing the medicine from state funds related to health or Social Security, which are carried out in each of the Member States, and in Spain correspond to the Ministry with competences in health.

Palabras Clave:

medicamentos
precios
Sistema Nacional de Salud
prestación farmacéutica
precios de referencia

Keywords:

medicines
prices
National Health System;
pharmaceutical benefit
reference prices



1. INTRODUCCIÓN

Todas las fases de la vida de los medicamentos se encuentran sujetas a una estrecha regulación normativa debido a la peligrosidad que éstos pueden presentar en caso de derivar de ellos un uso fraudulento o inadecuado. Tanto la investigación, el desarrollo, la autorización, la comercialización que incluye la prescripción y la dispensación y la fase de post-autorización, esto es, la farmacovigilancia de los mismos, se encuentran sujetas a la regulación y a un estrecho control por parte de la Unión Europea, mediante la Agencia Europea del Medicamento y, en el ámbito nacional, mediante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

El presente trabajo se centrará en la post-autorización, puesto que, es en este momento en el cuál se inicia la evaluación de las cuestiones de índole económica y política, como la decisión de la financiación pública -es decir, inclusión de medicamento en la prestación farmacéutica de la Seguridad Social-, y fijación del precio de financiación del medicamento con cargo a fondos estatales afectos a sanidad o de la Seguridad Social, que son realizadas en cada uno de los Estados miembros -tal y como se analizará sucintamente en el apartado 14 del presente trabajo-, y en España corresponden al Ministerio con competencias en sanidad.

El presente trabajo de investigación se centrará en la fase previa a la comercialización, en la cuál se fija el precio del medicamento y la relevancia de esta intervención administrativa y cómo afecta al acto de dispensación de medicamentos industriales.

El acto de dispensación es la acción llevada a cabo por el farmacéutico durante la cuál éste 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 polimedcados 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.

Es preciso destacar que no se trata de una mera entrega de medicamentos, sino que el farmacéutico proporciona información destinada al uso racional de los medicamentos, a través de la dispensación informada. Siguiendo a Sánchez-Caro y Abellán es preciso destacar que 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 (1). Así pues, en el presente trabajo se pretende analizar la relevancia de la intervención administrativa sobre el precio de los medicamentos industriales en la dispensación de los mismos.

En España, la mayor parte de los medicamentos se encuentran financiados total o parcialmente por el Sistema Nacional de Salud, el cuál se encuentra cubriendo las prestaciones farmacéuticas garantizando el derecho a la salud y el derecho a los medicamentos de los ciudadanos, tal y como se analizará normativamente a continuación.

2. DERECHO A LA SALUD Y DERECHO A LOS MEDICAMENTOS

Según la Organización Mundial de la Salud, el acceso a los medicamentos esta reconocido como un derecho fundamental de todo ser humano. A pesar de que no existe ningún acuerdo ni declaración política de carácter internacional que reconozca expresamente el derecho de toda persona a acceder a los medicamentos, cabe entender que este derecho se infiere del derecho a la vida y del derecho a la salud, puesto que, el medicamento constituye un aspecto esencial de ambos derechos. Tal y como afirma Bombillar Sáenz, «el medicamento se configura como un instrumento de la política sanitaria de los Estados, a través del cual se hace efectivo el derecho a la protección de la salud, pues contribuye a prevenir, curar o aliviar enfermedades y a corregir o reparar las secuelas provocadas por éstas» (2).

Tomando como referencia el derecho a la salud, debe señalarse que este último es objeto de reconocimiento explícito en el preámbulo del Tratado Constitutivo de la OMS, en vigor desde el 7 de abril de 1948, establece el derecho de toda persona a «disfrutar el nivel más elevado posible de salud» (3). Un principio rector que, resulta acorde con todas las Declaraciones Internacionales que directa o indirectamente también se refieren a la protección del derecho a la salud: la Declaración Internacional de Derechos Humanos, la Declaración de los Derechos del Niño, el Pacto Internacional de Derechos Civiles y Políticos.

En el ordenamiento jurídico de la Unión Europea, el derecho a la salud se encuentra regulado en el artículo 1 del Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea establece que «se garantizará un alto nivel de protección de la salud humana». Esta misma redacción se encuentra en el artículo 152.1 del Tratado por el que se establece una Constitución para Europa (2004), aunque esta nunca llegó a entrar en vigor. Asimismo, la Carta Social Europea, establecida en Turín el 18 de octubre de 1961, dispone que «todas las personas tienen el derecho a beneficiarse de todas las medidas que permitan disfrutar mejor estado de salud que puedan obtener» (4).

Además, la Unión Europea firma, en Estrasburgo el 12 de diciembre de 2007, la Carta de los Derechos Fundamentales de la Unión Europea, cuyo artículo 35, afirma que: «toda persona tiene derecho a acceder a la prevención sanitaria y a beneficiarse de la



atención sanitaria en las condiciones establecidas por las legislaciones y prácticas nacionales. Al definirse y ejecutarse todas las políticas y acciones de la Unión se garantizará un nivel elevado de protección de la salud humana» (5).

Siguiendo a Aparicio y Barceló, el reconocimiento del derecho a la protección de la salud en la esfera internacional «pone de relieve la importancia que ha adquirido la protección de la salud en los sistemas occidentales» (6). No obstante, tal y como afirma el Tribunal Europeo de Derechos Humanos en el asunto «*Vo c. Francia de 8 de julio de 2004*», «*resulta evidente que los intereses generales y públicos, vinculados a la promoción y garantía del derecho a la salud, son intereses asociados a la defensa de bienes constitucionales*» (7).

Así pues, en el ordenamiento jurídico nacional, la Constitución Española (en adelante, CE) garantiza el derecho a la salud en su artículo 43 (8). Además, en la CE, se establece que es competencia de los poderes públicos organizar y tutelar la salud pública a través de medidas preventivas y de las prestaciones y servicios necesarios (8). De dicho precepto se ha derivado, tal y como ha sido puesto de relieve por la doctrina, la consideración de la sanidad como servicio público que supone, en palabras de Bemejo Latre, «*garantizar la observancia de determinados derechos individuales, en concreto, de todos aquellos que hacen nacer una obligación de prestación para la Administración pública*» (9), entre las garantías que se incluyen se encuentra el acceso a medicamentos seguros, eficaces y de calidad dispensados y prescritos por profesionales sanitarios debidamente cualificados para ello.

Siguiendo a Escribano Collado el derecho a la salud comprende «*el derecho individual que se ostenta frente al Estado, a fin de obtener una acción positiva de éste dirigida a la efectiva satisfacción de la salud individual por encima de las posibilidades personales del sujeto*» (10).

Para Pemán Gavín afirma que «*el derecho a la salud se proyecta en tres direcciones (...): a) Como derecho de todo ciudadano a las prestaciones sanitarias del Estado; (...) b) Como posición subjetiva en relación con la actividad desarrollada por los poderes públicos para proteger la salubridad pública; c) Como derecho de cada persona a que su propia salud no se vea amenazada ni dañada por acciones externas realizadas por cualquier sujeto público o privado. El derecho a la salud se comporta aquí como un derecho absoluto o de exclusión, oponible erga omnes: un derecho de la persona sobre un aspecto o cualidad propio defendible frente a todos*» (11).

En esta misma línea, Loperena Rota afirma que «*se habla de derecho subjetivo a la protección de la salud y de salud pública como sistema prestacional y resultado de la actividad administrativa. La expresión salud pública atañe tanto a las medidas preventivas como a las asistenciales*» (12).

El desarrollo reglamentario del derecho a la protección de la salud en España, ha sido llevado a cabo, entre otras, por las siguientes normas: Ley 14/ 1986, de 25 de abril, General de Sanidad; Ley 33/2011, de 4 de octubre, General de Salud Pública; Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, derogado por la Ley de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios, a su vez, derogada por el Texto Refundido por el que se aprueba la Ley de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios; Ley 15/1997, de 25 de abril, sobre habilitación de nuevas formas de gestión del Sistema Nacional de Salud; Ley 16/2003, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud; Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, sobre la cartera de servicios comunes de SNS y el procedimiento para su actualización; Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad de Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones; Real Decreto 1192/2012, de 3 de agosto, por el que se regula la condición de asegurado y de beneficiario a efectos de la asistencia sanitaria en España, con cargo a fondos públicos, a través del Sistema Nacional de Salud.

Así pues, en todas las normas que desarrollan el derecho constitucional a la salud ut supra citadas, encontramos un denominador común, puesto que, en ellas se hace referencia a la intervención administrativa del medicamento con respecto al tema que nos ocupa: la financiación y la prestación farmacéutica de los mismos. Este hecho se debe a que, la esfera económica que rodea al medicamento afecta directa o indirectamente en el denominado «*derecho a la salud*» que venimos describiendo.

En conclusión, el derecho a los medicamentos se engloba dentro del principio constitucional de «*derecho a la salud*», que se hace efectivo a través del Sistema Nacional de Salud.

3. SISTEMA NACIONAL DE SALUD EN ESPAÑA COMO GARANTÍA DE LA PROTECCIÓN DE LA SALUD

El Sistema Nacional de Salud (en adelante SNS) es el modelo sanitario implantado en España para la garantía de la protección de la salud. Este se caracteriza como universal, gratuito y financiado a través de los impuestos. Su política se orienta a la garantía de atención a todas las personas y persigue la superación de los desequilibrios territoriales y sociales (13).

El SNS se organiza funcionalmente en dos niveles asistenciales, complementarios y corresponsables de la atención al ciudadano, tanto sano como si padece alguna enfermedad (14). Está formado por el conjunto coordinado de los Servicios de Salud de la Administración del Estado y los Servicios de Salud de las Comunidades Autónomas (en adelante CC.AA.) que integra todas las funciones y prestaciones sanitarias que, de acuerdo con la ley, son responsabilidad de los poderes públicos.



La Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad en su artículo 50 establece que «*en cada Comunidad Autónoma se constituirá un servicio de salud integrado por todos los centros, servicios y establecimientos de la propia Comunidad, Diputaciones, Ayuntamientos y cualesquiera otras Administraciones territoriales intracomunitarias, que estará gestionado, (...), bajo la responsabilidad de la respectiva Comunidad Autónoma*» (15). Este precepto se basa en el artículo 148.1.21ª CE, el cual permite asumir a las comunidades autónomas competencias en materia de sanidad e higiene. Además, siguiendo al profesor Pérez Gálvez, «*no sólo se asumen competencias por transferencia o delegación, sino también por ausencia expresa de reserva legal en relación con determinadas decisiones o actuaciones públicas*» (16).

Si bien es cierto que, puede parecer contradictorio el hecho de que se permita asumir a las CCAA todas las competencias sobre la materia sanitaria, ya que, el Estado — tal y como se ha analizado en el segundo apartado del presente trabajo —, ostenta títulos competenciales que le permiten incidir sobre esta de manera significativa. Por ello, es preciso destacar que, como afirma la Sentencia del Tribunal Constitucional 98/2004, la legislación estatal debe garantizar: «*[una] uniformidad mínima en las condiciones de acceso a los medicamentos con independencia del lugar en el que dentro del territorio nacional se resida y se evita la introducción de factores de desigualdad en la protección básica de la salud. Sin embargo, esa necesaria uniformidad mínima, que corresponde establecer al Estado, asegurando así un nivel mínimo homogéneo o nivel de suficiencia de las prestaciones sanitarias públicas, puede ser susceptible de mejora, en su caso, por parte de las Comunidades Autónomas, en virtud de su competencia sustantiva y de su autonomía financiera Partiendo del carácter básico de la materia en cuestión dentro del marco normativo que regula la sanidad, forzosamente se ha de afirmar que es al Estado al que corresponde su regulación, en tanto que el art. 149.1.16 le otorga la competencia exclusiva sobre las "bases y coordinación general de la sanidad"*» (17).

Es decir, corresponde al Estado garantizar una «uniformidad necesaria», asegurando así un nivel mínimo homogéneo o nivel de suficiencia de las prestaciones sanitarias públicas, pero este puede ser susceptible de mejora, en su caso, por parte de las Comunidades Autónomas, en virtud de su competencia sustantiva y de su autonomía financiera (8).

En virtud de la colaboración entre las competencias estatales y las autonómicas, el SNS ha desarrollado una estructura experta, cercana al ciudadano, que actúa como gestor de sus intereses en el complejo mundo de la salud y la enfermedad y que pone un gran énfasis en preservar la primera (18). Por ello, se observa que, informes como el de la compañía de software financiero, Bloomberg en 2019 sitúa al SNS como el más eficiente de Europa y el tercero del mundo, (por detrás de los sistemas sanitarios de Hong Kong y Singapur) (19).

La gran mayoría de personas residentes en España son beneficiarios de las prestaciones del SNS. Existen tres tipos de beneficiarios del SNS de acuerdo con el Real Decreto 1192/2012, de 3 de agosto, por el que se regula la condición de asegurado y de beneficiario a efectos de la asistencia sanitaria en España, con cargo a fondos públicos, a través del SNS. En primer lugar, aquellos que adquieren tal condición por derecho propio: trabajadores por cuenta ajena afiliados y en alta o situación asimilada; los pensionistas y los que sin tal carácter estén en goce de prestaciones periódicas incluidos los preceptores de prestaciones complementarias por terminación del subsidio de desempleo.

En segundo lugar, los que adquieren la condición de beneficiario de la asistencia sanitaria pública por derecho derivado: los familiares a cargo de los anteriores (cónyuge, la persona que conviva habitualmente con el titular, al menos con un año de antelación a la fecha de la solicitud, así como los hijos de ésta, descendientes, hijos adoptivos y hermanos del titular o de su cónyuge, excepcionalmente los acogidos de hecho, los ascendientes del titular y de su cónyuge así como los cónyuges de tales ascendientes por ulteriores nupcias). Todos ellos han de convivir con el titular y estar a su cargo, no percibir ingresos superiores al doble del salario mínimo interprofesional y no tener derecho a esa prestación por título distinto.

Por último, otros beneficiarios, como son: los emigrantes españoles que, en sus estancias temporales en España o al retornar definitivamente, suscriban un convenio de asistencia sanitaria, por no tener derecho a la misma por otro concepto; los separados/as y divorciados/as que, en la fecha de efectos de la separación o del divorcio, figuren en la cartilla de su cónyuge, siempre que no tengan derecho a la prestación de asistencia sanitaria por otro concepto; los huérfanos absolutos y los descendientes y hermanos de trabajadores o pensionistas; y, a las personas sin recursos suficientes (20).

Las cifras ofrecidas por el Instituto Nacional de Estadística, a 1 de enero de 2019, afirman que residen en España 46.937.060 personas. Los datos de población cuya asistencia sanitaria está financiada con dinero público según la Comunidad Autónoma del mismo año son: Andalucía (8.067.641), Aragón (1.302.536), Principado de Asturias (1.009.405), Islas Baleares (1.124.434), Canarias (2.022.990), Cantabria (564.578), Castilla y León (2.310.326), Castilla-La Mancha (1.928.409), Cataluña (7.209.969), Comunidad Valenciana (4.683.417), Extremadura (1.030.348) Galicia (2.618.133), Comunidad de Madrid (6.572.538), Región de Murcia (1.460.767), Comunidad Foral de Navarra (635.999), País Vasco (2.206.928), La Rioja (309.648), Ceuta (75.172), Melilla (73.958). En total en España, la suma de los últimos datos disponibles de 2019, España posee 46.281.909 personas beneficiarias del SNS, en este dato se incluye el colectivo de MUFACE (Mutualidad General de Funcionarios Civiles del Estado) y los mutualistas de ISFAS (Instituto Social



de las Fuerzas Armadas) y MUGEJU (Mutualidad General Judicial) (20). En base a estos datos, la tasa de beneficiarios del SNS es de un 98,60% del total de residentes en España.

Siguiendo a Basante Pol y Del Castillo Rodríguez, la creación del SNS «*tal vez ha sido uno de los [grandes] logros de nuestro Estado de Bienestar*» (21), ya que, el SNS desarrolla actividades preventivas, diagnósticas, terapéuticas, y rehabilitadoras tanto de promoción como de mantenimiento de la salud. Para la realización de tales actividades, el Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones, regula las cuatro carteras de servicios del SNS.

La primera es, la «*cartera común básica de servicios asistenciales*», que comprende todas las actividades asistenciales de prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación que se realicen en centros sanitarios o sociosanitarios, así como el transporte sanitario urgente, cubiertos de forma completa por financiación pública.

La segunda es la «*cartera común suplementaria*», que incluye todas aquellas prestaciones cuya provisión se realiza mediante dispensación ambulatoria y están sujetas a aportación del usuario, es decir, la prestación farmacéutica, ortoprotésica y de productos dietéticos.

La tercera es la denominada «*cartera común de servicios accesorios*», que incluye todas aquellas actividades, servicios o técnicas, sin carácter de prestación, que no se consideran esenciales y/o que son coadyuvantes o de apoyo para la mejora de una patología de carácter crónico, estando sujetas a aportación y/o reembolso por parte del usuario.

Por último, se encuentra la «*cartera de servicios complementaria de las CCAA*», puesto que, éstas en el ámbito de sus competencias, podrán aprobar sus respectivas carteras de servicios que incluirán, cuando menos, la cartera común de servicios del SNS en sus modalidades básica de servicios asistenciales, suplementaria y de servicios accesorios, garantizándose a todos los usuarios del mismo.

Así pues, es de especial relevancia para el objeto del presente trabajo la «*cartera común suplementaria*», concretamente la prestación farmacéutica. Puesto que, de conformidad con el artículo 91.1 del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios «*se reconoce el derecho de todos los ciudadanos a obtener medicamentos en condiciones de igualdad en todo el Sistema Nacional de Salud, sin perjuicio de las medidas tendentes a racionalizar la prescripción y la utilización de medicamentos y productos sanitarios que puedan adoptar las comunidades autónomas en ejercicio de sus competencias*» (22). Este derecho se hace efectivo, entre otros establecimientos, por las oficinas de farmacia. En España hay de media una farmacia por cada

2.118 habitantes. Melilla y Ceuta son las comunidades que por farmacia tienen mayor número de habitantes (3.599 y 3.548 respectivamente), mientras que en Navarra y Castilla y León la población por farmacia es menor (1.072 y 1.251) (23). Mediante estas se presta un servicio continuado de atención a los pacientes por profesionales sanitarios, así como se garantiza un abastecimiento adecuado de medicamentos a la población.

4. FINANCIACIÓN DEL SISTEMA SANITARIO PÚBLICO ESPAÑOL

El acceso universal a los servicios sanitarios públicos se encuentra establecido como una prestación no contributiva en especie del Régimen de la Seguridad social de acuerdo con el artículo 109.3 b) del Real Decreto Legislativo 8/2015, de 30 de octubre, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley General de la Seguridad Social (24).

La ausencia del pago de cotizaciones, cuotas o primas sanitarias aboca a una necesaria financiación del sistema sanitario público español mediante ingresos de naturaleza tributaria, fundamentalmente impuestos. Los impuestos, en el artículo 2.2 c), de la Ley 58/2003, de 17 de diciembre, General Tributaria, se definen como «*los tributos exigidos sin contraprestación cuyo hecho imponible está constituido por negocios, actos o hechos que ponen de manifiesto la capacidad económica del contribuyente*» (25).

En el caso del SNS se considera que el acceso y la promoción de la salud es lo que en términos económicos se entiende como un «servicio preferente para la sociedad» y, por tanto, la financiación de tales prestaciones debe de ir vinculada al principio de capacidad de pago en lugar de al principio del beneficio (26).

El principio de capacidad de pago se encuentra regulado en el artículo 31.1 de la Constitución, «*todos contribuirán al sostenimiento de los gastos públicos de acuerdo con su capacidad económica mediante un sistema tributario justo inspirado en los principios de igualdad y progresividad que, en ningún caso, tendrá alcance confiscatorio*», mientras que su apartado segundo dispone que «*el gasto público realizará una asignación equitativa de los recursos públicos, y su programación y ejecución responderán a los criterios de eficiencia y economía*» (8).

Por ello, la financiación para gestionar el SNS en su territorio se encuentra regulado por el presupuesto que cada una de las CCAA tenga asignado para su territorio. Además, las CCAA poseen la capacidad de recaudar ciertos impuestos con los que pueden financiar los gastos en sanidad. Es preciso mencionar que, el Estado cuenta con un fondo que sirve para compensar a las autonomías que no disponen de suficiente presupuesto para hacerse cargo del gasto sanitario, tal y como se analizará en el apartado nueve, para el caso de la crisis sanitaria provocada por el nuevo virus SARS-CoV-2.



Frente a este sistema de financiación del SNS mediante el recurso a los ingresos del Estado de naturaleza tributaria con carácter de impuesto, surge el copago, como doble vía de la financiación del gasto en medicamentos, pues a la misma vez que la Administración paga parte del gasto, el usuario paga otra parte del medicamento. El copago se analizará en el apartado seis y tiene dos finalidades principales: disminuir el gasto público y reducir el consumo innecesario de medicamentos.

Los medicamentos constituyen el segundo componente del gasto público en concepto de sanidad. La industria farmacéutica agrupa un número de empresas importante que ha conseguido mantener su capacidad de empleo, nivel de competitividad y altas cifras de exportación. La financiación de la investigación representa una partida muy importante de los presupuestos del Estado. Por ello, en España, al igual que en la mayor parte de países de la Unión Europea, se produce la intervención por parte de las autoridades nacionales directamente por la fijación del precio mediante la introducción de listas selectivas o negativas que excluyen del sistema a algunos productos, o, finalmente, efectúan un control directo o indirecto de las ganancias de los fabricantes.

El antecedente histórico de la regulación de los precios de medicamentos se encuentra en las Ordenanzas de Farmacia de 1860, que establecieron tarifas para los medicamentos, que procuran la satisfacción y motivación del farmacéutico y el reconocimiento a su trabajo y, simultáneamente, no se produjese un lucro excesivo sobre los medicamentos.

En España fue confirmado el principio de intervención administrativa en materia de precios de las especialidades farmacéuticas en la Ley de Bases de Sanidad Nacional de 25 de noviembre de 1944; posteriormente, el Decreto 2464/1963, de 10 de agosto, ordena el procedimiento para la fijación inicial de los precios en el momento del registro o en las modificaciones siguientes, y el Decreto 1416/1973, de 10 de mayo, que regula el Registro Farmacéutico. Actualmente se utiliza en el sistema de fijación del precio del medicamento tal y como se analizará en el próximo apartado del presente trabajo (27).

5. INTERVENCIÓN ADMINISTRATIVA SOBRE LOS PRECIOS DE LOS MEDICAMENTOS INDUSTRIALES

El régimen general de fijación de precios industriales de los medicamentos industriales se incluye dentro de las competencias exclusivas del Estado recogidas en el artículo 149.1.16ª CE (8).

Siguiendo a Rovira Forn, J., Gómez Pajuelo, P. y del Llano Señarís afirman evidente que las razones que han motivado a lo largo de los últimos años que España ejerza un control administrativo sobre los precios de los medicamentos son: la incapacidad o inadecuación del mecanismo de mercado para garantizar los objetivos

últimos de eficiencia y equidad; los diversos fallos de mercado que caracterizan este sector, así como el carácter inelástico de la demanda (limitada sensibilidad al precio) y sus características oligopolísticas; la clasificación de sus productos como de primera necesidad; y, su elevada incidencia en el gasto público (28).

5.1. Intervención administrativa sobre los precios de los medicamentos industriales

Los precios de los medicamentos autorizados en España pueden clasificarse en función de si se encuentran financiados por el SNS o no. Asimismo, también pueden clasificarse en función del procedimiento de fijación del precio tres categorías. En primer lugar, aquellos que se encuentran intervenidos por el órgano competente. En segundo lugar, aquellos que únicamente se encuentran notificados. Estos son los que el titular de la autorización de comercialización propone al ministerio con competencias en sanidad el precio mediante una notificación y lo puede aplicar siempre que haya sido autorizado. Por último, aquellos que tienen un precio libre, los cuales el titular de la autorización de comercialización los establece y modifica según su criterio, es decir, medicamentos no financiados por el SNS.

A continuación, se explicará el procedimiento de fijación del precio en función de si se encuentran financiados o no.

5.1.1 Medicamentos financiados

El régimen general de fijación de precios de medicamentos de fabricación industrial, financiados con cargo a los fondos de la seguridad social o a fondos estatales afectos a la sanidad es establecido por el gobierno.

De acuerdo con el artículo 94, del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, corresponde al Gobierno establecer los criterios y procedimiento para la fijación de precios de medicamentos y productos sanitarios financiados por el Sistema Nacional de Salud, tanto para los medicamentos de dispensación por oficina de farmacia a través de receta oficial, como para los medicamentos de ámbito hospitalario, incluidos los envases clínicos, o dispensados por servicios de farmacia a pacientes no ingresados (22).

La inclusión de medicamentos en la financiación del Sistema Nacional de Salud se posibilita mediante la financiación selectiva y no indiscriminada teniendo en cuenta criterios generales, objetivos y publicados y, concretamente que se analizarán a continuación(22).

Dentro de esta categoría existe un subgrupo que se constituye por aquellos medicamentos que únicamente son financiados para determinados colectivos (v. gr., las personas afectadas por el síndrome tóxico), o bien, en determinadas indicaciones terapéuticas.



5.1.2. Medicamentos no financiados

Dentro de esta categoría distinguiremos tres tipos: aquellos medicamentos financiables no financiados; aquellos medicamentos excluidos de la financiación; y, aquellos de precio libre.

5.1.2.1. Medicamentos financiables no financiados

De acuerdo con el artículo 92.1, del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, Para la financiación pública de los medicamentos y productos sanitarios será necesaria su inclusión en la prestación farmacéutica mediante la correspondiente resolución expresa de la unidad responsable del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, estableciendo las condiciones de financiación y precio en el ámbito del Sistema Nacional de Salud (22).

Del mismo modo se procederá cuando se produzca una modificación de la autorización que afecte al contenido de la prestación farmacéutica, con carácter previo a la puesta en el mercado del producto modificado, bien por afectar la modificación a las indicaciones del medicamento, bien porque, sin afectarlas, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios así lo acuerde por razones de interés público o defensa de la salud o seguridad de las personas. Asimismo, también se requiere la notificación a las Administraciones sanitarias pertinentes de las variaciones en el PVP de los medicamentos.

5.1.2.2. Medicamentos excluidos de la financiación

El artículo 93.2 del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, establece que los responsables de los productos excluidos de la financiación comunicarán al órgano competente los precios a los que van a comercializar dichos medicamentos. La misma obligación se extiende a las variaciones en los precios.

Así pues, en el mes siguiente a la entrada en el registro del órgano competente de las comunicaciones a las que se refiere el apartado anterior, éste resolverá sobre su conformidad o no a los precios propuestos. En caso de disconformidad, dicho órgano elevará la discrepancia a la CIMP, la cual resolverá sobre dicha cuestión y en tanto en cuanto se mantenga la disconformidad mencionada en el apartado anterior, se mantendrá la vigencia del precio industrial máximo.

La resolución final será notificada al laboratorio titular de la administración, a través de resolución motivada de la CIMP. La motivación debe estar fundamentada en a) la protección de la salud pública; b) la igualdad de acceso a los medicamentos por parte de los pacientes; o bien, c) en una lesión real o potencial de los intereses de colectivos desfavorecidos (22).

5.1.2.3. Medicamentos de precio libre

La disposición transitoria tercera del Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del SNS y mejorar la calidad y seguridad sus prestaciones afirma que «salvo decisión en contrario de la Comisión Delegada del Gobierno para Asuntos Económicos, por razones de

interés general, en tanto no se regulen los mecanismos de fijación de los precios de venta al público de los medicamentos y productos sanitarios, los precios industriales serán libres en aquellos medicamentos que no se financien con cargo a fondos públicos» (29).

5.2. Procedimiento de fijación de precio y financiación en España por el SNS

Una vez autorizado un medicamento en España, con independencia del procedimiento la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, se comunica al órgano competente (Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios) la resolución en la que se otorgue la autorización de comercialización o la resolución de la modificación de la autorización, de conformidad con el apartado tercero de la Instrucción de 13 de diciembre de 2002, de la Subsecretaría, por la que se coordinan los procedimientos administrativos relativos a la autorización y financiación con fondos públicos de las especialidades farmacéuticas (30).

Para iniciar el procedimiento de financiación de medicamentos por el SNS y fijación de precios, el Informe del Tribunal de Cuentas señala que, en su fase inicial, el sistema separa de forma automática los medicamentos que se encuentran excluidos de la financiación pública (aquellos incluidos en los grupos del anexo II del Real Decreto 13/2003). Con el resto de los medicamentos abre un expediente al cuál se incorporan los datos del medicamento en GESFARMA, que se trata de la herramienta para la gestión informatizada para la tramitación de procedimientos de financiación y fijación de precios por el SNS (31).

Una vez abierto el expediente en GESFARMA, a cada medicamento se le asigna un cupón precinto que deberá llevar el medicamento de forma provisional mientras que se efectúa la petición de la documentación al interesado, para que manifieste su interés respecto a que el medicamento sea financiado por el SNS, y le informe tanto del precio industrial al que pretende comercializar como de las estimaciones de ventas para los tres primeros años (32).

Con estos datos, los técnicos evaluadores inician el proceso de negociación con el titular de la autorización de comercialización para determinar el precio que finalmente será propuesto a la CIMP. La siguiente fase es la de la fijación del precio.

El procedimiento para la fijación de precios se encuentra regulado, tal y como se ha mencionado en el Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

El Gobierno, realiza la fijación de precios de medicamentos mediante la «Comisión Interministerial de Precios de los medicamentos», el órgano colegiado encargado de fijar el precio industrial máximo para cada presentación de medicamento a incluir, o ya incluida en la prestación farmacéutica del SNS. Para realizar



dicha acción tendrá en consideración los análisis coste-efectividad y de impacto presupuestario en base a la información facilitada por las empresas fabricantes en los aspectos técnicos, económicos y financieros.

La Comisión Interministerial de Precios de los medicamentos, se encuentra adscrita a la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia. De acuerdo con el Reglamento interno de la CIMP, este organismo se encuentra formado por (33):

- a) Presidencia: La persona titular de la Secretaría General de Sanidad y Consumo.
- b) Vicepresidencia: La persona titular de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia.
- c) Vocalías: 1º.- Dos personas en representación del Ministerio de Economía, Industria y Competitividad, con rango de director general.

En la actualidad Ministerio de Economía y Empresa y Ministerio de Industria, Comercio y Turismo. 2º.- Dos personas en representación del Ministerio de Hacienda y Función Pública, en la actualidad Ministerio de Hacienda, con rango de director general, una de ellas en representación de la Secretaría de Estado de Presupuestos y Gastos y otra en representación de la Secretaría de Estado de Hacienda. 3º.- Tres representantes de las CCAA, a propuesta del Consejo Interterritorial del SNS, elegidos entre sus miembros. 4º.- La persona titular de la Subdirección General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios, de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, que actuará como Secretario. 5º.- Un funcionario de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia.

Por parte de las CCAA se convoca a seis miembros para formar parte del CIMP, tres titulares y tres oyentes, que van rotando cada seis meses conforme al orden de precedencia que determina la antigüedad de la publicación oficial de los estatutos de autonomía de las distintas CCAA. Los vocales oyentes serán los que correspondan ser nombrados vocales titulares en el siguiente periodo de representación conforme al orden rotatorio aprobado por el Consejo Interterritorial del SNS (33).

Una vez la CIMP emite la respuesta sobre la inclusión o no en el sistema de financiación de un determinado precio, así como el precio del mismo. Es la Subdirección General de Calidad de los Medicamentos y Productos Sanitarios la que emite un proyecto de resolución para que el interesado titular de la autorización de comercialización formule las alegaciones que podrán ser de nuevo consideradas por la CIMP. Una vez emitida la resolución definitiva, se firma por el titular de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios para el SNS (34).

Posteriormente, es el ministerio con competencias en sanidad quien establece el precio de venta al público de las especialidades farmacéuticas mediante la agregación del precio industrial y de los conceptos correspondientes a la comercialización.

5.3. Revisión de los precios de los medicamentos

De acuerdo con el Real Decreto 177/2014, de 21 de marzo, por el que se regula el sistema de precios de referencia y de agrupaciones homogéneas de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud, y determinados sistemas de información en materia de financiación y precios de los medicamentos y productos sanitarios (35), el precio fijado será revisable de oficio o a instancia de parte de acuerdo con lo previsto en los artículos 106 y siguientes de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas (36).

El precio de un medicamento podrá ser modificado cuando lo exijan cambios en las circunstancias económicas, técnicas, sanitarias o en la valoración de su utilidad terapéutica.

Además, el Consejo de Ministros, previo acuerdo de la Comisión Delegada del Gobierno para Asuntos Económicos, podrá revisar globalmente o fijar las condiciones de revisión periódica de los precios industriales o, en su caso, de los precios de venta al público, para todos o una parte de los medicamentos y productos sanitarios incluidos en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud.

5.4. Los distintos regímenes de los precios industriales actuales en España

5.4.1. Precios de referencia

El precio de referencia de cada conjunto de referencia de medicamentos se calculará tomando como base el coste/tratamiento/día (CTD) de las presentaciones de medicamentos en él integradas, lo que permitirá determinar el coste/tratamiento/día menor que será el precio de referencia del conjunto.

A estos efectos, el coste/tratamiento/día de cada presentación de medicamento será el resultado de dividir el precio industrial al que se estuviera comercializando (PVL com) entre el número de dosis diarias definidas (DDD) que contiene, conforme a la siguiente fórmula: $CTD = PVL \text{ com} / n.º \text{ DDD}$ de la presentación

Las dosis diarias definidas serán las asignadas oficialmente por el Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud en Metodología Estadística de los Medicamentos o, en su defecto, las calculadas de oficio por el órgano competente en materia de financiación pública y de fijación del precio de los medicamentos y productos sanitarios del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, conforme a la metodología utilizada por el citado Centro.



El precio industrial de referencia de cada una de las presentaciones de medicamentos integradas en un conjunto de referencia será el resultado de multiplicar el coste/tratamiento/día menor de las presentaciones en él agrupadas o precio de referencia del conjunto (PRC), por el número de DDD contenidas en cada presentación, conforme a la siguiente fórmula: $PVLRef = PRC \times n.º$ DDD de la presentación.

En los casos en los que el precio industrial de referencia para una presentación de medicamento, determinado conforme a la regla general de cálculo establecida sea inferior a 1,60 euros, se fijará dicha cantidad como precio industrial de referencia para esa presentación.

No obstante, cuando el precio industrial al que se estuviera comercializando una presentación de medicamento sea inferior al precio industrial de referencia que le corresponda en aplicación de este criterio, se fijará como precio industrial de referencia el precio industrial al que se estuviera comercializando.

Este sistema da lugar a los denominados «conjuntos de referencia de medicamentos», que son la unidad básica del sistema de precios de referencia y estará formado por dos o más presentaciones de medicamentos. En cada conjunto de referencia de medicamentos se integrarán todas las presentaciones de medicamentos incluidas en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud que tengan el mismo principio activo e idéntica vía de administración.

En cada conjunto de referencia deberá existir, al menos, una presentación de medicamento genérico o biosimilar. No obstante, en caso de no existir una presentación de medicamento genérico o biosimilar, también se formará conjunto siempre que el medicamento o su ingrediente activo principal hubiese sido autorizado con una antelación mínima de diez años en España o en cualquier otro Estado miembro de la Unión Europea, y además exista un medicamento distinto del original y sus licencias.

Se constituirán conjuntos de referencia independientes en los siguientes supuestos: a) Presentaciones de medicamentos de ámbito hospitalario, entendiéndose por tales las presentaciones, en envase normal, de medicamentos calificados de uso hospitalario y de medicamentos que sin tener la calificación de uso hospitalario tienen establecidas reservas singulares en el ámbito del Sistema Nacional de Salud consistentes en limitar su dispensación a los pacientes no hospitalizados en los servicios de farmacia de los hospitales; b) Presentaciones de medicamentos en envase clínico; c) Presentaciones de medicamentos indicadas para tratamientos en pediatría.

La última noma que tiene por objeto establecer los conjuntos de referencia y los precios de referencia incluidos en los anteriores es la Orden SND/1121/2020, de 27 de noviembre, por la que se procede a la actualización en 2020 del sistema de precios de referencia de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud (37).

5.4.2. Agrupaciones homogéneas

El sistema de agrupaciones homogéneas de medicamentos permite la aplicación de los supuestos de dispensación y sustitución previstos en los artículos 87 y 89 del mencionado Real Decreto-Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

El sistema de agrupaciones homogéneas de medicamentos requiere la integración de las presentaciones de medicamentos, incluidas en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud que sean dispensables mediante receta u orden de dispensación oficiales en oficina de farmacia, en una agrupación homogénea siempre que reúnan los requisitos establecidos. Asimismo, determina el precio menor y precio más bajo de las presentaciones de medicamentos integradas en cada agrupación homogénea.

Corresponde a la persona titular de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad establecer, de oficio, las agrupaciones homogéneas de medicamentos y determinar las presentaciones de medicamentos que deben integrarse en cada una de ellas, así como fijar y revisar, de oficio, los precios menores y precios más bajos de cada agrupación homogénea.

En cada agrupación homogénea de medicamentos se integrarán las presentaciones de los medicamentos financiadas con el/los mismo/s principio/s activo/s en cuanto a dosis, contenido, forma farmacéutica o agrupación de forma farmacéutica, y vía de administración, que puedan ser objeto de intercambio en su dispensación.

Se diferenciarán las agrupaciones homogéneas de medicamentos integradas exclusivamente por un medicamento y sus licencias con el mismo precio industrial.

Se fijará un precio menor para cada agrupación homogénea de medicamentos que se corresponderá con el precio de la presentación de medicamento de precio más bajo en el momento de su formación, y será fijado automáticamente en el Nomenclátor oficial, esto es, el listado de medicamentos incluidos en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud del mes correspondiente.

El precio más bajo de cada agrupación homogénea de medicamentos se corresponderá con el precio de la presentación de medicamento de precio más bajo en el Nomenclátor oficial de la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud del mes correspondiente.

Los precios menores de las agrupaciones homogéneas de medicamentos serán revisados con carácter trimestral dentro del año natural. El nuevo precio menor revisado de cada agrupación homogénea se corresponderá con el precio de la presentación de



precio más bajo en el momento de cada actualización trimestral, y se fijará automáticamente en el Nomenclátor oficial correspondiente a los meses de enero, abril, julio y octubre.

5.4.3. Régimen de precios seleccionados

El sistema de precios seleccionados podrá aplicarse a medicamentos y productos sanitarios que, no estando financiados, se consideren de interés para la salud pública en los términos expresados en la Ley 33/2011, de 4 de octubre, General de Salud Pública.

A tales efectos, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad elaborará una propuesta motivada, de acuerdo con los criterios recogidos en este artículo, que contendrá el precio máximo seleccionado aplicable en cada caso.

Una vez autorizado por la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad publicará la decisión por Resolución de la unidad responsable de la prestación farmacéutica.

También podrá aplicarse a los medicamentos financiados, teniendo en cuenta: el consumo del conjunto; el impacto presupuestario; la existencia de, al menos, tres medicamentos en el conjunto; y, que no se produzca riesgo de desabastecimiento.

Valorados los criterios anteriores, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, a través de la unidad con responsabilidad en prestación farmacéutica, procederá a comunicar a los proveedores el inicio de un procedimiento de precio seleccionado, con comunicación del precio máximo de financiación que se propone para que manifiesten sus intenciones. Así pues, aquellos medicamentos y/o productos sanitarios que superen el precio máximo financiable quedarán excluidos de la financiación por el Sistema Nacional de Salud.

El precio seleccionado tendrá una vigencia de dos años durante los cuales no podrá ser modificado.

El sistema de precios seleccionados se actualizará, para los casos en los que no haya sido aplicado con anterioridad, con periodicidad anual, de forma simultánea a la actualización del sistema de precios de referencia.

La aplicación de este sistema supondrá la exclusión de la financiación pública de aquellas presentaciones que no resulten seleccionadas, por el tiempo de vigencia del precio seleccionado.

6. SOBRE EL COPAGO FARMACÉUTICO

Como se ha mencionado anteriormente, el sector público puede financiarse mediante ingresos al Estado de carácter tributario (como son los impuestos) o mediante una financiación directa. Esta última se encuentra basada en el principio del beneficio, cuyo objetivo es que se relacione el ingreso con el uso del servicio público

en el caso de los medicamentos, mediante el copago. Este mecanismo se introdujo en vigor en julio de 2012, a través del Real Decreto-Ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. El copago tiene dos objetivos principales: disminuir el gasto farmacéutico de las prestaciones del SNS y evitar el consumo de medicamentos sin necesidad.

El copago se introduce estableciendo un porcentaje del precio del medicamento a pagar en función de la renta del usuario para las prestaciones farmacéuticas ambulatorias. Estos porcentajes se regulan en el artículo 13 de la mencionada norma, que añade el artículo 94 bis, que modifica .

Se entiende por prestación farmacéutica ambulatoria la que se dispensa al paciente, a través de receta médica, en oficina o servicio de farmacia. La prestación farmacéutica ambulatoria estará sujeta a aportación del usuario y se efectuará en el momento de la dispensación del medicamento o producto sanitario. Esta aportación del usuario será proporcional al nivel de renta que se actualizará, como máximo, anualmente.

Con carácter general, el porcentaje de aportación del usuario seguirá el siguiente esquema:

- Un 60 % del PVP para los usuarios y sus beneficiarios cuya renta sea igual o superior a 100.000 euros consignada en la casilla de base liquidable general y del ahorro de la declaración del Impuesto sobre la Renta de las Personas Físicas.
- Un 50 % del PVP para las personas que ostenten la condición de asegurado activo y sus beneficiarios cuya renta sea igual o superior a 18.000 euros e inferior a 100.000 euros consignada en la casilla de base liquidable general y del ahorro de la declaración del Impuesto sobre la Renta de las Personas Físicas.
- Un 40 % del PVP para las personas que ostenten la condición de asegurado activo y sus beneficiarios y no se encuentren incluidos en los apartados a) o b) anteriores.
- Un 10 % del PVP para las personas que ostenten la condición de asegurado como pensionistas de la Seguridad Social y sus beneficiarios, con excepción de las personas incluidas en el apartado a).

Con el fin de garantizar la continuidad de los tratamientos de carácter crónico y asegurar un alto nivel de equidad a los pacientes pensionistas con tratamientos de larga duración, los porcentajes generales estarán sujetos a topes máximos de aportación en los siguientes supuestos:

- Un 10 % del PVP en los medicamentos pertenecientes a los grupos de aportación reducida, con una aportación máxima para el 2012, expresada en euros, resultante de la aplicación de la



actualización del IPC a la aportación máxima vigente. Dicha aportación máxima se actualizará, de forma automática, cada mes de enero de acuerdo con la evolución del IPC. La actualización se formalizará por resolución de la unidad responsable de farmacia del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

b) Para las personas que ostenten la condición de asegurado como pensionistas de la Seguridad Social y sus beneficiarios cuya renta sea inferior a 18.000 euros consignada en la casilla de base liquidable general y del ahorro de la declaración del Impuesto sobre la Renta de las Personas Físicas o que no estén incluidos en los siguientes apartados c) o d), hasta un límite máximo de aportación mensual de 8 euros.

c) Para las personas que ostenten la condición de asegurado como pensionistas de la Seguridad Social y sus beneficiarios cuya renta sea igual o superior a 18.000 euros e inferior a 100.000 euros consignada en la casilla de base liquidable general y del ahorro de la declaración del Impuesto sobre la Renta de las Personas Físicas, hasta un límite máximo de aportación mensual de 18 euros.

d) Para las personas que ostenten la condición de asegurado como pensionista de la Seguridad Social y sus beneficiarios cuya renta sea superior a 100.000 euros consignada en la casilla de base liquidable general y del ahorro de la declaración del Impuesto sobre la Renta de las Personas Físicas, hasta un límite máximo de aportación mensual de 60 euros.

El importe de las aportaciones que excedan de las cuantías mencionadas en el apartado anterior será objeto de reintegro por la comunidad autónoma correspondiente, con una periodicidad máxima semestral.

Asimismo, estarán exentos de aportación los usuarios y sus beneficiarios que pertenezcan a una de las siguientes categorías:

- a) Afectados de síndrome tóxico y personas con discapacidad en los supuestos contemplados en su normativa específica.
- b) Personas perceptoras de rentas de integración social.
- c) Personas perceptoras de pensiones no contributivas.
- d) Parados que han perdido el derecho a percibir el subsidio de desempleo en tanto subsista su situación.
- e) Personas con tratamientos derivados de accidente de trabajo y enfermedad profesional.

El nivel de aportación de los mutualistas y clases pasivas de la Mutualidad General de Funcionarios Civiles del Estado, del Instituto Social de las Fuerzas Armadas y la Mutualidad General Judicial será del 30 %.

7. PROCEDIMIENTO PARA LA SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS FINANCIADOS

Para la financiación pública de los medicamentos, se requiere la pertinente Resolución de la Dirección General de Cartera de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia (en adelante, DGCSNSF), del Ministerio con competencias en sanidad para la formalización de la inclusión de la citada presentación en la prestación farmacéutica del SNS. En otras palabras, la DGCSNSF adoptará una decisión acerca la financiación pública de cada medicamento y de sus indicaciones, que se dispense a través de receta oficial (22). Como bien afirma Vida, este requisito constituye «una de las manifestaciones más evidentes de la intensidad de la intervención pública sobre los medicamentos» (38) en tanto que no podrán ser comercializados legalmente sin que el Estado haya acordado una decisión sobre su adquisición, y añade que «se trata de una importante limitación tanto de la libertad de empresa como a la discrecionalidad de la Administración que solamente se explica por el derecho a la protección de la salud por el que deben velar los poderes públicos» (38).

Para la realización del estudio de financiación pública se han utilizado los denominados Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT), los cuáles han marcado un antes y un después en el posicionamiento corporativo de los medicamentos en el Sistema Nacional de Salud (SNS), fortaleciendo las tomas de decisión en la selección de los medicamentos y facilitando información rigurosa e imprescindible a todos los agentes del sistema sanitario.

Los IPT se crearon en el año 2013, cuando la Comisión Permanente de Farmacia (en adelante CPF) del SNS aprobó, el 21 de mayo de 2013, la propuesta de colaboración para la elaboración de los IPT. Este documento fue consensuado entre la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, y los representantes de las CCAA, siendo la gobernanza de los IPT en el SNS de la CPF. Dada la relevancia de los IPT para la política farmacéutica, sin perjuicio de las competencias de las CCAA, se ha realizado el diagnóstico de situación actual, con objeto de identificar los aspectos a mejorar para que satisfagan, completamente, las necesidades del SNS (39).

En ellos se valoran los criterios que se exigen para la financiación de un medicamento regulados en el artículo 92 Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, según el cuál, la inclusión de medicamentos en la financiación del Sistema Nacional de Salud se posibilita mediante la financiación selectiva y no indiscriminada teniendo en cuenta criterios generales, objetivos y publicados y, concretamente, los siguientes:



- a) Gravedad, duración y secuelas de las distintas patologías para las que resulten indicados.
- b) Necesidades específicas de ciertos colectivos.
- c) Valor terapéutico y social del medicamento y beneficio clínico incremental del mismo teniendo en cuenta su relación coste-efectividad.
- d) Racionalización del gasto público destinado a prestación farmacéutica e impacto presupuestario en el Sistema Nacional de Salud.
- e) Existencia de medicamentos u otras alternativas terapéuticas para las mismas afecciones a menor precio o inferior coste de tratamiento.
- f) Grado de innovación del medicamento.

Tras la evaluación de los criterios *ut supra* establecidos, la COIPM mediante la adopción de acuerdos se determina si el medicamento se incluye en la financiación del SNS. Los acuerdos se adoptarán por consenso. Cuando esto no sea posible, o bien cuando alguno de los miembros así lo requiera, se procederá a votación. Para que los acuerdos sean válidos, deberán ser adoptados por mayoría simple de los miembros presentes (40). Es preciso destacar que el estudio de la financiación pública de los medicamentos implica el análisis conjunto de los anteriores criterios. Así se ha afirmado en la STSJ de Madrid 387/2017, que acuerda que las decisiones de exclusión de medicamentos de la prestación farmacéutica no pueden justificarse exclusivamente por la similitud de los medicamentos objeto de estudio con respecto a otros medicamentos evaluados previamente por el Ministerio con competencias en sanidad (41).

El Gobierno revisará periódicamente y actualizará la relación de los medicamentos y productos sanitarios incluidos en la prestación farmacéutica del SNS de acuerdo con los siguientes criterios (22): a) el progreso de los criterios de uso racional; los avances científicos; la aparición de nuevos medicamentos con utilidad terapéutica superior; y, b) la aparición de efectos adversos que modifiquen el balance beneficio/riesgo y los criterios anteriores. De esta forma, las Autoridades sanitarias podrán acordar la exclusión, total o parcial, de la financiación pública de los medicamentos, así como la posibilidad de restringir los criterios de financiación de éstos (22).

La motivación de la exclusión de un medicamento en la prestación farmacéutica deberá responder a uno de los siguientes criterios, establecidos reglamentariamente (22): el establecimiento de precios seleccionados; la convivencia con un medicamento no sujeto a prescripción médica con la que comparte principio activo y dosis; la autorización del medicamento como publicitario; que el principio activo cuente con un perfil de seguridad y eficacia favorable y suficientemente documentado a través de una amplia experiencia

de uso a lo largo del tiempo; la otorgación de la calificación de medicamentos destinados al tratamiento de síntomas menores; y, la inclusión en las categorías de productos excluidos reglamentariamente de la financiación pública por su inclusión en el artículo 92.2 Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, como por ejemplo, cosméticos, dietéticos, aguas minerales, elixires, dentífricos y otros productos similares, medicamentos no utilizados para tratar una patología claramente determinada, medicamentos con un balance beneficio/riesgo desfavorable en las indicaciones terapéuticas autorizadas.

Asimismo, el párrafo 2.º del artículo 92.2 «*tampoco se financiarán los medicamentos (...) que, aun habiendo sido autorizados de acuerdo con la normativa vigente en su momento, no respondan a las necesidades terapéuticas actuales, entendiéndose por tal un balance beneficio/riesgo desfavorable en las enfermedades para las que estén indicados*».

Por último, es preciso destacar que, algunas CC.AA. han adoptado medidas adicionales de selección de los medicamentos que son financiados con cargos públicos en el territorio de su competencia. Por ejemplo, Comunidad Valenciana, Galicia, Islas Canarias, y Andalucía. Las subastas de medicamentos acontecidas en esta última son especial relevancia (42).

7.1. Concursos y subastas: procedimiento de subasta de medicamentos andaluz

El sistema de selección de medicamentos de la subasta de medicamentos se viene aplicando en Andalucía desde el año 2012, a partir de la entrada en vigor del Decreto-Ley 3/2011, por el que se aprueban medidas urgentes sobre prestación farmacéutica del Sistema Sanitario Público de Andalucía (43).

El Decreto-ley se dictó en base a los títulos competenciales previstos en el apartado 1 del artículo 55 del Estatuto de Autonomía para Andalucía, sobre la competencia exclusiva de la Comunidad Autónoma en materia de ordenación farmacéutica, sin perjuicio de lo establecido en el artículo 149.1.16.a de la Constitución; y en el apartado 2 del mismo, sobre la competencia compartida en materia de sanidad interior y, en especial, sobre ordenación, planificación, determinación, regulación y ejecución de los servicios y prestaciones sanitarias.

La finalidad del Decreto-Ley 3/2011, tal y como señala su exposición de motivos radicaba en la adopción de medidas que coadyuvasen en la consecución de los objetivos de reducción del déficit público, a los que la coyuntura económica obligaba, junto a la necesidad de "reforzar y profundizar sobre prescripción y dispensación de medicamentos por principio activo y de productos sanitarios por



denominación genérica, para mejorar el margen de eficiencia en la prestación farmacéutica de la Junta de Andalucía.

En virtud de dicho decreto, la Dirección Gerencia del SAS quedaba autorizada para realizar convocatorias públicas en las que podrían participar todos los laboratorios farmacéuticos interesados, para seleccionar, de entre los medicamentos comercializados que tuviesen un precio autorizado igual o inferior al precio menor correspondiente, establecido en el SNS y vigente en el momento de la convocatoria, aquel que debería ser dispensado, de manera obligatoria por las oficinas de farmacia cuando se les presentase una receta médica u orden de dispensación en las que el medicamento correspondiente se identificase exclusivamente por la denominación oficial de sus principios activos.

Se establece a través de este procedimiento una diferenciación con el resto de las CCAA, donde los medicamentos ofertados a los pacientes de las oficinas de farmacia, se deciden por parte de las mismas oficinas de farmacia, de entre todos los que permite la base de datos de medicamentos financiados por el Sistema Nacional de Salud, conforme al sistema de precios de referencia establecido por el Estado. Esto es que, mientras que en el resto de España, los pacientes tienen derecho a que se les dispense un medicamento de «marca comercial», en Andalucía, se opta por el llamado medicamento genérico. Esto ha generado diversos problemas, entre los que destacaremos el desabastecimiento de medicamentos seleccionados por el Sistema Andaluz de Salud, puesto que estos son de dispensación obligatoria. Diariamente las oficinas farmacias, sufren desabastecimientos, lo cual conlleva que deban ser sustituidos, por el farmacéutico bajo los criterios de desabastecimiento o urgente necesidad. En este caso la oficina se enfrenta al riesgo de que la parte, o el todo, del medicamento o producto sanitario, que debe abonar el SAS, en la facturación mensual, no sea abonado por la Administración. Pero ese no es el mayor de los inconvenientes para la oficina de farmacia, puesto que en múltiples ocasiones se expide el producto con la concienciación de que se está vendiendo a pérdidas. El mayor de los problemas es que en este caso el paciente se ve privado de un medicamento que forma parte de un tratamiento para su salud, lo cual puede conllevar incluso riesgo vital para este (44).

Un sector doctrinal se ha opuesto al empleo de este tipo sistema que tiene la finalidad de reducir el gasto público afecto a sanidad. Siguiendo a Gimeno Feliu «*falsear la competencia y obstaculizar la inversión privada en un sector estratégico, fomentando una indeseada deslocalización*». Para el mencionado autor puede «*pone[r] en riesgo la calidad asistencial al "excluir" de la opción terapéutica a ciertos medicamentos*» y, además, también «*puede romper el principio de equidad social al excluir del sistema medi-*

camentos que solo se podrán adquirir por centros privados o particulares que podrán pagar el precio libre que fije la empresa farmacéutica» (45). Este tipo de sistemas ha sido debatido por el Tribunal Constitucional en las Sentencias de 15 de diciembre de 2016, de 19 de enero de 2017, y de 2 de febrero de 2017 la constitucionalidad de este sistema. No obstante, en todas ellas se ha llegado a la conclusión de que no se vulnera la exclusividad de competencias del Estado que hemos analizado anteriormente en el presente trabajo (46).

8. MÁRGENES COMERCIALES DE LA DISTRIBUCIÓN Y OFICINAS DE FARMACIA EN LA DISPENSACIÓN

De acuerdo con el artículo 94, del TRLGURMPS, las cuantías económicas correspondientes a los conceptos de la distribución y dispensación de los medicamentos y de los productos sanitarios y, en su caso, de las deducciones aplicables a la facturación de los mismos al Sistema Nacional de Salud serán fijados por el Gobierno, previo acuerdo de la Comisión Delegada del Gobierno para Asuntos Económicos, de forma general o por grupos o sectores, tomando en consideración criterios de carácter técnico-económico y sanitario.

Corresponde igualmente al Consejo de Ministros, previo acuerdo de la Comisión Delegada del Gobierno para Asuntos Económicos, la revisión de las cuantías económicas correspondientes a la distribución y dispensación de los medicamentos y productos sanitarios.

Es por eso por lo que se revisan los márgenes correspondientes a los almacenes farmacéuticos y oficinas de farmacia, de modo que el Real Decreto 823/2008, de 16 de mayo, por el que se establecen los márgenes, deducciones y descuentos correspondientes a la distribución y dispensación de medicamentos de uso humano, y su modificación a través del Real Decreto-ley 4/2010, Real Decreto-ley 8/2010 y Real Decreto Legislativo 16/2012, de 20 de abril, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público (capítulo V), que establece la reducción del precio de los medicamentos genéricos así como los márgenes correspondientes a la distribución y a la dispensación de medicamentos.

8.1. Reducción del precio de los medicamentos genéricos

El precio industrial de los medicamentos genéricos de uso humano fabricados industrialmente financiados con fondos públicos por el Sistema Nacional de Salud, que estén incluidos en el sistema de precios de referencia, se reducirá según la diferencia porcentual existente entre el precio de referencia y el precio de venta al público correspondiente, impuestos incluidos, de acuerdo con la siguiente escala:



Tabla 1.

Diferencia porcentual entre el precio de referencia y el PVP IVA		
Desde	Hasta	Porcentaje de reducción
0	1	30
1.01	5	25
5.01	10	20
10.01	25	15
25.01	En adelante	0

Tabla 1. (47)

El precio industrial de los medicamentos genéricos de uso humano fabricados industrialmente financiados con fondos públicos por el Sistema Nacional de Salud, no incluidos en el sistema de precios de referencia, se reducirá en un 30 %, y el de aquellos otros que, existiendo el conjunto, no estuvieran incorporados al mismo, se reducirá según la diferencia porcentual existente entre el precio de referencia y el precio de venta al público correspondiente, impuestos incluidos, de acuerdo con la escala del apartado anterior.

8.2. Márgenes correspondientes a la distribución de medicamentos de uso humano fabricados industrialmente

El margen correspondiente a la distribución de medicamentos de uso humano fabricados industrialmente para las presentaciones de medicamentos cuyo precio de venta de laboratorio sea igual o inferior a 91,63 euros se fija en el 7,6 por ciento del precio de venta del distribuidor sin impuestos; para aquellos cuyo precio de venta de laboratorio sea superior a 91,63 euros se fija en 7,54 euros por envase. Por último, para aquellos de medicamentos de uso humano fabricados industrialmente acondicionados en envase clínico será del 5 por ciento del precio de venta del almacén sin impuestos.

Tabla 2.

Ventas totales a PVP IVA hasta (Euros)	Deducción (Euros)	Resto hasta (Euros)	Porcentaje aplicable
32.336.12	0	43.583.47	8
43.583.47	899.79	58.345.61	9.4
58.345.61	2.287.43	120.206.01	10.9
120.206.01	9.030.21	208.075.90	13.5
208.075.90	20.892.64	295.242.83	14.5
295.242.83	33.531.85	En adelante.	15

Tabla 2. (48)

8.3. Márgenes y deducciones correspondientes a la dispensación al público de medicamentos de uso humano fabricados industrialmente

El margen de las oficinas de farmacia por dispensación y venta al público de medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, para aquellos medicamentos cuyo precio industrial sea igual o inferior a 91,63 euros, se fija en el 27,9 % del precio de venta al público sin impuestos; para aquellos medicamentos cuyo precio industrial sea superior a 91,63 euros e igual o inferior a 200 euros, se fija en 38,37 euros por envase; para aquellos medicamentos cuyo precio industrial sea superior a 200 euros e igual o inferior a 500 euros se fija en 43,37 euros por envase; y, para aquellos medicamentos cuyo precio industrial sea superior a 500 euros se fija en 48,37 euros por envase.

En cuanto a las deducciones de las oficinas de farmacia, los márgenes de las oficinas de farmacia correspondientes a las recetas de medicamentos de uso humano fabricados industrialmente dispensados con cargo a fondos públicos se establecerán aplicando a la factura mensual de cada oficina de farmacia por dichas recetas la siguiente escala de deducciones:

9. MEDIDAS ADOPTADAS EN EL ÁMBITO ECONÓMICO QUE AFECTAN A LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA DE MEDICAMENTOS DURANTE LA CRISIS OCASIONADA POR EL NUEVO VIRUS SARS- COV-2.

El nuevo coronavirus SARS-CoV-2, notificado por primera vez en noviembre de 2019 en la población china de Wuhan, es el causante de la enfermedad infecciosa denominada COVID-19, cuyos síntomas más comunes, según la Organización Mundial de la Salud, son fiebre, cansancio y tos seca.

La rapidez de la diseminación de este virus ha generado una crisis de índole sanitaria a nivel mundial, y por tanto España no ha sido una excepción, de hecho, el 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud eleva la situación sanitaria a pandemia internacional.



El Gobierno de nuestro país, debido al elevado número de personas infectadas, a la alta tasa de infectabilidad, y al gran porcentaje de enfermos que requieren, en ciertos casos, cuidados sanitarios ha tenido que decretar el denominado estado de alarma mediante la promulgación del Real Decreto 463/2020, de 14 de marzo, por el que se declara el estado de alarma para la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19 (49).

El denominado «estado de alarma» se define como una situación excepcional prevista en el artículo 116 de la Constitución Española de 1978 (8). Ésta refiere la regulación del mismo a la Ley Orgánica 4/1981, de 1 de junio, de los estados de alarma, excepción y sitio, la que, en su artículo cuarto, apartado b), dispone que el Gobierno podrá declarar estado de alarma en el caso de crisis sanitarias (50). Posada de la Paz ha definido el contexto de crisis sanitaria «una situación que cumple tres características principales: punto de cambio o tendencia de una situación preestablecida; situación aguda (...); necesidad de actuación urgente» (51), tal y como es el caso de la pandemia generada por el virus SARS-CoV-2. Sobre las medidas adoptadas en el ámbito económico que afectan a la prestación farmacéutica y a los precios de los medicamentos se han orientado en dos sentidos.

Por una parte, el Real Decreto-ley 6/2020, de 10 de marzo, por el que se adoptan determinadas medidas urgentes en el ámbito económico y para la protección de la salud pública cuyo artículo 4 modificó la redacción del artículo 4 de la Ley Orgánica 3/1986, de 14 de abril, de Medidas Especiales en Materia de Salud Pública, para ampliar el ámbito de aplicación de las medidas que podrían ser adoptadas por las Administraciones Públicas competentes, de forma que (52):

«Cuando un medicamento, un producto sanitario o cualquier producto necesario para la protección de la salud se vea afectado por excepcionales dificultades de abastecimiento y para garantizar su mejor distribución, la Administración Sanitaria del Estado, temporalmente, podrá: a) Establecer el suministro centralizado por la Administración. b) Condicionar su prescripción a la identificación de grupos de riesgo, realización de pruebas analíticas y diagnósticas, cumplimiento de protocolos, envío a la autoridad sanitaria de información sobre el curso de los tratamientos o a otras particularidades semejantes.»

El legislador ha adoptado medidas en materia de regulación suministro y limitación prestación farmacéutica para determinados medicamentos anticipándose a la situación sobrevenida que pudiese acaecer ante la pandemia en la que se vio inmersa el país (53). Además, también se regularon los productos sanitarios, entre otros, las soluciones -o geles- hidroalcohólicos -así como sus materias primas-, determinados equipos de protección individual (mascarillas de protección FFP1, FFP2 y FFP3), productos sanitarios (guantes de nitrilo -con o sin polvo-), etc. (54).

Por otra parte, a través del artículo 7 del Real Decreto-ley 7/2020, de 12 de marzo, por el que se adoptan medidas urgentes para responder al impacto económico del COVID-19 (55), convalidado por Resolución de 25 de marzo de 2020, del Congreso de los Diputados (56), se modificó el artículo 94.3 Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, para ampliar las medidas indicadas en el párrafo anterior a todo producto que resulte esencial para la protección de la salud de los administrados. El párrafo 2.º de este artículo volvería a modificarse por la Disposición final tercera del Real Decreto-ley 21/2020, de 9 de junio, de medidas urgentes de prevención, contención y coordinación para hacer frente a la crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19, que establece que:

«el Gobierno podrá regular el mecanismo de fijación de los precios de los medicamentos y productos sanitarios no sujetos a prescripción médica, así como de otros productos necesarios para la protección de la salud poblacional que se dispensen en el territorio español, siguiendo un régimen general objetivo y transparente. Cuando exista una situación excepcional sanitaria, con el fin de proteger la salud pública, la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos podrá fijar el importe máximo de venta al público de los medicamentos y productos a que se refiere el párrafo anterior por el tiempo que dure dicha situación excepcional. El procedimiento para la fijación del importe máximo de venta al público será acordado en el seno de la citada Comisión»

Además, es preciso destacar que, durante esta crisis sanitaria para la financiación del SNS se ha recurrido a obtener los denominados «ingresos por donaciones al Estado» en este caso en concepto de la crisis sanitaria por el COVID-19 —medida que también han adoptado algunas Comunidades Autónomas—. Desde una perspectiva jurídica, este tipo de donaciones a la sanidad pública no se encuentran expresamente recogidas en ninguna de las alternativas de financiación del Sistema Nacional de Salud, pero apela al principio de solidaridad recogido en el artículo 2º de la Constitución Española y que debe entenderse como un principio rector que rige no solamente entre regiones, sino que es extensible al comportamiento de la ciudadanía en su conjunto. Este ingreso de naturaleza extraordinaria se encuentra expresamente afectado a la financiación de los gastos derivados de la crisis sanitaria por COVID-19, y se estima que durante los tres primeros meses de pandemia recaudó aproximadamente 17 millones de euros —lo que supone aproximadamente el 25% del gasto sanitario público anual del conjunto de las Comunidades Autónomas en nuestro país—, siendo el número de donaciones realizadas de 4.000 aproximadamente, tanto de empresas como de particulares (58).



10. BREVE REFERENCIA A LA SITUACIÓN DE LA INTERVENCIÓN ADMINISTRATIVA SOBRE LOS PRECIOS DE LOS MEDICAMENTOS EN LA UNIÓN EUROPEA

La Comisión Europea ha establecido una Estrategia Farmacéutica Europea para garantizar que los pacientes tengan acceso a medicamentos innovadores y asequibles. Esta estrategia tiene cuatro objetivos principales: garantizar el acceso de los pacientes a medicamentos asequibles y abordar necesidades médicas no satisfechas (por ejemplo, en los ámbitos de la resistencia a los antimicrobianos, el cáncer y las enfermedades raras); fomentar la competitividad, la innovación y la sostenibilidad de la industria farmacéutica de la UE y el desarrollo de medicamentos de alta calidad, seguros, eficaces y más ecológicos; mejorar los mecanismos de preparación y respuesta ante las crisis y abordar la seguridad del suministro; y, velar por una voz firme de la UE en el mundo promoviendo unos altos estándares de calidad, eficacia y seguridad.

En el entramado normativo de la Unión Europea que concierne al régimen económico de los medicamentos hay diferentes sistemas que a continuación se expondrán (59). Asimismo, se analizará el comercio paralelo intracomunitario por su especial relevancia en el abastecimiento y en el cual se ven claras diferencias en los precios de los medicamentos entre los diferentes Estados miembros.

10.1. Sistemas de fijación de precios de medicamentos y la prestación farmacéutica en la Unión Europea

De acuerdo con 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, la fijación de los precios de los medicamentos es competencia de los Estados miembros (60). Así pues, la Directiva 89/105/CEE, del Consejo de 21 de diciembre de 1988 relativa a la transparencia de las medidas que regulan la fijación de precios de los medicamentos para uso humano y su inclusión en el ámbito de los sistemas nacionales del seguro por enfermedad, determina las medidas de garantía y los procedimientos establecidos para dicha fijación de precios por cada Estado miembro. Por ello, a continuación, se analizarán sucintamente los modelos tanto de financiación como de copago farmacéutico en los distintos Estados miembros (61).

Por un lado, podemos diferenciar dos modelos de financiación de los medicamentos en Europa: el modelo Bismarck, aquel en el cuál el Estado garantiza las prestaciones sanitarias mediante cuotas obligatorias, es decir, basado principalmente en las contribuciones a la Seguridad social en función del volumen de ingresos; y, el modelo Beveridge, en el cuál la financiación de la sanidad pública procede de los presupuestos generales del Estado y es pres-

tada, asimismo, en condiciones de universalidad, equidad y gratuidad (62). Actualmente, componen el modelo Bismarck los países como Francia, Alemania, Austria, Bélgica, Luxemburgo y Holanda, mientras que se incluyen en el modelo Beveridge, los países como Suecia, Finlandia, Noruega, Dinamarca, Italia, España y Portugal (63).

Por otro lado, con respecto al «copago» se establece en todos los países miembros de la UE para los medicamentos usados en la atención ambulatoria (64). Existen diferentes modelos de copago. En primer lugar, en países como Austria, Irlanda, e Italia, poseen un copago fijo por receta o artículo. En segundo lugar, otros países como Alemania se establecen una «tasa de coseguro», siempre la misma para todos los medicamentos (v.gr. en Alemania la aportación se encuentra en un 10% con un mínimo de cinco euros y un máximo de diez euros por artículo). En tercer lugar, el «copago variable», este es el modelo más utilizando; se utiliza en países como Bélgica, España, Francia, Grecia y Portugal. Las diferentes tasas varían en función de los ingresos de paciente y si se encuentra en situación activo laboralmente o sea pensionista. En cuarto lugar, encontramos otros países en los cuáles, para la fijación de la aportación por copago, se ha realizado una mezcla de los modelos explicados anteriormente. Este es el caso de Francia, donde se establece un copago fijo de cincuenta céntimos por medicamento a lo cuál se le añade un copago variable en función de la situación de paciente. Por último, aquellos países en los cuales se paga el coste total del medicamento hasta llegar a un umbral (v.gr. Dinamarca, o Suecia).

Espín Balbino, afirma que, a pesar de que existen perspectivas de armonización de la fijación de precios, el principio de subsidiariedad sigue siendo el principio rector que permite que cada Estado miembro pueda fijar los precios puesto que, este se invoca para la protección de los intereses de los nacionales (65).

En este sentido, es preciso destacar que, uno de los problemas principales derivados de que cada uno de los Estados miembros establezca el precio de los medicamentos es, la venta de medicamentos por internet y la problemática resultante del comercio intracomunitario.

Así pues, es de especial relevancia citar la Sentencia del Tribunal de Justicia de la Unión Europea de 19 de octubre de 2016, Asunto C-148/15, Deutsche Parkinson Vereinigung eV (66), se cuestiona si ofrecer ventajas económicas en la venta de medicamentos vía online, infringe la normativa nacional que impone un precio uniforme y unos márgenes fijos a los medicamentos de prescripción dispensados en farmacias, normativa se aplica también a los medicamentos que las farmacias establecidas en otro Estado miembro de la Unión Europea envíen a consumidores finales residentes en Alemania cuando los compran por internet.



El Tribunal de Düsseldorf centró el debate en determinar si un régimen de precios fijos para medicamentos sujetos a prescripción médica constituye una medida de efecto equivalente a una restricción cuantitativa al comercio intracomunitario; y, en caso afirmativo, si dicha medida podía estar justificada por razones de protección de la salud y vida de las personas.

La posición del gobierno alemán afirma que el régimen de precios fijos es la única forma de garantizar un suministro uniforme de medicamentos a la población en toda Alemania, especialmente en las áreas rurales, el Tribunal de Düsseldorf solicitó la opinión del TJUE sobre qué debería exigirse para poder concluir que la medida estaría justificada.

El TJUE afirma que la normativa alemana no afecta de la misma manera a la venta de medicamentos nacionales y a la venta de medicamentos procedentes de otros Estados miembros, porque para las farmacias que operan vía internet la competencia en precio es mucho más importante que para las farmacias tradicionales. Por ello, las medidas que se adopten para proteger la salud, si suponen una restricción al comercio intracomunitario o comercio paralelo, sólo son aceptables si son adecuadas para conseguir su objetivo y si no van más allá de lo necesario para alcanzarlo.

Por un lado, en la sentencia se concluye que, la prueba de que concurren ambas circunstancias (adecuación y proporcionalidad) corresponde al Estado, y los tribunales sólo deben admitir las restricciones a la libre circulación si el Estado aporta datos precisos en los que sustente su posición. Al valorar la cuestión, los tribunales deberán actuar objetivamente, con ayuda de datos estadísticos, puntuales o por otros medios, y no deben permitir que el Estado se apoye en una simple alegación genérica relativa a la protección de la salud no será suficiente (67).

Por otro lado, el TJUE considera que estimular la competencia en precio no es per se contrario al objetivo de protección de la salud, porque según el TJUE la protección eficaz de la salud exige, en particular, que los medicamentos se vendan a precios razonables. Por ello, el régimen de precios fijos es una medida de efecto equivalente cuyo mantenimiento sólo podría justificarse si fuera necesaria para proteger la salud pública y en este caso, entiende que el régimen alemán de precios fijos no puede considerarse justificado por razones de protección de la salud pública (67).

10.2 Regulación del comercio paralelo. Especial referencia a la situación de España

La Unión Europea, con la finalidad de establecer un mercado farmacéutico único de productos, tiene como objetivo preservar la libre circulación de mercancías entre países a través de la introducción de competencia en el mercado de los medicamentos (68). En este sentido, un medicamento legalmente comercializado en un Estado miembro puede ser comercializado en otro Estado miembro

independientemente del titular de la autorización de comercialización (69). El importante desarrollo del que ha sido objeto esta práctica comercial en los últimos años, como consecuencia de las diferencias de precios de los medicamentos en los Estados miembros de la Unión Europea, hace necesaria su específica regulación mediante la presente norma. Por ello, se regula en el Real Decreto 1785/2000, de 27 de octubre, sobre la circulación intracomunitaria de medicamentos de uso humano establece que para comercializar un medicamento en otro países de la Unión Europea deberá solicitarse una autorización a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Esta autorización será necesaria, puesto que, en España los precios de los medicamentos se encuentran por debajo de la media de la Unión Europea (70).

En consecuencia, la actividad predominante son las «exportaciones paralelas», en las cuales medicamentos inicialmente destinados al mercado español son enviados a otros países de la Unión Europea, no existiendo para ello regulación específica, ni en la normativa nacional ni en la europea. Esta situación lleva a que las autoridades sanitarias españolas no dispongan de información alguna sobre estas operaciones de comercio paralelo que, en ocasiones, han provocado problemas de suministro de medicamentos, produciéndose, por ejemplo, en los casos en que no existe alternativa terapéutica, un problema de salud pública.

Por ello, para evitar la salida de España de medicamentos cuya falta de disponibilidad pueda causar un problema a los pacientes, se pone en marcha este sistema de notificación para los envíos de determinados medicamentos cuya falta puede ocasionar un problema asistencial, al no quedar cubiertas las necesidades de los pacientes españoles.

Estas notificaciones, que se deberán realizar para cada envío de los medicamentos incluidos en el listado publicado en la web de la AEMPS, se realizarán de forma telemática, de acuerdo con las instrucciones disponibles en la mencionada página web. Tras la recepción de las notificaciones por parte de la AEMPS se comprobará la disponibilidad de los medicamentos y en el caso de que se detecte que la exportación puede generar o agravar un problema de suministro se le comunicará al notificante en un plazo de 3 días hábiles contados desde la recepción de la notificación, para que no realice el envío.

Mediante este sistema se pretende conciliar los intereses legítimos de las empresas españolas que desarrollan actividades de comercio paralelo con la protección de la salud pública que desarrollan las autoridades sanitarias, de ahí la agilidad, en la respuesta a los notificantes, del sistema diseñado.

En definitiva, se trata de una nueva actuación de la AEMPS encaminada a reforzar las garantías de abastecimiento de medicamentos que constituyen un elemento básico para lograr una asistencia sanitaria de calidad (71).



11. RELEVANCIA DE LA INTERVENCIÓN ADMINISTRATIVA DE LOS PRECIOS DE LOS MEDICAMENTOS EN LA DISPENSACIÓN EN ESPAÑA

11.1. Problemas de desabastecimiento de medicamentos

La OCDE señala que el precio de venta en las farmacias españolas está un 16% por debajo de la media europea. Si en diciembre de 2009 el gasto medio por receta era de 13,39 euros, actualmente esto ha descendido a 10,81 euros, casi un 20% menos que hace 10 años. Desde Farmaindustria señalan factores decisivos como la eficacia y efectividad de los medicamentos actuales. El gasto farmacéutico por persona en nuestro país también ha disminuido debido a las medidas de contención del gasto instauradas tras la crisis, siendo un 25% más bajo que el de la media europea. En la otra cara de la moneda encontramos a los países con los fármacos más caros, entre los que están Alemania, Luxemburgo, Irlanda, Bélgica y Finlandia (72).

Por ello, es preciso destacar que, a pesar de que en España se encuentra regulado el comercio exterior de medicamentos y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios no autorizará una exportación que ponga en riesgo el abastecimiento de la población española. En el caso de las importaciones de medicamentos, los titulares de la autorización de comercialización prefieren vender sus medicamentos a Estados miembros donde van a recibir una cuantía económica mayor por el medicamento, que la que recibirán en España. Este hecho pone en riesgo el adecuado abastecimiento de medicamentos que se importan de otros países.

11.2. Errores en la dispensación de medicamentos

Al haber aumentado el consumo de medicamentos genéricos que, son aquellos cuyo precio se ajusta al precio de referencia financiado por el SNS. Es preciso mencionar que, los medicamentos genéricos son aquellos que presentan mayores problemas de identificación, puesto que, el acondicionamiento secundario con el que están diseñados es muy similares difiriendo entre ellos únicamente el nombre del principio activo, así como la dosis y la forma farmacéutica. Este problema se denomina «isoapariencia» y ha sido muy debatido por la jurisprudencia, puesto que puede provocar errores en la dispensación, así como en la medicación por el propio paciente (73).

11.3. Dificultades en el acceso a los medicamentos en determinadas zonas

En España, las oficinas de farmacia constituyen una garantía de acceso a los medicamentos, actualmente el 98,9% de la población gracias al sistema de guardias llevado a cabo por la red de oficinas de farmacia.

Desde «las bajadas de precios de los medicamentos», la disminución de los márgenes de ganancia en la dispensación, y las cuotas de deducción *ut supra* analizadas, la ganancia de las farmacias se ven disminuidas. Si bien es cierto que cuanto mayor sea el porcentaje de medicamentos u otros productos de venta libre se comercializados en la farmacia, menos afectada se verá la oficina de farmacia por las iniciativas sanitarias públicas».

A pesar de que en 2018 respecto a 2012, se ha incrementado el número global de oficinas de farmacia en un 2,9%, en zonas donde la población rural es más elevada con respecto al total de habitantes censados como son: Extremadura (50%), Castilla-La Mancha (45%), o Castilla y León (36%) (porcentajes de población rural en 2018) (74), las oficinas de farmacia han disminuido a nivel local en estas. Los datos indican que en Castilla y León se han cerrado dieciocho farmacias desde 2012, en Castilla-La Mancha se han cerrado doce, Extremadura cinco y, Cantabria y Asturias una (75).

Además, según los datos del Observatorio del Medicamento de FEFE del año 2015, existían en España 2.836 farmacias con una facturación inferior a 300.000 euros, pero tan solo 903 fueron declaradas como «Farmacias de Viabilidad Económica Comprometida». En este mismo estudio se concluye que estas farmacias obtienen un beneficio medio anual de 5.000 euros al año (76).

Así pues, al producirse cierres de oficinas de farmacia debido al régimen económico que rodea al medicamento, se pone en compromiso el acceso a los medicamentos por parte de la población.

12. CONCLUSIONES

Uno.- El derecho a la salud, incluye el derecho al medicamento, ya que se trata de un instrumento de la política sanitaria de los Estados. Así pues, el desarrollo reglamentario del derecho a la protección de la salud en España tiene un denominador común que es la intervención administrativa del medicamento en la esfera económica del medicamento: la financiación y la prestación farmacéutica de los mismos. Esta esfera económica que rodea al medicamento afecta directa o indirectamente en la protección del derecho constitucional recogido en el artículo 43 CE denominado «derecho a la salud».

Dos.- El Sistema Nacional de Salud (en adelante SNS) es el modelo sanitario implantado en España para la garantía de la protección de la salud. Este se caracteriza como universal, gratuito y financiado a través de los impuestos. Su política se orienta a la garantía de atención a todas las personas y persigue la superación de los desequilibrios territoriales y sociales. La «*cartera común suplementaria*», que incluye todas aquellas prestaciones cuya provisión se realiza mediante dispensación ambulatoria y están sujetas a aportación del usuario, es decir, la prestación farmacéutica».



Tres.- El acceso universal a los servicios sanitarios públicos se encuentra establecido como una prestación no contributiva en especie del Régimen de la Seguridad social. Además, para disminuir la carga económica que generan las prestaciones farmacéuticas al SNS así como reducir el consumo inadecuado de medicamentos se ha impuesto el copago.

Cuatro.- La CIMP es la encargada de fijar los precios de los medicamentos industriales en función del coste de investigación y desarrollo, del beneficio empresarial y de los costes de promoción y publicidad. Por otro lado, es el Ministerio de Sanidad el encargado de determinar los PVP al regular el PVL y los márgenes de distribución y dispensación. Los Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT) han facilitado la toma de decisiones sobre la inclusión o exclusión de medicamentos en el sistema de prestación farmacéutica español.

Cinco.- Existen tres regímenes de los precios industriales en la actualidad en España. Estos son: el sistema de precios de referencia, el sistema de precios seleccionados y el de agrupaciones homogéneas.

Seis.- Durante la crisis sanitaria por el nuevo coronavirus, el Estado ha regulado el abastecimiento y la dispensación de determinados productos, así como aumentado mediante donaciones el presupuesto de las prestaciones farmacéuticas. También se ha encargado de legislar la capacidad de este para regular los precios de medicamentos afectados en situaciones especiales como lo es la pandemia en la que nos encontramos inmersos.

Siete.- A pesar de que en España se encuentra regulado el comercio exterior de medicamentos, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios no autorizará una exportación que ponga en riesgo el abastecimiento de la población española. En el caso de las importaciones de medicamentos, los titulares de la autorización de comercialización prefieren vender sus medicamentos a Estados miembros donde van a recibir una cuantía económica mayor por el medicamento, que la que recibirán en España. Este hecho pone en riesgo el adecuado abastecimiento de medicamentos que se importan de otros países.

Ocho.- Los bajos precios de los medicamentos, así como los márgenes de dispensación y las deducciones en función del número de prescripciones médicas dispensadas, ponen en riesgo la viabilidad económica de algunas oficinas de farmacia, sobre todo de aquellas que se encuentren en un territorio menos urbano o rural.

Índice de locuciones latinas y abreviaturas utilizadas

CE: Constitución Española

CCAA: Comunidades Autónomas.

DOUE: Diario Oficial de la Unión Europea. PVL: Precio de venta laboratorio

PVP: Precio de venta al público

ITP: Informes de Posicionamiento Terapéutico

SNS: Sistema Nacional de Salud.

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.

13. REFERENCIAS

1. Sánchez-Caro J. y Abellán, F, La relación clínica farmacéutico-paciente, La relación clínica farmacéutico-paciente: cuestiones prácticas de Derecho sanitario y bioética, Comares, Granada, 2007. p. 51.
2. Bombillar Sáenz, F. M., "Intervención administrativa y régimen jurídico del medicamento en la Unión Europea", 2010, Universidad de Granada, Granada.
3. Tratado Constitutivo de la OMS, en vigor desde el 7 de abril de 1948. Disponible en: https://www.who.int/governance/eb/who_constitution_sp.pdf. Consultado el 9 de septiembre de 2021.
4. Carta Social Europea. (Boletín Oficial del Estado 153, de 26 de junio de 1980). Disponible en: <https://rm.coe.int/168047e013>. Consultado el 9 de septiembre de 2021
5. Carta de los Derechos Fundamentales de la Unión Europea. (DOCE C 364/1, de 18 de diciembre de 2000).
6. Aparicio Pérez M. A. Y Barceló i Serramalera, M. Manual de Derecho Constitucional, 2ª ed., Atelier, Madrid, 2016, p. 740.
7. European Court Of Human Rights. (2004). Grand Chamber Judgment In The Case Of Vo V. France. Número 350. 8.7.2004. 3p.
8. Constitución Española de 1978 (Boletín Oficial del Estado 311, de 27 de diciembre de 1978).
9. Bermejo Latre, J.L. "Sanidad y Administración sanitaria», en Bermejo Vera, J., Derecho Administrativo. Parte especial, Thomson-Civitas, Madrid 2009, p. 189.
10. Escribano Collado, P., El derecho a la salud, Cuadernos del Instituto García Oviedo. Universidad de Sevilla, 1976, pp. 44-45.
11. Pemán Gavín, J., Derecho a la salud y administración sanitaria (Bologna, Publicaciones del Real Colegio de España, 1989), pp. 79 y 80.
12. Loperena Rota, D., La protección de la salud y el medio ambiente adecuado para el desarrollo de la persona en la Constitución, en Estudios sobre la Constitución española. Libro homenaje al profesor Eduardo García de Enterría (Madrid, Civitas, 1991), ii, pp.1464-1465



13. Ministerio de Sanidad y Consumo. Sistema de Informa de Atención Primaria (SIAP). Sistema Nacional de Salud. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/siap/SIAP0405.pdf> Consultado el 14 de septiembre de 2021.
14. Ministerio de Sanidad y Consumo. Sistema de Informa de Atención Primaria (SIAP). Sistema Nacional de Salud. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/siap/SIAP0405.pdf>. Consultado el 13 de septiembre de 2021
15. Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad
16. Pérez Gálvez, J.F., "Salud, sanidad y farmacia en el nuevo Estatuto de Autonomía de Andalucía" Revista de Derecho de la Pontificia Universidad Católica de Valparaíso XXIX, n.29, 2007. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-68512007000100010 Consultado el 1 de octubre de 2021
17. Sentencia del Tribunal Constitucional 98/2004.
18. Ministerio de Sanidad y Consumo. Sistema de Informa de Atención Primaria (SIAP). Sistema Nacional de Salud. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/siap/SIAP0405.pdf> Consultado el 22 de septiembre de 2021.
19. Bloomberg Healthiest Country. Bloomberg Finance L.P., 2019, (disponible en <https://www.bloomberg.com>; última consulta 03/05/2020). En esta misma línea, el informe Informe Euro Health Consumer Index sitúa el SNS, como el 19th. Vid. "Euro Health Consumer Index". Health Consumer Powerhouse, 2018, (disponible en <https://healthpowerhouse.com/media/EHCI-2018/EHCI-2018-report.pdf>; última consulta 03/09/2021).
20. Ministerio de Sanidad y Consumo. Sistema de Informa de Atención Primaria (SIAP). Sistema Nacional de Salud. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/siap/SIAP0405.pdf> Consultado el 2 de octubre de 2021.
21. Basante Pol, R.; Del Castillo Rodríguez, C., "Financiación de medicamentos: los aspectos jurídicos", Anales Real Academia Nacional de Farmacia, vol. 79, n.º 2, 2013, pp. 293-307.
22. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. (Boletín Oficial del Estado núm. 177, de 25 de julio de 2015).
23. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. 2019. Informe anual del Sistema Nacional de Salud. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInf-SanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2019/Informe_SNS_2019.pdf Consultado el 8 de septiembre de 2021
24. Real Decreto Legislativo 8/2015, de 30 de octubre, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley General de la Seguridad Social. (Boletín Oficial del Estado núm. 261, de 31 de octubre de 2015).
25. Ley 58/2003, de 17 de diciembre, General Tributaria. (Boletín Oficial del Estado núm. 302, de 18/12/2003).
26. Benítez-Llamazares, N. 2020. «La financiación de la sanidad pública española. Especial referencia a la crisis sanitaria generada por COVID-19». E-Revista Internacional de la protección Social. Vol V. nº 2, pp. 356-372.
27. Real Decreto 271/1990, de 23 de febrero, sobre la reorganización de la intervención de precios de las especialidades farmacéuticas de uso humano. («Boletín Oficial del Estado» núm. 53, de 2 de marzo de 1990).
28. Rovira Forns, J., Gómez Pajuelo, P. y Del Llano Señarís, J. La regulación del precio de los medicamentos en base al valor. L. 2012. Madrid: Fundación Gaspar Casal.
29. Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del SNS y mejorar la calidad y seguridad sus prestaciones. (Boletín Oficial del Estado núm. 98, de 24 de abril 2012).
30. Instrucción de 13 de diciembre de 2002, de la Subsecretaría, por la que se coordinan los procedimientos administrativos relativos a la autorización y financiación con fondos públicos de las especialidades farmacéuticas. (Boletín Oficial del Estado núm. 304, de 20 de diciembre de 2002).
31. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. GESFARMA: Administración electrónica para la tramitación de procedimientos de financiación y fijación de precios de medicamentos por el SNS. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/gesfarma/pdf/Manual_de_usuario_Laboratorios_19032018.pdf Consultado el 21 de septiembre de 2021.
32. Resolución de 23 de noviembre de 2017, aprobada por la Comisión Mixta por las Relaciones con el Tribunal de Cuentas, en relación con el Informe de fiscalización de la actividad económica desarrollada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, en relación con el área farmacéutica, ejercicios 2014 y 2015. (Boletín Oficial del Estado, núm. 48, de 23 de febrero de 2018).
33. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Reglamento interno de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos (CIMP). Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/REGLAMENTO_CIMP_30_09_2019.pdf Consultado el 21 de septiembre de 2021
34. Esteve Sala, E. Estudio de la comercialización efectiva de medicamentos en España y la influencia de la regulación del Sistema de Precios de Referencia y otras disposiciones del ámbito farmacéutico. Tesis Doctoral. 2018. Universitat de Barcelona.
35. Real Decreto 177/2014, de 21 de marzo, por el que se regula el sistema de precios de referencia y de agrupaciones homogéneas de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud, y determinados sistemas de información en materia de financiación y precios de los



- medicamentos y productos sanitarios. (Boletín Oficial del Estado núm. 73, de 25 de marzo de 2014).
36. Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas. (Boletín Oficial del Estado núm. 236, de 02/10/2015).
 37. Orden SND/1121/2020, de 27 de noviembre, por la que se procede a la actualización en 2020 del sistema de precios de referencia de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud. (Boletín Oficial del Estado 312, de 28 de noviembre de 2020).
 38. Vida Fernández, J. "Financiación pública y fijación del precio de los medicamentos", cit., p. 963.
 39. Ministerio de Sanidad. Dirección general de Cartera común de servicios del SNS y Farmacia. Plan para la consolidación de los informes de posicionamiento terapéutico de los medicamentos en el Sistema Nacional de Salud. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/IPT/docs/20200708.Plan_de_accion_para_la_consolidacion_de_los_IPT.actCPF8Julio.pdf Consultado el 5 de septiembre de 2021
 40. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Reglamento interno de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos (CIMP). Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/REGLAMENTO_CIMP_30_09_2019.pdf. Consultado el 5 de septiembre de 2021.
 41. Briera Dalmau, C. "Consideraciones sobre la Sentencia 387/17 del Tribunal Superior de Justicia de Madrid que condena a la Administración a refinanciar un medicamento excluido de la prestación farmacéutica", Cuadernos de Derecho Farmacéutico, vol. 65, 2018, pp. 27-34.
 42. Lobato García-Miján, M. "Los precios de referencia autonómicos y la Sentencia del Tribunal Constitucional de 25 de mayo de 2004. Una victoria pírrica de las Comunidades Autónomas", Cuadernos de Derecho Farmacéutico, vol. 9, 2004, pp. 27-30.
 43. Decreto-Ley 3/2011, por el que se aprueban medidas urgentes sobre prestación farmacéutica del Sistema Sanitario Público de Andalucía (Boletín Oficial de la Junta de Andalucía nº 245 de 16/12/2011).
 44. Batlles Ibáñez. Las subastas públicas de medicamentos en Andalucía.
 45. Gimeno Fleui, J.M. "La compra pública de medicamentos: hacia el necesario equilibrio entre calidad de la prestación asistencial y sostenibilidad financiera del sistema", Revista Española de Derecho Administrativo, vol. 202, 2019.
 46. Dorrego de Carlos, A. "La selección competitiva de medicamentos dispensables en las oficinas de farmacia y la Sentencia 210/2016 del Tribunal Constitucional", cit., pp. 6-23.
 47. Real Decreto-ley 4/2010, de 26 de marzo, de racionalización del gasto farmacéutico con cargo al Sistema Nacional de Salud. (Boletín Oficial del Estado núm. 75, de 27/03/2010).
 48. Real Decreto 823/2008, de 16 de mayo, por el que se establecen los márgenes, deducciones y descuentos correspondientes a la distribución y dispensación de medicamentos de uso humano. Boletín Oficial del Estado» núm. 131, de 30 de mayo de 2008.
 49. Real Decreto 463/2020, de 14 de marzo, por el que se declara el estado de alarma para la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19. (BOE núm. 67, de 14 de marzo de 2020).
 50. Ley Orgánica 4/1981, de 1 de junio, de los estados de alarma, excepción y sitio. (BOE núm. 134, de 5 de junio de 1981).
 51. Posada De La Paz, M. Vid. Artículo ¿Cómo enfrentarse a una crisis en Salud Pública?, MEDIFAM, nº1, vol. 12, enero de 2002. Pág. 1.
 52. Real Decreto-ley 6/2020, de 10 de marzo, por el que se adoptan determinadas medidas urgentes en el ámbito económico y para la protección de la salud pública. (BOE 62, de 11 de marzo de 2020).
 53. Del Castillo Rodríguez, C y Enríquez Fernández, S. Nuevas condiciones de dispensación de medicamentos durante el estado de alarma declarado con motivo de la crisis sanitaria ocasionada por la enfermedad covid-19». Revista española de derecho administrativo. Nº 207, 2020, págs. 287-298.
 54. 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.
 55. del Real Decreto-ley 7/2020, de 12 de marzo, por el que se adoptan medidas urgentes para responder al impacto económico del COVID-19. (Boletín Oficial del Estado 65, de 13 de marzo de 2020; rect. Boletín Oficial del Estado 82 de 25 de marzo de 2020).
 56. Resolución de 25 de marzo de 2020, del Congreso de los Diputados. (BOE 88, de 30 de marzo de 2020).
 57. Real Decreto-ley 21/2020, de 9 de junio, de medidas urgentes de prevención, contención y coordinación para hacer frente a la crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19. (Boletín Oficial del Estado 163, de 10 de junio de 2020).
 58. Benítez-Llamazares, N. 2020. «La financiación de la sanidad pública española. Especial referencia a la crisis sanitaria generada por COVID-19». E-Revista Internacional de la protección Social. Vol V. nº 2, pp. 356-372.
 59. Comisión Europea. Medicamentos asequibles, accesibles y seguros para todos: la Comisión presenta una Estrategia Farmacéutica para Europa. https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/es/ip_20_2173 Consultado el 8 de septiembre de 2021.
 60. 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. (DOCE L 311/93, 28 de noviembre de 2001).



61. Directiva 89/105/CEE, del Consejo de 21 de diciembre de 1988 relativa a la transparencia de las medidas que regulan la fijación de precios de los medicamentos para uso humano y su inclusión en el ámbito de los sistemas nacionales del seguro por enfermedad. (DOCE L 40/8, de 11 de febrero de 1989).
62. López-Casasnovas, G. and Pifarré i Arolas, H. (2021), "The Spanish Health-care System", Baltagi, B.H. and Moscone, F. (Ed.) *The Sustainability of Health Care Systems in Europe (Contributions to Economic Analysis, Vol. 295)*, Emerald Publishing Limited, Bingley, pp. 189-207. <https://doi.org/10.1108/S0573-855520210000295016>
63. OECD. Health at a glance 2019: OECD indicators. Paris: OECD Publishing. doi: 10.1787/4dd50c09-en. Consultado el 15 de septiembre de 2021
64. Subdirección General de Información Sanitaria e Innovación del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, sobre documentos de organismos internacionales: Organización Mundial de la Salud y Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos. Disponible en: <https://www.mschs.gob.es/orgnizacion/orgInternacionales/relacionesUEyOOII/home.htm>. Consultado el 30 de septiembre de 2021
65. Espín Balbino, J. El sector farmacéutico y los medicamentos en la Unión Europea: una aproximación a los retos actuales, Escuela Andaluza de Salud Pública, Serie Monografías EASP nº 43, Granada, 2004, págs. 45-65.
66. Sentencia del Tribunal Superior de Justicia de la Unión Europea de 19 de octubre de 2016, Asunto C-148/15, Deutsche Parkinson Vereinigung eV.
67. Faus y Moliner, «La protección de la salud no justifica impedir descuentos en las ventas de medicamentos por internet». Disponible en: <http://www.pmfarma.es/derecho/431-la-proteccion-de-la-salud-no-justifica-impedir-descuentos-en-las-ventas-de-medicamentos-por-internet.html>. Consultado el 10 de septiembre de 2021.
68. Comisión Europea. Communication from the Commission, Brussels, 30 December 2003, COM (2003) 839 final. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-1/com_2003_839/com_2003_839_en.pdf. Consultado el 20 de septiembre de 2021.
69. Espín-Balbino, "La regulación económica de los medicamentos y el comercio paralelo en la Unión Europea", en F. Balaguer Callejón; E. Arana García (Coords.) Libro homenaje al profesor Rafael Barranco Vela, vol. 2, Thomson Reuters-Civitas, Cizur Menor, 2014, p. 190
70. Real Decreto 1785/2000, de 27 de octubre, sobre la circulación intracomunitaria de medicamentos de uso humano. (Boletín Oficial del Estado núm. 259, de 28 de octubre de 2000).
71. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Circular nº 2/2012. Notificación previa de envíos de medicamentos a otros Estados miembros. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notificacion-previa-de-envios-de-medicamentos-a-otros-estados-miembros/> Consultado el 6 de septiembre de 2021
72. Herrera, M. ¿Cuál es el precio de los medicamentos en España y resto de países europeos? Disponible en: https://www.65ymas.com/consejos/cual/precio-medicamentos-espana-resto-paises-europeos_2574_102.html. Consultado el 1 de octubre de 2021.
73. Farmaindustria. La marca como instrumento de creación de valor para la empresa. Las peculiaridades del medicamento. Farmaindustria: 2008. 184 p.
74. EFE. La población rural cae un 10% desde el año 2000. Disponible en: <https://www.efeagro.com/noticia/la-poblacion-rural-baja-10-desde-ano-2000/> Consultado el 16 de septiembre de 2021
75. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. Prestación farmacéutica en el SNS. Informe monográfico. Disponible en: https://www.mschs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInf-SanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2019/Informe_PrestacionFarmaceutica_2019.pdf. Consultado el 15 de septiembre de 2021.
76. FEFE. Observatorio del Medicamento de FEFE del año 2015. Disponible en: <http://fefe.com/wp-content/uploads/2015/07/observatorio-medicamento-2015-mayo.pdf> Consultado el 12 de septiembre de 2021.

Si desea citar nuestro artículo:

La intervención administrativa sobre los precios de los medicamentos industriales en España y su relevancia en la dispensación de los mismos en las oficinas de farmacia

Silvia Enriquez Fernández

An Real Acad Farm [Internet].

An. Real Acad. Farm. Vol. 88. nº 2 (2022) · pp 187-208

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2022.88.02.05>

LA FRONTERA CON LOS PRODUCTOS SANITARIOS EN EL ACTUAL MARCO LEGISLATIVO ESPAÑOL

THE BORDERLINE WITH MEDICAL DEVICES IN THE CURRENT SPANISH LEGAL FRAMEWORK

Pau Antich-Isern^{1,*} y Juan Aparicio-Blanco^{1,2,*}

¹Departamento de Farmacia Galénica y Tecnología Alimentaria, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, España

²Instituto Universitario de Farmacia Industrial, Universidad Complutense de Madrid, España

autores de correspondencia: pantich@ucm.es, juan.aparicio.blanco@ucm.es

INVESTIGACIÓN

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

RESUMEN

Los productos sanitarios abarcan un amplio rango de artículos imprescindibles en la asistencia sanitaria y cuidados de salud. En 2017 se aprobó un nuevo reglamento que los regula en la Unión Europea, y cuya entrada en vigor fue en 2021. En él se especifican su definición legal, su clasificación, sus procedimientos de evaluación de la conformidad, los requerimientos de las investigaciones clínicas que evalúan su seguridad y/o funcionamiento y su base de datos europea.

Pese a los intentos por sistematizar la definición legal de producto sanitario en el nuevo reglamento, la determinación de la situación reglamentaria de los artículos conocidos como 'productos frontera', para los que diferentes normativas podrían ser de aplicación (como en la frontera con los complementos alimenticios, los cosméticos, los productos de cuidado personal, los biocidas, los equipos de protección individual y los productos de consumo), no está exenta de dificultades. Debido a su relevancia terapéutica, esta revisión profundiza en la frontera entre los medicamentos y los productos sanitarios, y se diferencia de aquellas presentaciones en que medicamentos y productos sanitarios se usan de manera conjunta, sin constituir frontera.

Establecer unas definiciones actualizadas, fomentar la transparencia en el sector y prevenir los conflictos de interés, debe motivar a los agentes implicados a la revisión periódica de una normativa en un campo sometido a constante evolución y desarrollo tecnológico.

ABSTRACT

Medical devices cover a wide range of products essential for healthcare. In 2017 a new European regulation covering them was approved that fully applies from 2021 onwards. In it, their legal definition, classification, conformity assessment procedures, requirements for the clinical investigations that assess their safety and/or performance, and European database are specified.

Despite the efforts for systematizing the legal definition of medical device in the new regulation, the determination of the legal status of devices known as 'borderline products', for which different regulations may apply (like in the borderline with food supplements, cosmetics, personal care products, biocides, personal protective equipment and consumer products), is not without difficulties. On account of their therapeutic significance, this review delves into the borderline between medicinal products and medical devices, and differentiates them from presentations where medicinal products and medical devices are used in combination, without constituting a borderline.

Establishing updated definitions, promoting transparency in the sector and preventing conflicts of interest should motivate all stakeholders to the periodic review of the regulation in a field in continuous technological evolution and development.

Palabras Clave:

producto frontera
producto sanitario
reglamento (UE) n.º 2017/745
producto combinado
integrado
co-envasado
referenciado

Keywords:

borderline product
medical device
regulation (EU) No 2017/745
drug-device combination
integral
co-packaged
referred



1. INTRODUCCIÓN

Los productos sanitarios son, junto con los medicamentos, la herramienta terapéutica más importante en la asistencia sanitaria y cuidados de salud de la población. Abarcan un amplio rango de productos de características muy diversas tanto por sus especificaciones técnicas como por sus mecanismos de acción o sus fines. A pesar de que llevan a cabo sus funciones de formas muy variadas, comparten una serie de características que nos permiten englobarlos bajo una definición común, diferenciándolos de otros artículos como los medicamentos, los cosméticos, los complementos alimenticios o los biocidas. Se clasifican, a su vez, en función de su complejidad tecnológica, su fin y sus potenciales riesgos, lo que condiciona los procedimientos de evaluación de la conformidad en la Unión Europea.

A principios de los años 90, la Comunidad Económica Europea (CEE) aprobó sus primeras directivas relativas a la comercialización de productos sanitarios. Por un lado, la Directiva 90/385/CEE tenía como objetivo el acercamiento de las diferentes legislaciones de los Estados miembros, con el fin de tener un marco

normativo similar en lo referente a los productos sanitarios implantables activos (1). Por otro lado, la Directiva 93/42/CEE, tomaba de ejemplo la anterior y trataba de hacer lo propio con los productos sanitarios (2).

Estas directivas buscaban facilitar la comercialización de productos sanitarios en el mercado interior de la CEE y, para ello, seguían una estructura muy similar a las directivas relativas a los productos industriales. Sin embargo, y debido a las particularidades de estos productos, como su uso sobre las personas o sus fines médicos, la CEE no sólo pretendía lograr una aproximación de las diferentes normativas de los Estados miembros, sino que además establecía una serie de requerimientos técnicos que perseguían garantizar la seguridad del paciente y minimizar los riesgos asociados a los productos sanitarios.

Así, estas normativas tenían rango de directivas (actos legislativos en los que se establecían los objetivos que todos los Estados miembros debían cumplir), y precisaban de su transposición al ordenamiento jurídico nacional. En España, la Directiva 90/385/CEE, relativa a los productos sanitarios implantables activos, se transpuso mediante el Real Decreto 634/1993, derogado posteriormente a

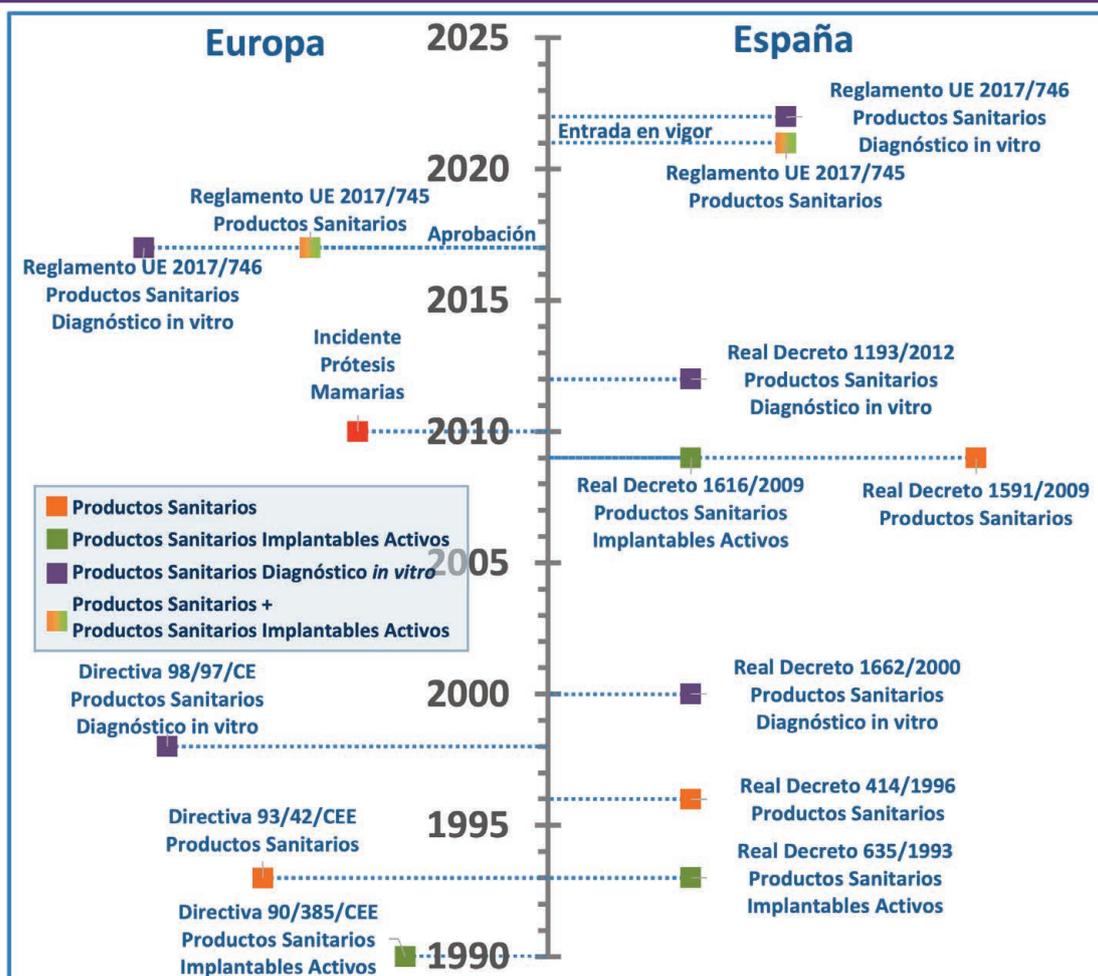


Figura 1. Línea temporal de las normativas europeas sobre productos sanitarios (izquierda) y sus transposiciones al marco jurídico español -cuando procede- (derecha).



través del Real Decreto 1616/2009 (3, 4); y la Directiva 93/42/CEE, relativa a los productos sanitarios, se transpuso mediante el Real Decreto 414/1996, derogado posteriormente a través del Real Decreto 1591/2009 (5, 6), pasando así a contemplar los objetivos comunes europeos dentro de su propio marco legislativo. (Figura 1)

En 2010, a través del Sistema de Vigilancia de Productos Sanitarios, las autoridades francesas informaron al resto de Estados miembros de un aumento en las notificaciones de incidentes de ruptura y complicaciones de los implantes mamarios de silicona de un determinado fabricante (7). El incidente se debió a que los implantes mamarios estaban siendo fabricados con un gel de silicona diferente al que había sido aprobado por el organismo notificado correspondiente (8, 9), y se procedió a la suspensión de la puesta en el mercado, distribución, exportación y utilización de las prótesis comercializadas por dicha empresa (10). Este incidente evidenció la necesidad de reforzar significativamente diversos elementos del enfoque normativo entonces vigente, a fin de, por un lado, promover unas normas elevadas de calidad y seguridad que garantizaran un alto nivel de protección de la salud de los pacientes y, por otro lado, garantizar el buen funcionamiento del mercado interior de la Unión Europea.

Dado que estos objetivos no pueden alcanzarse de manera suficiente por los Estados miembros, sino que, debido a su amplitud y sus efectos, pueden lograrse mejor a escala de la Unión, esto supuso el germen para la aprobación del nuevo Reglamento (UE) n.º 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de

2017, sobre los productos sanitarios, por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE, el Reglamento (CE) n.º 178/2002 y el Reglamento (CE) n.º 1223/2009 y por el que se derogan las directivas 90/385/CEE y 93/42/CEE del Consejo (11), y cuya entrada en vigor estaba planeada para mayo 2020. Sin embargo, la crisis sanitaria ocasionada por la pandemia de SARS-CoV-2 ha supuesto un incremento sin precedentes en la demanda de recursos sanitarios como guantes, mascarillas, geles hidroalcohólicos o respiradores, entre otros (12-14). Por ello, y para prevenir una situación de desabastecimiento y/o una incorrecta implementación del nuevo reglamento en estas circunstancias extraordinarias, el Parlamento Europeo y el Consejo aprobaron una extensión de un año del periodo transitorio, posponiendo la entrada en vigor del reglamento al 26 de mayo de 2021 (15). A diferencia de las directivas hasta ahora vigentes, en tanto que reglamento, la nueva normativa es de aplicación directa sin transposición previa al ordenamiento jurídico de los Estados miembros. Asimismo, este reglamento aún por primera vez en un único acto legislativo todos los productos sanitarios distintos de los productos para diagnóstico *in vitro* (cubiertos por el nuevo Reglamento (UE) n.º 2017/746, de aplicación a partir del 26 de mayo de 2022 (15, 16)).

Por otro lado, si bien su definición sigue sin aparecer recogida de forma explícita en el nuevo reglamento, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) reconoce la existencia de los denominados 'productos frontera', que constituyen "productos complejos para los que existe incertidumbre sobre qué

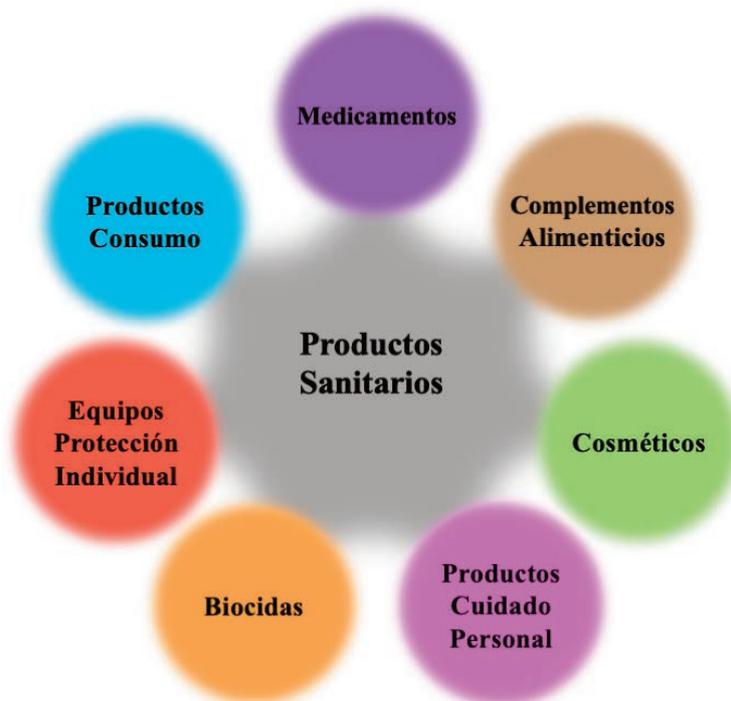


Figura 2. Potenciales fronteras con los productos sanitarios.



marco legislativo se les aplica" (17). Así, las principales fronteras de productos sanitarios podrán establecerse con: los medicamentos para uso humano (Directiva 2001/83/CE (18)), los complementos alimenticios (Directiva 2002/46/CE (19)), los productos cosméticos (Reglamento (CE) n.º. 1223/2009 (20)), los productos de cuidado personal (Real Decreto 1599/1997 (21)), los biocidas (Reglamento (UE) n.º. 528/2012 (22)), los equipos de protección individual (Reglamento (UE) n.º. 2016/425 (23)) y los productos de consumo (Directiva 2001/95/CE (24)). (Figura 2)

Por todo ello, el presente trabajo tiene por objeto analizar la situación reglamentaria de los productos frontera en el actual marco legislativo español. En particular, se analizan las novedades más relevantes del nuevo Reglamento (UE) n.º. 2017/745 y se esclarece su ámbito de aplicación con relación a diversos potenciales productos frontera. Además, debido a su relevancia terapéutica, se profundiza en la frontera entre los medicamentos y los productos sanitarios, y se diferencia de aquellas presentaciones en que se usan de manera conjunta, sin constituir una frontera.

2. ANÁLISIS DEL REGLAMENTO (UE) N.º. 2017/745 SOBRE LOS PRODUCTOS SANITARIOS

El Reglamento (UE) n.º. 2017/745 sobre los productos sanitarios es una extensa norma que abarca todos los ámbitos relacionados con este tipo de artículos. Se resaltan en este apartado algunos de sus principales epígrafes, concretamente: su definición, su clasificación, sus procedimientos de evaluación de la conformidad, los requerimientos de las investigaciones clínicas que evalúan su seguridad y/o funcionamiento y su base de datos europea.

2.1. Definición de producto sanitario

Según su artículo 2, a efectos del nuevo Reglamento (UE) n.º. 2017/745, se entiende por producto sanitario "todo instrumento, dispositivo, equipo, programa informático, implante, reactivo, material u otro artículo destinado por el fabricante a ser utilizado en personas, por separado o en combinación, con alguno de los siguientes fines médicos específicos:

- diagnóstico, prevención, seguimiento, predicción, pronóstico, tratamiento o alivio de una enfermedad,
- diagnóstico, seguimiento, tratamiento o alivio de una lesión o de una discapacidad,
- investigación, sustitución o modificación de la anatomía o de un proceso o estado fisiológico o patológico,
- obtención de información mediante el examen *in vitro* de muestras procedentes del cuerpo humano, incluyendo donaciones de órganos, sangre y tejidos.

Y que no ejerce su acción principal prevista en el interior o en la superficie del cuerpo humano por mecanismos farmaco-

lógicos, inmunológicos ni metabólicos, pero a cuya función puedan contribuir tales mecanismos.

Los siguientes productos también se considerarán productos sanitarios:

- los productos de control o apoyo a la concepción,
- los productos destinados específicamente a la limpieza, desinfección o esterilización de los productos sanitarios, los accesorios de productos sanitarios y los productos sin finalidad médica pero basados en una tecnología similar a productos análogos con finalidad médica (recogidos estos últimos en el anexo XVI del citado reglamento)" (11).

Así, podemos dividir la definición de producto sanitario en tres partes:

La primera parte describe la naturaleza de los productos sanitarios. Sin embargo, en su intención de abarcar lo máximo posible y no dejar ningún tipo de producto fuera de la definición, utiliza un término inespecífico como es el de "materiales", en el que tienen cabida las sustancias y mezclas químicas, sea cual sea su estado físico. Esto hace que la naturaleza del producto no sea relevante en la delimitación de la frontera, por ejemplo, con la definición legal de medicamento, que incluye "sustancias o combinación de sustancias". Además, el párrafo incluye en su definición que estos productos deben estar "destinados por el fabricante a ser utilizado en personas" con lo que, esta parte solamente concreta que aquellos que sean exclusivamente para uso veterinario quedarán excluidos de la norma.

La segunda parte incluye una lista de fines médicos específicos que puede tener un producto sanitario.

- El primer guion hace referencia a todas aquellas finalidades relacionadas con la enfermedad. De nuevo, estas finalidades se solapan con aquellas propias de los medicamentos y, por tanto, vuelve a constituir una frontera producto sanitario-medicamento.
- El segundo guion hace referencia a las lesiones o discapacidades. Si bien la definición de medicamento no contempla este objetivo, sí pueden constituir una frontera con otro tipo de artículos denominados 'ayudas técnicas'. Estas ayudas técnicas, cuyo fin es la integración social de las personas con alguna discapacidad, están constituidas por elementos como las rampas de acceso o los elementos sonoros de los semáforos y, en cierto modo, también tratan de compensar una lesión o discapacidad.
- El tercer guion incluye aquellos productos que pretenden sustituir o modificar la anatomía y, por tanto, pueden no tener una finalidad puramente sanitaria, sino estética. Esto hace que las prótesis mamarias se consideren productos sanitarios y que, en otro tipo de artículos con finalidad estética, el fin que le haya atribuido el fabricante sea clave en la determinación de si se trata de un producto sanitario o no.



- El cuarto guion incluye los productos de examen *in vitro*. El nuevo reglamento incluye este guion para enfatizar que los productos sanitarios de diagnóstico *in vitro* son un tipo de productos sanitarios, y deben formar parte de la definición. Sin embargo, siempre ha existido una separación normativa entre los productos sanitarios y los productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*, que se mantiene con el nuevo Reglamento (UE) n.º. 2017/746 sobre productos sanitarios para diagnóstico *in vitro* (16).

- Los siguientes dos guiones hacen referencia a los productos de control o apoyo a la concepción (finalidad que también comparten muchos medicamentos, así como técnicas de reproducción asistida), y los destinados a la limpieza de los productos sanitarios.

La tercera parte especifica que la acción principal de los productos sanitarios no debe llevarse a cabo por mecanismos "farmacológicos, inmunológicos ni metabólicos". Por tanto, la diferencia entre los medicamentos y los productos sanitarios y, por tanto, la legislación de aplicación a un determinado artículo se establecerá, fundamentalmente, en función de su mecanismo de acción y de cómo logra su fin médico previsto por el fabricante. Cabe destacar que la norma contempla la posibilidad de que a la acción principal llevada a cabo por el producto sanitario puedan contribuir de forma auxiliar mecanismos farmacológicos, inmunológicos o metabólicos.

2.2. Clasificación de productos sanitarios

Los productos sanitarios se clasifican atendiendo a las Reglas de clasificación del capítulo III del anexo VIII del Reglamento (UE) n.º. 2017/745. En ellas, se determina el riesgo del producto al valorar el tiempo de contacto (uso pasajero, a corto plazo o prolongado), el grado de invasividad (no invasivo, invasivo por orificio corporal, invasivo quirúrgico o implantable), la fuente de energía de la que depende su funcionamiento (activo o no activo) y la parte del cuerpo con la que se establece el contacto. En función de estos criterios, todos los productos sanitarios pertenecen a una de las cuatro clases: Clase I, Clase IIa, Clase IIb o Clase III, ordenadas de menor a mayor riesgo.

Si bien el nuevo reglamento no ha cambiado el principio de clasificación de los productos sanitarios en función del riesgo, la incorporación de cuatro nuevas reglas a las dieciocho ya existentes en la anterior directiva ha provocado el movimiento de algunos productos a una clase de mayor riesgo (25). Dado que la clasificación de un producto en una clase de mayor riesgo implica una evaluación de la conformidad más exhaustiva, esto puede repercutir de forma positiva en el paciente, ya que recibirá un producto de mayor calidad. Sin embargo, también puede motivar al fabricante a interrumpir la comercialización de un producto en la Unión Europea, debido a los mayores requerimientos administrativos y técnicos que ello supone, repercutiendo negativamente en el paciente.

2.3. Evaluación de la conformidad, Declaración UE de conformidad y Marcado CE de conformidad

Los fabricantes de productos sanitarios deberán realizar el correspondiente procedimiento de evaluación de la conformidad, donde se demuestre si un producto satisface los requisitos del Reglamento (UE) n.º. 2017/745. Para productos sanitarios que se consideran de bajo riesgo, como los de clase I no estériles, sin función de medición y/o instrumentos quirúrgicos no reutilizables, debe llevarse a cabo bajo exclusiva responsabilidad de los fabricantes, mientras que para el resto de las clases será necesaria la intervención de un organismo notificado. Los organismos notificados, designados por las distintas autoridades sanitarias de los Estados miembros, son los encargados de llevar a cabo los procedimientos de evaluación de la conformidad y, en función del riesgo del producto, esta evaluación puede basarse en: un análisis del sistema de gestión de la calidad y de la documentación técnica (Anexo IX del Reglamento (UE) n.º. 2017/745), un examen de tipo (Anexo X del Reglamento (UE) n.º. 2017/745) y/o una verificación de la conformidad del producto (Anexo XI del Reglamento (UE) n.º. 2017/745) (por un aseguramiento de la calidad de la producción (Anexo XI, parte A del Reglamento (UE) n.º. 2017/745) y/o por una verificación de los productos (Anexo XI, parte B del Reglamento (UE) n.º. 2017/745)) (26).

Posteriormente, el fabricante de un producto sanitario asumirá su responsabilidad en el cumplimiento de los requisitos especificados en toda la legislación aplicable al producto, y lo hará constar en una declaración UE de conformidad, que actualizará continuamente.

Finalmente, antes de su introducción al mercado, el fabricante deberá certificar con un marcado CE de conformidad el cumplimiento de los requisitos comunitarios aplicables (27). En aquellos productos que, por su clasificación, requieran de la intervención de un organismo notificado, el marcado CE irá seguido de un código de cuatro dígitos que identifique a este último.

2.4. Evaluación Clínica e Investigaciones Clínicas

Una importante novedad en el Reglamento (UE) n.º. 2017/745 es el capítulo VI, relativo a la Evaluación Clínica e Investigaciones Clínicas. En él, se fijan unas normas elevadas de calidad y seguridad, para garantizar, no solo que los datos generados en investigaciones clínicas sean fiables y sólidos, sino que además se proteja la seguridad de los participantes. Mediante esta incorporación a la normativa, los fabricantes están obligados a especificar y justificar el nivel de las pruebas clínicas necesario para demostrar la conformidad con los requisitos de seguridad y funcionamiento del producto sanitario a evaluar.

Por ello, a fin de demostrar su seguridad y funcionamiento, todo fabricante de productos sanitarios implantables o de



clase III está ahora bajo la obligación de realizar investigaciones clínicas. Además, en el caso de los productos sanitarios implantables de clase III se debe llevar a cabo un 'procedimiento de escrutinio', mediante el que un panel de expertos independiente del fabricante, del organismo notificado y de las autoridades sanitarias da su opinión sobre las conclusiones del organismo notificado en relación a la evidencia clínica (28).

Sin embargo, cabe destacar que, si el fabricante de un determinado producto demuestra que ya existe un producto equivalente comercializado, aunque no pertenezca al mismo fabricante, y que éste ya ha llevado a cabo la evaluación clínica, el fabricante del segundo producto podrá no realizar la evaluación clínica, valiéndose de los resultados obtenidos por el primero. Por otro lado, en lo relativo a la seguridad de los participantes, se especifican las características del consentimiento informado y se detallan las particularidades de las investigaciones clínicas en grupos vulnerables.

Además, la normativa introduce la creación de un sistema electrónico de investigaciones clínicas con el fin de mantener un registro de los estudios realizados, sus resultados y evitar la duplicación innecesaria de investigaciones clínicas.

2.5. Base de Datos Europea sobre Productos Sanitarios (Eudamed) y Transparencia

El nuevo reglamento contempla, en los artículos 33 y 34, la gestión de una *Base de Datos Europea sobre Productos Sanitarios* (Eudamed). Esta base de datos tiene, fundamentalmente, dos objetivos: por un lado, permitir la identificación única de los productos, facilitando así su trazabilidad y, por otro, garantizar el acceso a la información relativa a los productos sanitarios.

El primer objetivo se logra mediante la creación de un sistema de Identificación Única de Productos (UDI, por sus siglas en inglés) que será internacional y permitirá la identificación de cualquier producto sanitario comercializado en el mercado interior de la Unión Europea.

El segundo objetivo pretende garantizar uno de los valores clave de la Unión Europea como es la transparencia (29). Su finalidad es facilitar el intercambio de información entre los Estados miembros, reforzando así la colaboración y otorgando las herramientas necesarias para un correcto funcionamiento del mercado interior. Este acceso a la información, no solo de los productos sanitarios, sino de las investigaciones clínicas que los avalan, debe ser posible, no solo por los organismos notificados, los agentes económicos o los promotores, sino por el público en general, y deberá presentarse "en un formato de uso fácil y en el que resulte sencillo realizar búsquedas".

En este sentido, el preludio al nuevo Reglamento introduce la voluntad de que la transparencia y un acceso adecuado a la información permitan a los pacientes y profesionales de la salud una toma de decisiones más objetiva. Además, estas ideas de transparencia y libertad de información son principios fundamentales de la Unión, y se encuentran expresados en la Carta de los Derechos Fundamentales de la Unión Europea, que en su artículo 42 garantiza el derecho al acceso a documentos en posesión de la Unión (30). Sin embargo, el Reglamento (UE) n.º 2017/745 limita la transparencia al definir la necesidad de confidencialidad, especialmente en los artículos 12, 73, 92 y 109, y en el anexo VII, en las partes 1, 2 y 4.

De hecho, en Estados Unidos, el acceso público a los documentos de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) reveló en 2009 que solo el 31% de las 78 aprobaciones pre-comercialización de nuevos dispositivos cardiovasculares estaban respaldadas por evidencia científica en más de un ensayo aleatorizado controlado (29, 31, 32). En contraposición, en la Unión Europea todavía no es posible realizar estimaciones similares, dado que la base de datos Eudamed, cuyo desarrollo e implementación son calificados de "alta prioridad" por la Comisión Europea, solo tiene la mitad de los seis módulos que la compondrán operativos (disponibles a junio de 2022: *Actors registration, UDI/Devices registration y Notified Bodies and Certificates*; pendientes a junio de 2022: *Clinical Investigations and performance studies, Vigilance and post-market surveillance y Market Surveillance*) (33). En consecuencia, muchos productos sanitarios comercializados en la Unión, con plena autorización y certificación, no tienen sus datos de seguridad, eficacia o ensayos clínicos publicados.

Además, "solo el 13% de los 13327 ensayos clínicos registrados en ClinicalTrials.gov y completados entre 2008 y 2012 (el 79% de ellos sobre medicamentos y el 11% sobre productos sanitarios) comunicaron sus resultados en los 12 meses tras su finalización" y "solo el 49% de 177 estudios sobre nuevos dispositivos cardiovasculares ha sido publicado hasta 7 años tras su finalización" (29, 34). Esto choca con las recomendaciones de la Asociación Médica Mundial que, en su Declaración de Helsinki, publicada por primera vez en 1964 (y revisada por séptima vez en 2013), expresa en sus párrafos 35 y 36 la necesidad de que todo estudio con seres humanos deba ser inscrito en una base de datos disponible al público y de que todos los resultados, incluidos los negativos o no concluyentes, sean publicados (35). La Organización Mundial de la Salud coincide en este sentido y describe el registro de todos los ensayos de intervención como una "responsabilidad científica, ética y moral" (36).



En materia de medicamentos, tres juicios del Tribunal General de la Unión Europea, en relación al acceso a los datos de la autorización de comercialización, confirmaron que la política de la EMA de divulgación en virtud del interés público está respaldada por las normas de transparencia de la Unión, y que esta siempre prevalece sobre cualquier argumento en favor de la confidencialidad (29, 37). Por tanto, aunque la confidencialidad es entendible durante el desarrollo de un producto, esta carece de sentido una vez este ha sido aprobado y fijado con un marcado CE, dado que resultados clínicamente relevantes en la evaluación de un producto sanitario rara vez coinciden con datos comercialmente sensibles (29).

3. PRODUCTOS FRONTERA

Si bien los productos frontera no cuentan con una definición legal recogida en ninguna normativa europea, la EMA los define como “productos complejos para los que existe incertidumbre sobre qué marco legislativo se les aplica” (17). El *Working Group on Borderline and Classification*, presidido por la Comisión Europea y formado por representantes de todos los Estados miembros y partes interesadas de la industria, es un grupo de trabajo que se reúne regularmente con el fin de intercambiar opiniones y, si es posible, alcanzar un consenso en cuanto a la situación reglamentaria de diversos artículos, con el objetivo último de asegurar un enfoque uniforme (38, 39). Este grupo ha elaborado un manual que, si bien no es vinculante, permite la consulta de diversos ejemplos que han ido surgiendo y cómo han sido abordados, y se actualiza periódicamente (39).

Por otro lado, dadas las particularidades de este tipo de artículos, y para garantizar unas decisiones coherentes al respecto en todos los Estados miembros, la Comisión Europea podrá consultar al Grupo de Coordinación de Productos Sanitarios (MDCG, por sus siglas en inglés), cuya creación se impulsa por el artículo 103 del propio Reglamento (UE) n.º. 2017/745, así como a la EMA, a la Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas y a la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria, según proceda.

La frontera adquiere especial relevancia a la hora de certificar un determinado producto para su salida al mercado, dado que el lado de la frontera en el que un producto se establezca determinará la regulación de aplicación. A continuación, se analizan las fronteras de los productos sanitarios con los complementos alimenticios, los cosméticos, los productos de cuidado personal, los biocidas, los equipos de protección individual y los productos de consumo. El análisis de la frontera entre productos sanitarios y medicamentos se posterga al siguiente apartado por su especial relevancia. (Ver apartado 4)

3.1. Frontera con Complementos alimenticios

Los complementos alimenticios se definen en la Directiva 2002/46/CE como “los productos alimenticios cuyo fin sea complementar la dieta normal y consistentes en fuentes concentradas de nutrientes o de otras sustancias que tengan un efecto nutricional o fisiológico, en forma simple o combinada, comercializados en forma dosificada, es decir cápsulas, pastillas, tabletas, píldoras y otras formas similares, bolsitas de polvos, ampollas de líquido, botellas con cuentagotas y otras formas similares de líquidos y polvos que deben tomarse en pequeñas cantidades unitarias” (19). Si bien esta directiva ya concreta una lista de vitaminas y minerales que podrán contener este tipo de artículos, la variedad de sustancias que se han ido incorporando, debido a la innovación de los fabricantes a lo largo de los años, ha obligado a publicar nuevas normativas que actualicen dicho listado. Estas normativas son: el Reglamento (CE) n.º. 1170/2009, relativo a las listas de vitaminas y minerales y sus formas, y el Reglamento (UE) n.º. 1161/2011, relativo a las listas de sustancias minerales (40, 41).

Sin embargo, la Directiva 2002/46/CE no establece la regulación relativa a otras sustancias distintas de las vitaminas y los minerales, y deja a criterio de cada Estado miembro su determinación. Por tanto, en función de las distintas legislaciones nacionales en materia de alimentación, un mismo componente puede considerarse medicamento, producto sanitario o complemento alimenticio, dependiendo del Estado miembro que tramite su autorización. Esta diferencia viene motivada, en ocasiones, por el uso tradicional de determinados componentes (por ejemplo, extractos de determinadas plantas) en unos territorios de la Unión Europea, en contraposición con un uso inexistente en otros (42).

En la práctica, estas diferencias han llevado a que sea el propio fabricante el que decida en qué territorio iniciar su regulación, con el fin de obtener la autorización de comercialización que resulte de su interés. Posteriormente el fabricante llevará a cabo un proceso de reconocimiento mutuo con el que su artículo, con una determinada sustancia diferente de vitaminas y minerales, será comercializado en el resto de los territorios de la Unión Europea con la misma consideración que en el Estado inicial (42). Sin embargo, si bien el proceso de reconocimiento mutuo es una importante herramienta en la libre circulación de mercancías y el correcto funcionamiento del mercado interior de la Unión Europea, el artículo 36 del Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea facilita que un Estado miembro prohíba o restrinja la importación por razones de protección de la salud y vida de las personas, lo que permite un control más estricto de este tipo artículos por parte de aquellos Estados miembros que así lo deseen (43).

Además, en determinados casos se han publicado reglamentos relativos a familias de complementos alimenticios concretas, con el fin de intentar armonizar las decisiones en el territorio europeo con respecto a sustancias con características controvertidas (como el



Frontera	Norma Europea	Norma Española	Ejemplo
Productos Sanitarios —	Reglamento (UE) nº 2017/745	—	Proantocianidinas
Complementos Alimenticios	Directiva 2002/46/CE	Real Decreto 1487/2009 Real Decreto 130/2018	
Productos Sanitarios — Cosméticos	Reglamento (UE) nº. 2017/745 Reglamento (CE) nº. 1223/2009	— Real Decreto 85/2018	Lápiz estíptico de alumbre
Productos Sanitarios — Productos de Cuidado Personal	Reglamento (UE) nº 2017/745 —	— Real Decreto 1559/1997	Productos de blanqueamiento dental
Productos Sanitarios — Biocidas	Reglamento (UE) nº 2017/745 Reglamento (UE) nº. 528/2012	— —	Geles hidroalcohólicos de desinfección de manos
Productos Sanitarios	Reglamento (UE) nº. 2017/745	—	Mascarillas quirúrgicas
Equipos de Protección Individual	Reglamento (UE) nº. 2016/425	—	Mascarillas autofiltrantes o FFP2
Productos Sanitarios — Productos de Consumo	Reglamento (UE) nº 2017/745 Directiva 2001/95/CE	— Real Decreto 1801/2003	Mascarillas higiénicas

Tabla 1. Ejemplos de fronteras y las normativas (europeas y/o nacionales) que les son de aplicación.

Reglamento (UE) nº. 119/2014, relativo a la levadura enriquecida con cromo y el lactato de cromo (III) trihidrato; el Reglamento (UE) nº. 2015/414, relativo al ácido (6S)-5-metiltetrahidrofólico y la sal de glucosamina; y el Reglamento (UE) nº. 2017/1203, relativo al silicio orgánico (monometilsilanotriol) y a los oligosacáridos fosforilados de calcio (POs-Ca[®]), pero se trata de actuaciones puntuales (44-46).

- Se ilustra esta frontera con los productos para la prevención de infecciones del tracto urinario a base de proantocianidinas:

Entre los productos destinados a la prevención de infecciones del tracto urinario, encontramos una subcategoría a base de proantocianidinas del arándano rojo americano. Este tipo de productos inhibe la adhesión de *Escherichia coli* uropatógena a las células epiteliales del tracto urinario, principal causante de las infecciones urinarias (47-49).

Podría argumentarse que este tipo de productos lleva a cabo su acción principal por un mecanismo farmacológico, a pesar de que no interactúan con las células del paciente. Por ello, en 2012 el Tribunal de Justicia Alemán, y en nombre de la Comisión Europea, tuvo que hacer una interpretación de las definiciones de 'medicamento' y de 'acción farmacológica' de la Directiva 2001/83/CE sobre medicamentos para uso humano. En ella, el Tribunal determinaba que la acción farmacológica de un determinado medicamento puede establecerse con cualquiera de los constituyentes celulares del paciente, independientemente de que se trate de células humanas o, como es el caso, de células de la microbiota presentes en el organismo (50). Esto llevó a que la Comisión Europea emitiera la Decisión de Ejecución (UE) 2017/1445 que materializaba la exclusión como productos sanitarios de aquellos artículos cuya acción principal prevista está basada en las proantocianidinas del arándano rojo (51).



Por tanto, no podrán ser regulados como productos sanitarios según el nuevo Reglamento (UE) n.º. 2017/745. Actualmente, varios de estos artículos se encuentran comercializados como complementos alimenticios.

3.2. Frontera con Cosméticos

Desde su entrada en vigor en 2013, los productos cosméticos se regulan bajo el Reglamento (CE) n.º. 1223/2009, y constituyen “toda sustancia o mezcla destinada a ser puesta en contacto con las partes superficiales del cuerpo humano (epidermis, sistema piloso y capilar, uñas, labios y órganos genitales externos) o con los dientes y las mucosas bucales, con el fin exclusivo o principal de limpiarlos, perfumarlos, modificar su aspecto, protegerlos, mantenerlos en buen estado o corregir los olores corporales” (20). Por otro lado, si bien el reglamento es de aplicación directa, éste deja que los Estados miembros regulen una serie de aspectos nacionales tales como las autoridades competentes, los procedimientos de comunicación de incidentes y las actividades de control del mercado en materia de productos cosméticos, que en España están cubiertos por el Real Decreto 85/2018 (52).

- Se ilustra esta frontera con los lápices estípticos de alumbre:

Los lápices estípticos de alumbre son unas barras formadas por sales de azufre que, al aplicarse sobre heridas abiertas, producen su cierre, interrumpiendo el sangrado. Si bien podría argumentarse que se trata de productos cosméticos puesto que se aplican sobre la superficie corporal, no gozan de tal consideración dado que la intención del fabricante es el contacto directo con piel herida (53). Por otro lado, no se trata de medicamentos dado que no actúan por medios farmacológicos, inmunológicos ni metabólicos, sino que su mecanismo de acción principal es una simple reacción química que provoca la precipitación de proteínas de la capa superficial de la piel, contrayendo el tejido y, por tanto, interrumpiendo el sangrado (54).

Por ello, se considerarán productos sanitarios de clase IIa según la regla 4 del capítulo III de las Reglas de clasificación del anexo VIII del Reglamento (UE) n.º. 2017/745.

3.3. Frontera con Productos de cuidado personal

La Unión Europea establece un marco legislativo común para la mayoría de los artículos comercializados en el mercado interior. Sin embargo, una serie de ellos no se acoge a ninguna de las normativas comunitarias, lo que hace que cada Estado miembro los regule de diferente manera. Este es el caso de los productos de cuidado personal.

En España, el Real Decreto 1559/1997 sobre productos cosméticos, en su disposición adicional segunda, modificada a través

de los Reales Decretos 2131/2004 y 209/2005, define los productos de cuidado personal como “sustancias o preparados, que sin tener la consideración legal de cosméticos, biocidas, productos sanitarios o medicamentos, están destinados a ser aplicados sobre la piel o mucosas del cuerpo humano con la finalidad de higiene o de estética, o para neutralizar o eliminar ectoparásitos, tales como dentífricos, productos de estética, pediculicidas, hidratantes vaginales, limpiadores anales en caso de hemorroides, productos para el masaje deportivo, limpiadores nasales o limpiadores oculares, o cualquier otro producto que pueda ser calificado como tal” (21, 55-57).

- Se ilustra esta frontera con los productos de blanqueamiento dental:

Los productos de blanqueamiento dental tienen como objetivo el cambio de coloración de los dientes a un tono más blanco (58, 59). Si bien es cierto que en este proceso pueden eliminar placa u otros residuos presentes en la cavidad bucal, eliminar olores e incluso eliminar agentes causantes de la caries, su objetivo principal es claramente estético. Por tanto, en ocasiones podrán ayudar a la prevención de determinadas afecciones bucodentales, sin ser ese el fin destinado por el fabricante. Además, el cambio de color no se considera el tratamiento de los síntomas de una afección bucodental, sino su enmascaramiento.

Por ello, en España se encuentran comercializados como productos de cuidado personal según el Real Decreto 1559/1997.

3.4. Frontera con Biocidas

En 2009 entró en vigor una nueva normativa, relativa a las sustancias químicas (Reglamento (CE) n.º. 1907/2006 (60)), que obligó a redefinir los biocidas. Esto dio lugar a un nuevo reglamento: el Reglamento (UE) n.º. 528/2012 relativo a la comercialización y el uso de los biocidas, que los define como “toda sustancia o mezcla, en la forma en que se suministra al usuario, que esté compuesto por, o genere, una o más sustancias activas, con la finalidad de destruir, contrarrestar o neutralizar cualquier organismo nocivo, o de impedir su acción o ejercer sobre él un efecto de control de otro tipo, por cualquier medio que no sea una mera acción física o mecánica” (22).

Por otro lado, en España los productos desinfectantes se han comercializado tradicionalmente bien como biocidas, si su función prevista es como antiséptico para piel sana y/o como desinfectante de ambientes clínicos y quirúrgicos; como medicamentos, si su función prevista es como antiséptico de piel dañada; o bien como productos sanitarios, si su función prevista es como producto de desinfección de productos sanitarios (61). Sin embargo, desde el 1 de junio de 2022, se atribuye la condición de medicamento a cualquier producto desinfectante cuya función prevista sea como antiséptico destinado al campo quirúrgico preoperatorio y/o como desinfectante



del punto de inyección (62).

- Se ilustra esta frontera con los geles hidroalcohólicos de desinfección de manos:

En el Reglamento (UE) n.º. 2017/745 se recogen como productos sanitarios aquellos destinados a la limpieza, desinfección o esterilización de otros productos sanitarios, pero no aquellos destinados a la desinfección de manos. Además, dado que la acción principal de este tipo de geles hidroalcohólicos no es una simple limpieza de manos con una finalidad estética, no podrán considerarse productos cosméticos (63, 64). Por otro lado, los geles hidroalcohólicos de desinfección de manos tampoco tienen como finalidad la prevención de una enfermedad, sino que se trata de “antisépticos para la piel sana” (65), es decir, biocidas desinfectantes para la higiene humana, conforme al anexo V del Reglamento (UE) n.º. 528/2012.

Por ello, y dado que la prevención de enfermedad sería una consecuencia de la destrucción o neutralización del organismo nocivo, y no su objetivo principal, estos productos deberán comercializarse como biocidas (66, 67).

A raíz de la crisis ocasionada por la pandemia de SARS-CoV-2, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) mantiene una lista, actualizada regularmente, en la que publica aquellos geles hidroalcohólicos de desinfección de manos con eficacia viricida demostrada (autorizados atendiendo a la norma UNE-EN 14476) (68, 69).

3.5. Frontera con Equipos de protección individual (EPI)

El Reglamento (UE) n.º. 2016/425 relativo a los equipos de protección individual los define como “el equipo diseñado y fabricado para ser llevado puesto o ser sostenido por una persona para protegerse contra uno o varios riesgos para su salud o seguridad” y se clasifican en diferentes categorías en función del riesgo frente al que protegen (23).

- Se ilustra la frontera con los distintos tipos de mascarillas:

En el ámbito sanitario podemos encontrar infinidad de tipos de mascarillas, cada una de ellas concebida para una situación distinta. Algunas de ellas son, al mismo tiempo, productos sanitarios y equipos de protección individual (70). Este fenómeno es específico de la frontera con los EPIs, siendo así la única categoría de productos que presenta esta dualidad y donde la denominación no es excluyente.

Sin embargo, a raíz de la crisis sanitaria ocasionada por la pandemia de SARS-CoV-2, se han popularizado fundamentalmente dos tipos: las mascarillas quirúrgicas y las medias máscaras filtrantes de protección contra partículas (mascarillas autofiltrantes o FFP2, por sus siglas en inglés de Filtering Face Piece) (71) (Tabla 2).

Las mascarillas quirúrgicas están diseñadas para filtrar el aire exhalado y, por tanto, su objetivo es evitar la dispersión vírica (70, 72). Su fin médico específico es la prevención de la enfermedad dado que, al llevarla puesta, se evita la transmisión de agentes infecciosos. Por ello, no pueden clasificarse como equipos de protección individual, y pertenecen a la categoría de productos sanitarios (73). Concretamente, se trata de productos sanitarios de clase I según la regla 1 del capítulo III de las Reglas de clasificación del anexo VIII del Reglamento (UE) n.º. 2017/745.

Las mascarillas FFP2 están diseñadas para filtrar el aire inhalado y, por tanto, su objetivo es evitar la entrada de partículas contaminantes en el organismo (70, 72). Están clasificadas como EPIs de categoría III puesto que protegen frente a “agentes biológicos nocivos”, según lo establecido en las Categorías de riesgos con respecto a los EPIs del anexo I del Reglamento (UE) n.º. 2016/425 (23, 74).

Por tanto, tal y como establece el Ministerio de Consumo en sus recomendaciones frente a la COVID-19, las mascarillas quirúrgicas están indicadas preferentemente en “personas sintomáticas o asintomáticas positivas”, por esa misión de proteger a los demás de la dispersión vírica en los aerosoles generados al estornudar, toser o hablar; mientras que las mascarillas EPI están indicadas preferentemente en “quienes cuiden o estén en contacto con personas sintomáticas o positivos por COVID-19”, por ofrecer esa protección personal (75).

3.6. Frontera con Productos de consumo

La Directiva 2001/95/CE relativa a la seguridad general de los productos, requiere que los fabricantes se aseguren de que los artículos en venta sean seguros y que se tomen las medidas correctivas cuando no sea el caso (24). Se encuentra transpuesta al marco legislativo español a través del Real Decreto 1801/2003 sobre seguridad general de los productos (76).

- Se ilustra esta frontera con las mascarillas higiénicas:

En el contexto de la pandemia de SARS-CoV-2 se ha popularizado el uso de mascarillas higiénicas por parte de la población en general. Esto es debido, en parte, a que el Ministerio de Consumo las recomienda en “personas sanas” (75).

Si bien existen unas normativas UNE relativas a sus especificaciones técnicas, que establecen si son reutilizables o no, su eficacia de filtración bacteriana y su respirabilidad, estas no son de obligado cumplimiento (75). Así, en el mercado podemos encontrar mascarillas higiénicas de tres tipos: que cumplen las especificaciones UNE (77, 78); que cumplen otras especificaciones (porque no alcanzan los estándares de calidad UNE o han sido fabricadas en base a otras normas); y sin especificaciones (no sometidas a ensayos ni verificaciones) (Tabla 2).



Mascarilla	Tipo de Producto	Normativa	Especificaciones UNE
Quirúrgica	Producto Sanitario	Reglamento (UE) nº. 2017/745	EN 14683:2019 + AC:2019
Autofiltrante o FFP2	Equipo de Protección Individual	Reglamento (UE) nº. 2016/425	EN 149:2001 + A1:2010
Higiénica	Producto de Consumo	Directiva 2001/95/CE	0064-1:2021 0065:2021 Otras especificaciones Sin especificaciones
Dual	Equipo de Protección Individual	Reglamento (UE) nº. 2016/425	EN 149:2001 + A1:2010
	Producto Sanitario	Reglamento (UE) nº. 2017/745	EN 14683:2019 + AC:2019

Tabla 2. Tipos de mascarillas y las normativas europeas y especificaciones que les son de aplicación.

Por tanto, al no suponer una barrera entre un riesgo potencial y el usuario (FFP2, EPI), ni evitar la transmisión de agentes infecciosos (quirúrgicas, producto sanitario), se comercializarán como productos de consumo.

4. FRONTERA PRODUCTOS SANITARIOS – MEDICAMENTOS

En 1965 surge la primera directiva de carácter europeo que pretende armonizar las diferentes legislaciones en materia de medicamentos de los Estados miembros (Directiva 65/65/CEE (79)). Desde entonces, diferentes normativas se han ido sucediendo hasta la entrada en vigor en 2001 de la actual Directiva 2001/83/CE sobre medicamentos para uso humano, que regula la autorización, importación y producción de éstos en la Unión Europea. Esta directiva define los medicamentos como “toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades curativas o preventivas con respecto a las enfermedades humanas” o “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” (18), y establece los procedimientos de autorización para demostrar que se cumplen las normas de alta calidad y seguridad.

Por otro lado, además de la Directiva 2001/83/CE existen otras normativas relativas a otros aspectos relacionados con los medicamentos para uso humano: la Directiva 2003/94/CE, relativa a las prácticas de correcta fabricación de medicamentos (80); las directrices de 2013 y 2015, relativas a la correcta distribución de medicamentos y de principios activos, respectivamente (81, 82); y las directrices de 2015, relativas a la evaluación de riesgos en la fabricación de excipientes para medicamentos para uso humano (83).

Cabe destacar que la seguridad y el principio de protección de la salud de los ciudadanos quedan salvaguardados por la modificación del artículo 2, apartado 2, de la Directiva 2001/83/CE, reflejado en la Directiva 2004/27/CE, que establece que “en caso de duda, cuando, considerando todas las características de un producto, este pueda responder a la definición de medicamento y a la definición de producto contemplada por otras normas comunitarias, se aplicará la presente Directiva” (84).

Se ilustra esta frontera con los siguientes ejemplos (Tabla 3):

- Cremas de óxido de zinc:

Las cremas con óxido de zinc llevan mucho tiempo comercializadas. Sin embargo, recientemente han experimentado una especie de “resurgir” tras una extensa campaña publicitaria por parte de determinados laboratorios que las califican como “cremas botiquín” (85, 86).

Estas cremas contienen sustancias para el tratamiento o la prevención de irritaciones menores de la piel, tales como quemaduras, cortes, erupciones del pañal o eczemas, entre otros. Sin embargo, dependiendo del fin previsto por el fabricante y el mecanismo por el que alcanzan su acción principal prevista, podrán clasificarse como productos sanitarios o como medicamentos.

Ciertamente, el óxido de zinc tiene una acción farmacológica y metabólica, lo que clasificaría a estos productos como medicamentos (87, 88). Sin embargo, la normativa contempla que los productos sanitarios puedan tener componentes con acciones farmacológicas, metabólicas o inmunológicas, siempre y cuando estas sean auxiliares a la función principal.



Cobran importancia, por tanto, las afirmaciones del fabricante respecto al mecanismo por el que el producto alcanza su acción principal prevista. Si el fabricante establece que la acción principal prevista es la de barrera, y el óxido de zinc actúa de forma auxiliar, estos productos pueden comercializarse bajo el Reglamento (UE) n.º 2017/745 como productos sanitarios. Concretamente, al llevar incorporada una sustancia que, utilizada por separado, puede considerarse un medicamento, se trataría de productos sanitarios de clase III según la regla 14 del capítulo III de las Reglas de clasificación del anexo VIII del Reglamento (UE) n.º 2017/745.

- Gotas oftálmicas:

En el mercado existen diversos artículos que pueden clasificarse como gotas oftálmicas. Estos artículos se regularán por distintas normativas en función de su composición y del fin establecido por el fabricante, fundamentalmente. Así, aquellos que lleven un antibiótico, un corticoide o cualquier otro principio activo que ejerza su acción principal mediante un mecanismo farmacológico, serán medicamentos (89, 90); mientras que aquellos destinados a la limpieza o desinfección de lentes de contacto serán productos sanitarios (91, 92), según la regla 16 del capítulo III de las Reglas de clasificación del anexo VIII del Reglamento (UE) n.º 2017/745. Sin em-

bargo, hay otros tipos de gotas oftálmicas comercializados cuyo fin suele estar relacionado con el alivio del cansancio, la incomodidad o la irritación causada por factores ambientales (como el polvo, el calor o el humo). Será en este tipo de gotas, en las que la acción principal prevista no se alcance por un mecanismo farmacológico claro, donde surja la frontera entre producto sanitario y medicamento, y adquiera especial relevancia el análisis.

Dentro de estas gotas para el alivio del cansancio, la incomodidad o la irritación podemos encontrar una gran variedad de sustancias. La mayoría ellas llevan a cabo una función hidratante, lubricante o de arrastre, y no estimulan el saco lagrimal, o cualquier otra zona ocular, para que se favorezca el lagrimeo (93). Por tanto, en el caso descrito en que las gotas oftálmicas actúan de forma física, proporcionando un aporte externo de humedad, actuando en la zona superficial del ojo, hidratándolo o dando lugar a un arrastre de las posibles partículas dañinas, se comercializarán como productos sanitarios (94).

Concretamente, se trata de productos sanitarios de clase I según la regla 5 del capítulo III de las Reglas de clasificación del anexo VIII del Reglamento (UE) n.º 2017/745.

Tipo de producto	Ejemplos	Clasificación	
Frontera Productos Sanitario - Medicamentos	Cremas de óxido de zinc	Productos Sanitarios Clase III Medicamentos	
	Gotas oftálmicas	Productos Sanitarios Clase I Medicamentos	
	Productos para el control de peso	Productos Sanitarios Clase IIb Medicamentos	
	Productos viscoelásticos de ácido hialurónico	Productos Sanitarios Clase III Medicamentos	
	Integrados	Jeringas y plumas precargadas no reutilizables	Medicamentos
		Inhaladores de polvo seco precargados no reutilizables	(acompañados de productos sanitarios)
Dispositivos intrauterinos para liberación de medicamentos			
Medicamentos que Incluyen un Producto Sanitario	Productos para la administración oral de medicamentos	Productos Sanitarios	
	No integrados Inhaladores de polvo seco reutilizables	(para administración de medicamentos)	
Productos Sanitarios con Sustancia Medicinal Auxiliar	Bombas de insulina		
	Cementos con antibiótico		
	Preservativos retardantes	Productos Sanitarios Clase III	
	Stents liberadores de fármacos		

Tabla 3. Ejemplos de frontera productos sanitarios – medicamentos, de medicamentos que incluyen un producto sanitario (integrados y no integrados) y de productos sanitarios con sustancia medicinal auxiliar.



- Productos para el control del peso:

Uno de los principales factores que contribuyen al aumento de peso en la población es el consumo excesivo de grasas en la dieta, que son absorbidas por el intestino, y acumuladas en el organismo. Con el tiempo, la acumulación de grasa puede dar lugar a un incremento de peso (95).

Determinados productos para el control del peso están compuestos por fibra alimentaria que, mediante adsorción, forma un complejo con las grasas alimentarias en el estómago, evitando que se absorban (96). Así, esta fibra alimentaria es responsable de la alteración en la absorción de nutrientes, logrando este fin mediante un mecanismo de acción mecánico, físico o químico básico.

Por ello, se encuentran comercializados como productos sanitarios de clase IIb, atendiendo a la nueva regla 21 del capítulo III de las Reglas de clasificación del anexo VIII del Reglamento (UE) n.º. 2017/745.

- Productos viscoelásticos intraarticulares de ácido hialurónico:

La osteoartritis es la enfermedad articular más común en el mundo y es debida tanto a factores anatómicos como funcionales (97). Su abordaje terapéutico suele incluir una serie de modificaciones del estilo de vida (principalmente aumento del ejercicio físico y disminución del peso corporal), tratamiento farmacológico y, en última instancia, cirugía (98-100).

Los productos viscoelásticos intraarticulares de ácido hialurónico se utilizan en el tratamiento de la osteoartritis. Sin embargo, a pesar de la cantidad de estudios publicados en relación a las diferencias en el mecanismo de acción en función del peso molecular y estado de isomería del ácido hialurónico, no está claro cuál de ellos aporta mejores resultados clínicos en el tratamiento de la osteoartritis articular (101). No obstante, es de esperar que aquellos con un alto peso molecular ejerzan su acción principal prevista mediante la suplementación del líquido sinovial, aportando viscosidad y elasticidad, por lo que su mecanismo de acción principal sería mecánico; mientras que aquellos con un bajo peso molecular ejerzan su acción principal mediante la absorción del ácido hialurónico, estimulando la producción de condrocitos, por lo que su mecanismo de acción principal sería farmacológico (102). Por tanto, los productos viscoelásticos intraarticulares de ácido hialurónico con un bajo peso molecular se regularán bajo la Directiva 2001/83/CE sobre medicamentos para uso humano, mientras que los productos de elevado peso molecular se considerarán productos sanitarios de clase III, atendiendo a la regla 8 del capítulo III de las Reglas de clasificación del anexo VIII del Reglamento (UE) n.º. 2017/745 (103).

5. MEDICAMENTOS QUE INCLUYEN UN PRODUCTO SANITARIO

Desde hace años, el desarrollo tecnológico viene marcando la mayoría de los aspectos de la sociedad actual. Se han incorporado a la vida diaria de los ciudadanos una gran variedad de dispositivos de toda clase que han modificado muchos de los hábitos de vida. El sector de los cuidados de la salud no ha sido diferente, y se han ido introduciendo diversos sistemas, tanto a nivel hospitalario como ambulatorio, que han permitido una dosificación más precisa, un incremento en la autonomía del paciente o una mayor comodidad, entre otros, suponiendo un avance en la mejora de los tratamientos y en la calidad de vida de los pacientes. De hecho, en 2019, la EMA declaraba en su informe anual que aproximadamente uno de cada cuatro medicamentos aprobados por procedimiento centralizado incluían un producto sanitario en su composición (104). Este dato no se ha actualizado en su último informe anual (105).

Si bien hoy en día ninguna normativa de carácter europeo recoge la definición legal de medicamento que incluye un producto sanitario, también conocidos como 'productos combinados', podrían entenderse como medicamentos que contienen uno o más productos sanitarios como parte integral de su composición, así como medicamentos para los que uno o más productos sanitarios y/o componentes son necesarios para el uso del medicamento (106, 107).

Los medicamentos que incluyen un producto sanitario se pueden clasificar en dos categorías: los productos combinados integrados y los productos combinados no integrados. Cabe destacar que, en contraposición con los productos sanitarios con una sustancia medicinal auxiliar, que serán siempre de clase III en virtud de la regla 14 del nuevo reglamento, todas las otras reglas de clasificación son de aplicación a la parte de producto sanitario de los productos combinados y, por tanto, los productos combinados podrán estar formados por productos sanitarios que no sean necesariamente de clase III.

5.1. Productos Combinados Integrados

Los productos combinados integrados son aquellos en los que el medicamento incorpora uno o más productos sanitarios como parte de su composición. Según los segundos párrafos de las secciones 8 y 9 del artículo 1 del Reglamento (UE) n.º. 2017/745, los productos combinados integrados se regularán como medicamentos, cumpliendo las exigencias de la Directiva 2001/83/CE, cuando ejerzan su fin médico previsto mediante la sustancia medicamentosa, que no actuará como accesoria a la acción del producto sino como responsable principal de la acción.

Por otro lado, el artículo 117 del nuevo Reglamento (UE) n.º. 745/2017 introduce una modificación de la directiva que regula



los medicamentos para uso humano (Directiva 2001/83/CE), que exige que el expediente de autorización de comercialización de los productos combinados integrados incluya los resultados de la evaluación de la conformidad de la parte que constituye un producto sanitario. Por tanto, el medicamento cumplirá las exigencias de la Directiva 2001/83/CE sobre medicamentos para uso humano, y a la parte que constituye un producto sanitario se le aplicarán los requisitos generales en materia de seguridad y funcionamiento del Reglamento (UE) n.º 2017/745 sobre productos sanitarios.

Se ilustran los productos combinados integrados con los siguientes ejemplos:

- Jeringas y plumas precargadas

En las jeringas y plumas precargadas, la parte de producto sanitario (la jeringa) tiene únicamente una función de administración, mientras que la acción principal prevista la lleva a cabo el medicamento inyectado. Pueden administrar un amplio rango de terapias (vacunas, tratamientos contra el cáncer, contra la artritis reumatoide o contra la trombosis venosa profunda), y su uso permite una dosificación más individualizada y promueve un rol más activo del paciente en el control de su medicación (108, 109).

La parte del producto sanitario de las jeringas o plumas precargadas que no llevan incorporada la aguja, no están conectadas a un producto activo y están destinadas a administrar un líquido distinto de un fluido corporal, se considera producto sanitario no invasivo de clase I según la regla 2 del capítulo III de las Reglas de clasificación del anexo VIII del Reglamento (UE) n.º 2017/745.

- Inhaladores de polvo seco precargados no recargables

Los inhaladores de polvo seco precargados no recargables permiten la administración local de medicamentos en las vías respiratorias (110). Por tanto, la parte de producto sanitario (el inhalador) actúa como sistema de administración, mientras que el medicamento inhalado lleva a cabo el fin médico previsto de tratamiento de la afección respiratoria (111).

Tomando en consideración el riesgo de este tipo de productos, el nuevo reglamento ha revisado su clasificación y ha añadido la nueva regla 20 específica para los inhaladores. Esta nueva regla establece que todos los inhaladores invasivos en relación con los orificios corporales son de clase IIa, salvo que su modo de acción tenga un impacto decisivo sobre la eficacia y la seguridad del medicamento administrado o estén destinados al tratamiento de afecciones que suponen un riesgo vital, en cuyo caso se clasifican en la clase IIb.

- Dispositivos intrauterinos para liberación de medicamentos

Los dispositivos intrauterinos para liberación de medicamentos, especialmente aquellos dedicados a la liberación de levonogestrel, se usan tanto como anticonceptivos como en afecciones

como la menorragia, dado que han demostrado una reducción del dolor en la dismenorrea, la adenomiosis y la endometriosis (112-114). En este caso, la parte de producto sanitario (el dispositivo intrauterino) lleva a cabo una función de soporte o forma de administración del medicamento, que lleva a cabo la acción principal prevista (115).

Dado que se trata de productos invasivos de uso prolongado cuya acción principal prevista es anticonceptiva, la parte de producto sanitario de los dispositivos intrauterinos para liberación de medicamentos se considera de clase III según la regla 15 del capítulo III de las Reglas de clasificación del anexo VIII del Reglamento (UE) n.º 2017/745.

Así, los productos combinados integrados se consideran medicamentos y, por tanto, están regulados bajo la Directiva 2001/83/CE o el Reglamento (EC) 726/2004. Sin embargo, con la introducción del artículo 117 al nuevo reglamento de productos sanitarios, el expediente de autorización de comercialización deberá incluir los resultados de la evaluación de la conformidad de la parte que constituye un producto sanitario con los requisitos generales pertinentes de seguridad y funcionamiento que figuren en la declaración UE de conformidad, o el certificado expedido por un organismo notificado que permita al fabricante colocar el mercado CE.

Alternativamente, cuando esta documentación no se encuentre disponible, el fabricante de un producto combinado podrá presentar un dictamen sobre la conformidad de la parte que constituye un producto sanitario con los requisitos generales de seguridad y funcionamiento emitido por un organismo notificado.

En cualquier caso, por primera vez, se hace indispensable la intervención de un organismo notificado en la autorización de comercialización de un producto combinado integrado. Esto supone un incremento en la seguridad y el funcionamiento de este tipo de productos, dado que deberán cumplir con los requisitos de ambas normativas de medicamentos y de productos sanitarios.

5.2. Productos Combinados No Integrados

Los productos combinados no integrados son aquellos en los que dos o más componentes separados (medicamento y producto sanitario) no se encuentran físicamente unidos durante la fabricación, pero en los que el medicamento y el producto sanitario específico se combinan para la administración del primero. Según el primer párrafo de la sección 9 del artículo 1 del Reglamento (UE) n.º 2017/745, se considerará producto sanitario en pleno derecho a aquel que esté destinado a administrar un medicamento.

En este tipo de productos, el medicamento y el producto sanitario sí se distinguen como entes separados que, si bien necesitan actuar de forma conjunta, cumplirán sus respectivas normativas



en cuanto a su regulación y autorización. Si el producto sanitario se distribuye de forma conjunta al medicamento (en el mismo acondicionamiento secundario), se denominarán 'co-ensados'. Por el contrario, en aquellos casos en los que se comercialicen como entes separados, la información al paciente del medicamento contará con una referencia al producto sanitario, dado que se necesitará indisolublemente para su administración, y se denominarán 'referenciados'.

Se ilustra la parte de producto sanitario de productos combinados no integrados con los siguientes ejemplos:

- Productos sanitarios para la administración oral de medicamentos:

Los productos sanitarios para la administración oral de medicamentos son un amplio grupo de productos sanitarios de bajo riesgo, generalmente suministrados en el acondicionamiento secundario de formas líquidas orales, compuestos por cubiletes, cucharas o jeringas, entre otros. Si bien en algunos casos pueden contar con una función de medición, la acción principal prevista es claramente llevada a cabo por el medicamento, mientras que el producto sanitario (el cubilete) lleva a cabo una función de administración.

Al ser productos no invasivos y no ser ninguna otra regla de clasificación de aplicación, se trata de productos sanitarios de clase I según la regla 1 del capítulo III de las Reglas de clasificación del anexo VIII del Reglamento (UE) n.º 2017/745.

- Inhaladores de polvo seco reutilizables

Los inhaladores de polvo seco reutilizables permiten una reducción en la cantidad de residuos generados, con el consiguiente impacto medioambiental, durante el tratamiento o mantenimiento de un paciente con afecciones respiratorias (116, 117). El inhalador y su recambio son los productos sanitarios, dado que actúan como sistemas de administración, mientras que la acción principal prevista, el tratamiento de la afección respiratoria, es alcanzada por el medicamento inhalado.

Tanto si se suministran en diferentes acondicionamientos secundarios, como si se encuentran disponibles en el mismo, la nueva regla 20 de clasificación mencionada previamente también es de aplicación para los inhaladores de polvo seco reutilizables y, por tanto, pueden tener la consideración de productos sanitarios de clase IIa o IIb.

- Bombas de insulina

Las bombas de insulina para el manejo de la diabetes suponen una alternativa terapéutica más fisiológica a las múltiples inyecciones diarias y, si bien no es seguro que su eficacia sea superior, sus beneficios psicosociales pueden haber contribuido a un incremento en su adopción (118, 119). Estos sistemas de infusión de insulina están compuestos por un conjunto de productos sanitarios

(la bomba, la cánula, el reservorio, el sistema de adhesión, la zona de inserción, el monitor y el software), cuya función es la de control de la administración del medicamento, mientras que la responsable de la acción principal prevista, el manejo de la diabetes, es la insulina (120, 121).

Este tipo de productos tienen una consideración especial al tratarse de productos activos destinados a administrar y/o retirar medicamentos de una forma potencialmente peligrosa y, por tanto, se clasifican como productos sanitarios de clase IIb según la regla 12 del capítulo III de las Reglas de clasificación del anexo VIII del Reglamento (UE) n.º 2017/745.

Así, en contraposición con los productos combinados integrados, para los que un dictamen de un organismo notificado sobre la conformidad con los requisitos generales de seguridad y funcionamiento es suficiente, los fabricantes de productos combinados no integrados deberán llevar a cabo los procedimientos de evaluación de la conformidad pertinentes para poder elaborar una declaración UE de conformidad.

6. PRODUCTOS SANITARIOS CON SUSTANCIA MEDICINAL AUXILIAR

Según el primer párrafo de la sección 8 del artículo 1 del Reglamento (UE) n.º 2017/745, todo producto que incorpore una sustancia que, utilizada por separado, se consideraría un medicamento y tenga una acción accesorio respecto a la del producto, se considerará producto sanitario. Además, atendiendo a la regla 14 del anexo VIII, serán productos sanitarios de clase III y, por tanto, a estos productos se les exigirán unos mayores controles y requisitos para la evaluación de su conformidad, acorde con su clasificación de mayor riesgo.

Se ilustran los productos sanitarios con sustancia medicinal auxiliar con los siguientes ejemplos:

- Cementos óseos con antibiótico

Los cementos óseos con antibiótico alcanzan su fin médico previsto mediante el cemento, que ofrece una fijación física, mientras que la acción farmacológica de las sustancias antibióticas se incorpora para mejorar el perfil de seguridad de estos productos (122-125).

- Preservativos medicados

La acción principal prevista de los preservativos medicados (en esencia, la contracepción y la prevención de la transmisión de enfermedades de transmisión sexual) se alcanza mediante la barrera física que supone el producto sanitario, mientras que las sustancias anestésicas incorporadas para paliar los efectos de la eyaculación precoz llevan a cabo una función auxiliar (126-128).

- Stents liberadores de fármacos



Los stents liberadores de fármacos ejercen su acción principal prevista de forma mecánica, mientras que la acción farmacológica de la sustancia medicinal es siempre auxiliar a esa apertura física de la arteria (129-131).

Así, dado que en los productos sanitarios con sustancia medicinal auxiliar la acción principal prevista es llevada a cabo por la parte del producto sanitario, mientras que la sustancia medicinal solo asiste en esa función, estos deberán ser certificados por el nuevo reglamento de productos sanitarios. Sin embargo, la incorporación de una sustancia medicinal en un producto sanitario exige que el organismo notificado encargado de la evaluación obtenga un dictamen científico de una autoridad competente sobre la calidad y la seguridad de dicha sustancia, incluida la relación beneficio/riesgo de su incorporación al producto.

Por tanto, a pesar de que se consideran productos sanitarios y están regulados por el nuevo reglamento sobre productos sanitarios, la intervención de una autoridad competente en medicamentos implica que, si el dictamen científico emitido es desfavorable, el organismo notificado no podrá expedir el certificado UE de evaluación de la documentación técnica, impidiendo así la entrada al mercado del producto.

7. DISCUSIÓN

El mercado interior de la Unión Europea cuenta con una gran variedad de artículos de distinta naturaleza y con fines muy diversos, lo que ha llevado a la Comisión Europea a establecer una serie de normativas para regularlos. En este contexto se encuadra el nuevo Reglamento (UE) n.º 2017/745, que aúna todos los productos sanitarios distintos de los de diagnóstico *in vitro* bajo un mismo marco legislativo. En tanto que reglamento, esta nueva norma permite una toma de decisiones más uniforme por parte de las distintas autoridades sanitarias de los Estados miembros, y además introduce una serie de novedades y mejoras.

Sin embargo, el nuevo Reglamento se solapa con otras normas, lo que lleva a la aparición de fronteras. Este fenómeno no debe ser motivo de conflicto, sino que es un reflejo de la constante innovación en el sector, y debe impulsar aún más la evolución de toda la legislación de la Unión para ir consiguiendo, paulatinamente, un marco normativo capaz de armonizar las decisiones de todos los Estados miembros. Así, las revisiones que se irán sucediendo irán en beneficio de todos los agentes implicados, incluyendo no solo a los propios legisladores, sino también a los fabricantes o a los pacientes, que con definiciones cada vez más claras y exhaustivas podrán tomar decisiones basadas en criterios objetivos.

En esta línea, la determinación de productos frontera adquiere especial relevancia cuando se trata de la frontera entre pro-

ductos sanitarios y medicamentos, puesto que los segundos son uno de los artículos más regulados y controlados dentro de la Unión Europea. Cuentan con una serie de controles de calidad (en proceso y en producto terminado), de trazabilidad, de ensayos clínicos, de comercialización o de farmacovigilancia que la mayoría de los artículos no presentan. Por ello, no hay que olvidar que, para un fabricante, el que un artículo se autorice dentro de la categoría de producto sanitario o de medicamento, puede suponer una enorme diferencia en la entrada al mercado y, por tanto, la obtención de beneficios tras la inversión inicial en su desarrollo.

Tanto es así que, en España, el Sistema Nacional de Salud contempla la financiación, con cargo a los fondos de la Seguridad Social o fondos estatales afectos a la sanidad, prescritos y suministrados a pacientes no hospitalizados, de una serie de efectos y accesorios recogidos en los anexos I y II del Real Decreto 9/1996 (132). Si bien esta norma, de 1996, ha sufrido dos modificaciones a lo largo de su historia, ninguna de ellas ha sido sobre los anexos, que únicamente recogen una lista de doce grupos de artículos cada uno de ellos. Esta falta de revisión hace que el Estado lleve financiando los mismos productos sanitarios desde hace más de dos décadas, sin evaluar aspectos relacionados con su seguridad o eficacia, lo que podría llevar a una mejor distribución de los fondos públicos hacia tratamientos más efectivos. Sin embargo, la falta de información disponible en relación con los productos sanitarios, tanto de los ya recogidos en los anexos como de las nuevas alternativas, hace que la actualización de las listas en base a criterios objetivos no sea posible. Además, en un ambiente hospitalario, la práctica totalidad de los medicamentos utilizados tiene su precio regulado y están financiados por la Seguridad Social. En cambio, gran parte de los productos sanitarios que se utilizan en este ámbito, y que en muchas ocasiones suponen el porcentaje más elevado del gasto en el tratamiento de un paciente, no cuentan con un precio regulado. Así, las declaraciones del fabricante, tanto en relación con el fin médico específico como en relación con el mecanismo por el que un nuevo artículo alcanza la acción principal prevista, pueden condicionar la toma de decisiones hacia su certificación como producto sanitario, de forma que el precio no esté regulado. Por todo ello, a la hora de la salida al mercado de un nuevo artículo, los fabricantes y los organismos notificados se encuentran con diversas opciones, y requerimientos, en función de a qué normativa se acojan. (Tabla 4)

Por un lado, si se comercializan como productos combinados, se considerarán medicamentos, y deberán someterse a los requisitos de la Directiva 2001/83/CE. En el caso de productos combinados integrados, además requerirán de una declaración de la conformidad por parte del fabricante o un certificado UE de conformidad de un organismo notificado o, en su defecto, de un dictamen emitido por un organismo notificado, relativo al cumplimiento

Artículo	Clase	Evaluación de la conformidad (de la parte de producto sanitario)	Intervención Organismo Notificado	Marcado CE	
Medicamentos que Incluyen un Producto Sanitario	I	Anexo II y Anexo III	No precisa	No precisa	
	I*	Anexo IX (parcialmente)	Sí precisa		
		Anexo XI (parcialmente)			
	IIa	Anexo IX (parcialmente)			
		Anexo II, Anexo III y Anexo XI (parcialmente)			
	IIb	Anexo IX (parcialmente) Anexo X y Anexo XI (parcialmente)			
	III	Anexo IX Anexo X y Anexo XI (parcialmente)			
	No integrados	I	Anexo II y Anexo III	No precisa	Sí precisa
		I*	Anexo IX (parcialmente)		
			Anexo XI (parcialmente)		
IIa		Anexo IX (parcialmente)			
		Anexo II, Anexo III y Anexo XI (parcialmente)			
IIb	Anexo IX (parcialmente) Anexo X y Anexo XI (parcialmente)				
III	Anexo IX Anexo X y Anexo XI (parcialmente)				
Productos Sanitarios con Sustancia Medicinal Auxiliar	III	Anexo IX Anexo X y Anexo XI (parcialmente)	Sí precisa	Sí precisa	

Tabla 4. Requisitos de los productos sanitarios (o su parte correspondiente) en función de su clasificación según Artículo 52. *: Productos sanitarios de clase I estériles, con función de medición o quirúrgicos reutilizables; Anexo II: Documentación técnica; Anexo III: Documentación técnica sobre seguimiento poscomercialización; Anexo IX: Evaluación de la conformidad basada en un sistema de gestión de la calidad y en la evaluación de la documentación técnica; Anexo X: Evaluación de la conformidad basada en el examen de tipo; Anexo XI: Evaluación de la conformidad basada en la verificación de la conformidad del producto.

de los requisitos generales de seguridad y funcionamiento de la parte correspondiente al producto sanitario. En el caso de productos combinados no integrados, los fabricantes deberán someter la parte producto sanitario al procedimiento íntegro de evaluación de la conformidad pertinente para poder elaborar una declaración UE de conformidad. En cualquier caso, por primera vez, con la introducción del nuevo artículo 117 en el Reglamento (UE) n.º 2017/745 se hace indispensable la intervención de un organismo notificado para la autorización de un medicamento que contenga un producto sanitario en su composición, independientemente de que lo incorpore de forma integrada o no.

Por otro lado, aquellos productos que cuenten con una sustancia medicinal con un mecanismo de acción farmacológico, inmunológico o metabólico que actúe de forma auxiliar a la acción

principal del producto se considerarán productos sanitarios de clase III por Regla 14 y, por tanto, la sustancia medicinal será evaluada por una autoridad competente de medicamentos, pero el producto sanitario deberá cumplir los requisitos propios de un producto sanitario de la clase de mayor riesgo.

Sin embargo, cabe destacar que el incremento en los requisitos para la aprobación de nuevos productos sanitarios de alto riesgo puede tener un impacto negativo en la investigación y desarrollo de nuevos productos. Esto es debido a que el nuevo reglamento establece la obligatoriedad de realizar investigaciones clínicas con el fin de demostrar beneficio clínico en los productos sanitarios implantables y/o de clase III, lo que incluye los productos combinados implantables, así como todos los productos sanitarios con sustancia medicinal auxiliar. Este beneficio clínico deberá demostrarse, no solo en la evaluación de la conformidad inicial para



la entrada al mercado del producto, sino además anualmente como parte del seguimiento clínico poscomercialización (133).

En conjunto, el incremento en el número de investigaciones clínicas y la introducción de nuevas reglas de clasificación aumentarán los perfiles de seguridad y funcionamiento de los productos en el mercado, pero también supondrán mayores costes y tiempos para la certificación de nuevos productos. Esto puede disuadir a los fabricantes de invertir en nuevos productos e incluso motivarlos a abandonar algunos ya aprobados, lo que puede tener un impacto negativo en la innovación y la competitividad en Europa (134).

Además, con la introducción del artículo 117 en el nuevo reglamento de productos sanitarios, muchos nuevos productos requerirán la intervención de un organismo notificado. Sin embargo, el número de organismos notificados designados para determinados tipos de productos de muy alta complejidad es limitado, lo que puede suponer un incremento en la demora para la autorización de nuevos productos.

En resumen, el nuevo marco normativo europeo apuesta por establecer elevados requerimientos que aseguren que los productos sanitarios sean eficaces y seguros para los pacientes, y por permitir que los profesionales sanitarios puedan tomar decisiones más informadas y objetivas gracias a un aumento de la transparencia. Sin embargo, los productos sanitarios son un conjunto de artículos muy heterogéneos, al igual que sus fabricantes, y el establecimiento de requerimientos tan estrictos puede suponer un impacto económico demasiado elevado para las pequeñas y medianas empresas.

Por esta razón, los nuevos requisitos podrían desencadenar una disminución en la disponibilidad o variedad de determinados productos sanitarios, con el consiguiente impacto en los pacientes y sistemas sanitarios (135). El impacto real es todavía difícil de estimar, sin embargo, la crisis sanitaria de la COVID-19 ha demostrado la importancia no solo de contar con dispositivos seguros y de alta calidad, sino también de un sistema robusto que asegure su disponibilidad y evite el desabastecimiento en tiempos de necesidad.

8. CONCLUSIÓN

El nuevo reglamento europeo sobre productos sanitarios supone un avance en la armonización normativa y en la toma de decisiones por parte de los Estados miembros. Sin embargo, esto no exime de realizar revisiones constantes que se adapten a la innovación, no solo de estos productos, sino de todos los comercializados en el mercado interior, con el fin de lograr que las fronteras queden bien definidas y se puedan tomar decisiones basadas en criterios objetivos.

La elaboración de guías prácticas y manuales resulta de gran utilidad para los agentes implicados, pero debe de ir acompañado de la revisión constante de las definiciones de los diversos artículos en sus respectivas normativas con el fin de asegurar la

protección de la salud de la población. Así, la frontera entre medicamento y producto sanitario seguirá existiendo, pero con una definición en constante desarrollo se puede lograr un marco legislativo que supere estas dificultades y sea capaz de integrar estos productos al mercado interior de la Unión. En este sentido, la implementación del Reglamento (UE) n.º 2017/745 desde el 26 de mayo de 2021, aporta un avance sustancial en la sistematización de los productos sanitarios que incorporan sustancias medicamentosas con función auxiliar, así como de los productos combinados en aras de maximizar las garantías de seguridad para el paciente y de minimizar los riesgos asociados a su uso.

Lista de abreviaturas

- AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
- CE: *Conformité Européenne* (Conformidad Europea)
- CEE: Comunidad Económica Europea
- COVID-19: *CoronaVirus Disease 2019* (Enfermedad del CoronaVirus 2019)
- EMA: *European Medicines Agency* (Agencia Europea de Medicamentos)
- EPI: Equipo de Protección Individual
- Eudamed: Base de Datos Europea sobre Productos Sanitarios
- FDA: *Food and Drug Administration* (Administración de Alimentos y Medicamentos)
- FFP: *Filtering Face Piece* (Mascarilla Autofiltrante)
- MDCG: *Medical Devices Coordination Group* (Grupo de Coordinación de Productos Sanitarios)
- SARS-CoV-2: *Severe Acute Respiratory Syndrome – CoronaVirus – 2* (Síndrome Respiratorio Agudo Severo – CoronaVirus – 2)
- UDI: *Unique Device Identification* (Identificación Única de Productos)
- UE: Unión Europea
- UNE: Asociación Española de Normalización

9. REFERENCIAS

1. [Europa]. 1990. "Directiva 90/385/CEE del Consejo, de 20 de junio de 1990, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados Miembros sobre los productos sanitarios implantables activos". Diario Oficial de las Comunidades Europeas, [20 de julio de 1990], DO L 189 de 2071990, p 17/36.
<http://data.europa.eu/eli/dir/1990/385/oj>
2. [Europa]. 1993. "Directiva 93/42/CEE del Consejo, de 14 de junio de 1993, relativa a los productos sanitarios". Diario Oficial de las Comunidades Europeas, [12 de julio de 1993], DO L 169 de 1271993, p 1/43.
<http://data.europa.eu/eli/dir/1993/42/oj>
3. [España]. 1993. "Real Decreto 634/1993, de 3 de mayo, sobre productos sanitarios implantables activos". Boletín Oficial del Estado,



- [27 de mayo de 1993], BOE-A-1993-13672.
<https://www.boe.es/eli/es/rd/1993/05/03/634>
4. [España]. 2009. "Real Decreto 1616/2009, de 26 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios implantables activos". Boletín Oficial del Estado, [06 de noviembre de 2009], BOE-A-2009-17607.
<https://www.boe.es/eli/es/rd/2009/10/26/1616>
 5. [España]. 1996. "Real Decreto 414/1996, de 1 de marzo, por el que se regula los productos sanitarios". Boletín Oficial del Estado, [24 de abril de 1996], BOE-A-1996-9089.
<https://www.boe.es/eli/es/rd/1996/03/01/414>
 6. [España]. 2009. "Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios". Boletín Oficial del Estado, [06 de noviembre de 2009], BOE-A-2009-17606.
<https://www.boe.es/eli/es/rd/2009/10/16/1591>
 7. [Francia]. 2010. "Silicone filled breast implants manufactured by Poly Implant Prothese (PIP). Press Release of 4 January 2010". Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, [01 de abril de 2010].
https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ff8f7014c6ee1b6674c8fb7dd2835840.pdf
 8. [Francia]. 2010. "Silicone filled breast implants from Poly Implant Prothese Company. Tests results". Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, [28 de septiembre de 2010].
https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/38fbc37bdd1897eb09de4f892a317c14.pdf
 9. [Europa]. 2014. "Opinion on The safety of Poly Implant Prothese (PIP) Silicone Breast Implants. Update of the Opinion of February 2012". Comité Científico de los Riesgos Sanitarios Emergentes y Recientemente Identificados (SCENIHR), [12 de mayo de 2014].
https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenihr_o_043.pdf
 10. [España]. 2010. "Nota de seguridad sobre prótesis mamarias POLY IMPLANT (PIP). Ref.: 005/Marzo 2010". Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, [31 de marzo de 2010].
https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/productos-Sanitarios/seguridad/2010/docs/005-2010_protesis-Mamarias.pdf?x44154
 11. [Europa]. 2017. "Reglamento (UE) n.º. 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017, sobre los productos sanitarios, por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE, el Reglamento (CE) n.º. 178/2002 y el Reglamento (CE) n.º. 1223/2009 y por el que se derogan las Directivas 90/385/CEE y 93/42/CEE del Consejo". Diario Oficial de la Unión Europea, [5 de mayo de 2017], DO L 117 de 552017, p 1/175.
<http://data.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj>
 12. Emanuel EJ, Persad G, Upshur R, Thome B, Parker M, Glickman A, et al. Fair Allocation of Scarce Medical Resources in the Time of Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(21):2049-55.
doi: 10.1056/nejmsb2005114
 13. Worby CJ, Chang H-H. Face mask use in the general population and optimal resource allocation during the COVID-19 pandemic. *Nature Communications*. 2020;11(1).
doi: 10.1038/s41467-020-17922-x
 14. McGuire AL, Aulisio MP, Davis FD, Erwin C, Harter TD, Jaggi R, et al. Ethical Challenges Arising in the COVID-19 Pandemic: An Overview from the Association of Bioethics Program Directors (ABPD) Task Force. *The American Journal of Bioethics*. 2020;20(7):15-27.
doi: 10.1080/15265161.2020.1764138
 15. [Europa]. 2020. "Reglamento (UE) n.º. 2020/561 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 23 de abril de 2020, por el que se modifica el Reglamento (UE) n.º. 2017/745 sobre los productos sanitarios en relación con las fechas de aplicación de algunas de sus disposiciones". Diario Oficial de la Unión Europea, [24 de abril de 2020], DO L 130 de 2442020, p 18/22.
<http://data.europa.eu/eli/reg/2020/561/oj>
 16. [Europa]. 2017. "Reglamento (UE) n.º. 2017/746 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017, sobre los productos sanitarios para diagnóstico *in vitro* y por el que se derogan la Directiva 98/79/CE y la Decisión 2010/227/UE de la Comisión". Diario Oficial de la Unión Europea, [05 de mayo de 2017], DO L 117 de 552017, p 176/332.
<http://data.europa.eu/eli/reg/2017/746/oj>
 17. 2021. "Human Regulatory Overview: Medical Devices - Borderline Products". Agencia Europea de Medicamentos, <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/medical-devices#borderline-products-section>
 18. [Europa]. 2001. "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, [28 de noviembre de 2001], DO L 311 de 28112001, p 67/128.
<http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj>
 19. [Europa]. 2002. "Directiva 2002/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 10 de junio de 2002, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros en materia de complementos alimenticios". Diario Oficial de las Comunidades Europeas, [12 de julio de 2002], DO L 183 de 1272002, p 51/57.
<http://data.europa.eu/eli/dir/2002/46/oj>
 20. [Europa]. 2009. "Reglamento (CE) n.º. 1223/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 30 de noviembre de 2009, sobre los productos cosméticos". Diario Oficial de las Comunidades Europeas,



- [22 de diciembre de 2009], DO L 342 de 22122009, p 59/209. <http://data.europa.eu/eli/reg/2009/1223/oj>
21. [España]. 1997. "Real Decreto 1599/1997, de 17 de octubre, sobre productos cosméticos". Boletín Oficial del Estado, [31 de octubre de 1997], BOE-A-1997-23067. <https://www.boe.es/eli/es/rd/1997/10/17/1599>
22. [Europa]. 2012. "Reglamento (UE) n.º. 528/2012 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 22 de mayo de 2012, relativo a la comercialización y el uso de los biocidas". Diario Oficial de la Unión Europea, [27 de junio de 2012], DO L 167 de 2762012, p 1/123. <http://data.europa.eu/eli/reg/2012/528/oj>
23. [Europa]. 2016. "Reglamento (UE) n.º. 2016/425 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 9 de marzo de 2016, relativo a los equipos de protección individual y por el que se deroga la Directiva 89/686/CEE del Consejo". Diario Oficial de la Unión Europea, [31 de marzo de 2016], DO L 81 de 3132016, p 51/98. <http://data.europa.eu/eli/reg/2016/425/oj>
24. [Europa]. 2001. "Directiva 2001/95/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 3 de diciembre de 2001, relativa a la seguridad general de los productos". Diario Oficial de las Comunidades Europeas, [15 de enero de 2002], DO L 11 de 1512002, p 4/17. <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/95/oj>
25. Martelli N, Eskenazy D, Déan C, Pineau J, Prognon P, Chatellier G, et al. New European Regulation for Medical Devices: What Is Changing? *CardioVascular and Interventional Radiology*. 2019;42(9):1272-8. doi: 10.1007/s00270-019-02247-0
26. Antich-Isern P, Caro-Barri J, Aparicio-Blanco J. The combination of medical devices and medicinal products revisited from the new European legal framework. *International Journal of Pharmaceutics*. 2021;607:120992. doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120992
27. [Europa]. 2008. "Reglamento (CE) n.º. 765/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 9 de julio de 2008, por el que se establecen los requisitos de acreditación y vigilancia del mercado relativos a la comercialización de los productos y por el que se deroga el Reglamento (CEE) n.º. 339/93". Diario Oficial de la Unión Europea, [13 de agosto de 2008], DO L 218 de 1382008, p 30/47. <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/765/oj>
28. Fraser AG, Byrne RA, Kautzner J, Butchart EG, Szymański P, Leggeri I, et al. Implementing the new European Regulations on medical devices—clinical responsibilities for evidence-based practice: a report from the Regulatory Affairs Committee of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2020;41(27):2589-96. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa382
29. Fraser AG, Butchart EG, Szymański P, Caiani EG, Crosby S, Kearney P, et al. The need for transparency of clinical evidence for medical devices in Europe. *The Lancet*. 2018;392(10146):521-30. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31270-4
30. [Europa]. 2012. "Carta de los Derechos Fundamentales de la Unión Europea". Diario Oficial de la Unión Europea, [26 de octubre de 2012], DO C 326 de 26102012, p 391/407. http://data.europa.eu/eli/treaty/char_2012/oj
31. Dhruva SS. Strength of Study Evidence Examined by the FDA in Pre-market Approval of Cardiovascular Devices. *JAMA*. 2009;302(24):2679. doi: 10.1001/jama.2009.1899
32. Rome BN, Kramer DB, Kesselheim AS. Approval of High-Risk Medical Devices in the US: Implications for Clinical Cardiology. *Current Cardiology Reports*. 2014;16(6). doi: 10.1007/s11886-014-0489-0
33. [Europa]. 2021. "Salud Pública: Eudamed Overview". Comisión Europea, https://ec.europa.eu/health/md_eudamed/overview_es
34. Anderson ML, Chiswell K, Peterson ED, Tasneem A, Topping J, Califf RM. Compliance with Results Reporting at ClinicalTrials.gov. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(11):1031-9. doi: 10.1056/nejmsa1409364
35. [Brasil]. 2013. "Declaración de Helsinki de la AMM - Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en Seres Humanos". [21 de marzo de 2017]. <https://pdf-it.dev.a.c.w.website/please-and-thank-you?url=https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/&pdfName=declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos>
36. [Suiza]. 2015. "WHO Statement on public disclosure of clinical trial results". Organización Mundial de la Salud, [09 de abril de 2015]. <https://www.who.int/news/item/09-04-2015-japan-primary-registries-network>
37. [Europa]. 2018. "General Court confirms EMA approach to transparency. Three rulings clarify the scope of commercial confidentiality with regard to authorised medicines. Press release EMA/73690/2018". Agencia Europea de Medicamentos, [06 de febrero de 2018]. https://www.ema.europa.eu/documents/press-release/general-court-confirms-ema-approach-transparency_en.pdf
38. [Europa]. 2015. "Medical Devices: Guidance document - Borderline products, drug-delivery products and medical devices incorporating, as an integral part, an ancillary medicinal substance or an ancillary human blood derivative. MEDDEV 2.1/3 rev 3 (2062695)". Dirección General de Empresa e Industria, Comisión Europea, [21 de marzo de 2010]. http://www.meddev.info/_documents/2_1_3_rev_3-



- 12_2009_en.pdf
39. [Europa]. 2019. "Manual on borderline and classification in the community regulatory framework for medical devices. Version 1.22". Working Group on Borderline and Classification, [mayo de 2019]. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/md_topics-interest/docs/md_borderline_manual_05_2019_en.pdf
 40. [Europa]. 2009. "Reglamento (CE) n.º. 1170/2009 de la Comisión, de 30 de noviembre de 2009, por la que se modifican la Directiva 2002/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo y el Reglamento (CE) n.º. 1925/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo en lo relativo a las listas de vitaminas y minerales y sus formas que pueden añadirse a los alimentos, incluidos los complementos alimenticios". Diario Oficial de la Unión Europea, [01 de diciembre de 2009], DO L 314 de 1122009, p 36/42. <http://data.europa.eu/eli/reg/2009/1170/oj>
 41. [Europa]. 2011. "Reglamento (UE) n.º. 1161/2011 de la Comisión, de 14 de noviembre de 2011, por la que se modifican la Directiva 2002/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, el Reglamento (CE) n.º. 1925/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo y el Reglamento (CE) n.º. 953/2009 de la Comisión en lo relativo a las listas de sustancias minerales que pueden añadirse a los alimentos". Diario Oficial de la Unión Europea, [15 de noviembre de 2011], DO L 296 de 15112011, p 29/30. <http://data.europa.eu/eli/reg/2011/1161/oj>
 42. [Europa]. 2008. "Informe de la Comisión al Consejo y al Parlamento Europeo sobre la utilización de sustancias distintas de las vitaminas y los minerales en los complementos alimenticios. SEC(2008)2976/7". Comisión de las Comunidades Europeas, [05 de diciembre de 2008]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:52008DC0824&from=ES>
 43. [Europa]. 2012. "Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea". Diario Oficial de la Unión Europea, [26 de octubre de 2012], DO C 326 de 26102012, p 47/390. http://data.europa.eu/eli/treaty/tfeu_2012/oj
 44. [Europa]. 2014. "Reglamento (UE) n.º. 119/2014 de la Comisión, de 7 de febrero de 2014, por el que se modifica la Directiva 2002/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo y el Reglamento (CE) n.º. 1925/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, en lo que se refiere a la levadura enriquecida con cromo utilizada en la fabricación de complementos alimenticios y el lactato de cromo (III) trihidrato añadido a los alimentos". Diario Oficial de la Unión Europea, [08 de febrero de 2014], DO L 39 de 822014, p 44/45. [http://data.europa.eu/eli/reg/2014/119\(1\)/oj](http://data.europa.eu/eli/reg/2014/119(1)/oj)
 45. [Europa]. 2015. "Reglamento (UE) n.º. 2015/414 de la Comisión, de 12 de marzo de 2015, por el que se modifica la Directiva 2002/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo en lo referente al ácido (6 S)-5-metiltetrahidrofólico, sal de glucosamina, utilizado en la fabricación de complementos alimenticios". Diario Oficial de la Unión Europea, [13 de marzo de 2015], DO L 68 de 1332015, p 26/27. <http://data.europa.eu/eli/reg/2015/414/oj>
 46. [Europa]. 2017. "Reglamento (UE) n.º. 2017/1203 de la Comisión, de 5 de julio de 2017, por el que se modifica la Directiva 2002/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo y el Reglamento (CE) n.º. 1925/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que respecta al silicio orgánico (monometilsilanotriol) y a los oligosacáridos fosforilados de calcio (POs-Ca®) añadidos a los alimentos y utilizados en la fabricación de complementos alimenticios". Diario Oficial de la Unión Europea, [06 de julio de 2017], DO L 173 de 672017, p 9/11. <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/1203/oj>
 47. González De Llano D, Moreno-Arribas MV, Bartolomé B. Cranberry Polyphenols and Prevention against Urinary Tract Infections: Relevant Considerations. *Molecules*. 2020;25(15):3523. doi: 10.3390/molecules25153523
 48. González De Llano D, Liu H, Khoo C, Moreno-Arribas MV, Bartolomé B. Some New Findings Regarding the Antiadhesive Activity of Cranberry Phenolic Compounds and Their Microbial-Derived Metabolites against Uropathogenic Bacteria. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2019;67(8):2166-74. doi: 10.1021/acs.jafc.8b05625
 49. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature Reviews Microbiology*. 2015;13(5):269-84. doi: 10.1038/nrmicro3432
 50. [Alemania]. 2012. "Sentencia del Tribunal de Justicia (Sala Quinta), de 6 de septiembre de 2012, «Directiva 2001/83/CE — Medicamentos para uso humano — Artículo 1, punto 2, letra b) — Concepto de medicamento "por su función" — Definición del concepto de "acción farmacológica"». Asunto C-308/11. ECLI:EU:C:2012:548". Tribunal de Justicia (Sala Quinta), [06 de septiembre de 2012]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX:62011CJ0308>
 51. [Europa]. 2017. "Decisión de Ejecución (UE) 2017/1445 de la Comisión, de 8 de agosto de 2017, sobre el grupo de productos cuya acción principal prevista, basada en las proantocianidinas (PAC) del arándano rojo (*Vaccinium macrocarpon*), es prevenir o tratar la cistitis [notificada con el número C(2017) 5341]". Diario Oficial de la Unión Europea, [10 de agosto de 2017], DO L 207 de 1082017, p 28/29. http://data.europa.eu/eli/dec_impl/2017/1445/oj
 52. [España]. 2018. "Real Decreto 85/2018, de 23 de febrero, por el que se regulan los productos cosméticos". Boletín Oficial del Estado,



- [27 de febrero de 2018], BOE-A-2018-2693.
<https://www.boe.es/eli/es/rd/2018/02/23/85>
53. 2020. "Manual of the Working Group on Cosmetic Products (Sub-group on Borderline Products) on the Scope of Application of the Cosmetics Regulation (EC) n°. 1223/2009 (Art. 2(1)(a)). Version 5.2". Working Group on Cosmetic Products, Sub-group on Borderline Products, [01 de septiembre de 2020]. <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/42850/attachments/1/translations/en/renditions/native>
54. 2015. "Guidance document on the demarcation between the cosmetic products Directive 76/768 and the medicinal products Directive 2001/83 as agreed between the commission services and the competent authorities of Member States". Comisión Europea, [12 de octubre de 2015]. <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/13032/attachments/1/translations/en/renditions/native>
55. [España]. 2004. "Real Decreto 2131/2004, de 29 de octubre, por el que se modifica el Real Decreto 1599/1997, de 17 de octubre, sobre productos cosméticos". Boletín Oficial del Estado, [30 de octubre de 2004], BOE-A-2004-18574.
<https://www.boe.es/eli/es/rd/2004/10/29/2131>
56. [España]. 2005. "Real Decreto 209/2005, de 25 de febrero, por el que se modifica el Real Decreto 1599/1997, de 17 de octubre, sobre productos cosméticos". Boletín Oficial del Estado, [26 de febrero de 2005], BOE-A-2005-3243.
<https://www.boe.es/eli/es/rd/2005/02/25/209>
57. [España]. 2010. "Solicitud de autorización de comercialización para productos de higiene personal". Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, [2010].
https://www.aemps.gob.es/cosmeticos-cuidado-personal/docs/solicAutori_proHigPersonal.pdf?x58524
58. Alkahtani R, Stone S, German M, Waterhouse P. A review on dental whitening. *Journal of Dentistry*. 2020;100:103423.
doi: 10.1016/j.ident.2020.103423
59. Naidu AS, Bennani V, Brunton JMAP, Brunton P. Over-the-Counter Tooth Whitening Agents: A Review of Literature. *Brazilian Dental Journal*. 2020;31(3):221-35.
doi: 10.1590/0103-6440202003227
60. [Europa]. 2006. "Reglamento (CE) n°. 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de diciembre de 2006, relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y preparados químicos (REACH), por el que se crea la Agencia Europea de Sustancias y Preparados Químicos, se modifica la Directiva 1999/45/CE y se derogan el Reglamento (CEE) n°. 793/93 del Consejo y el Reglamento (CE) n°. 1488/94 de la Comisión así como la Directiva 76/769/CEE del Consejo y las Directivas 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE y 2000/21/CE de la Comisión". Diario Oficial de la Unión Europea, [30 de diciembre de 2006], DO L 396 de 30122006, p 1/852.
<http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1907/oj>
61. [España]. 2011. "Nota Informativa sobre Productos Desinfectantes". Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, [29 de marzo de 2011].
https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/cosmeticos-Higiene/2011/docs/NI_01-2011_prod-Desinfectantes.pdf?x10382
62. [España]. 2021. "Resolución de 2 de junio de 2021, de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, por la que se atribuye la condición de medicamento de uso humano a los antisépticos destinados al campo quirúrgico preoperatorio y a la desinfección del punto de inyección". Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, [19 de junio de 2021].
<https://www.boe.es/eli/es/res/2021/06/02/5>
63. 2020. "Orientaciones sobre la legislación aplicable a los limpiadores y desinfectantes que no se aclaran para las manos (en forma de gel, solución, etc.)". Comisión Europea, [30 de marzo de 2020]. <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/40523/attachments/2/translations/es/renditions/native>
64. 2020. "Documento técnico acerca del ámbito de aplicación del Reglamento (CE) n°. 1223/2009 sobre los productos cosméticos [artículo 2, apartado 1, letra a)]. Reivindicaciones en geles de manos hidroalcohólicos que no se aclaran en el contexto de la pandemia de COVID-19". Subgrupo de Trabajo sobre Productos "Frontera", Grupo de Trabajo sobre Productos Cosméticos, [12 de noviembre de 2020].
<https://ec.europa.eu/docsroom/documents/44913/attachments/1/translations/es/renditions/native>
65. [España]. 2020. "Nota Informativa: La AEMPS informa sobre las soluciones y geles hidroalcohólicos de desinfección de manos con eficacia viricida demostrada. COS 7/2020". Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, [08 de mayo de 2020].
<https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/cosmeticos-cuidado-personal/biocidas/2020/NI-COS-7-eficacia-viricida.pdf?x44154>
66. Leslie RA, Zhou SS, Macinga DR. Inactivation of SARS-CoV-2 by commercially available alcohol-based hand sanitizers. *American Journal of Infection Control*. 2021;49(3):401-2.
doi: 10.1016/j.ajic.2020.08.020
67. Golin AP, Choi D, Ghahary A. Hand sanitizers: A review of ingredients, mechanisms of action, modes of delivery, and efficacy against coronavirus. *American Journal of Infection Control*. 2020;48(9):1062-7.
doi: 10.1016/j.ajic.2020.06.182
68. [España]. 2021. "Antisépticos para piel sana autorizados por la



- AEMPS que han demostrado eficacia frente a virus atendiendo a la norma UNE-EN14476". Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, [17 de septiembre de 2021].
<https://www.aemps.gob.es/cosmeticos-cuidado-personal/docs/listado-biocidas-eficacia-viricida-17-09-21.pdf?x44154>
69. Jairoun AA, Al-Hemyari SS, Shahwan M. The pandemic of COVID-19 and its implications for the purity and authenticity of alcohol-based hand sanitizers: The health risks associated with falsified sanitizers and recommendations for regulatory and public health bodies. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 2021;17(1):2050-1.
doi: 10.1016/j.sapharm.2020.04.014
 70. [España]. 2020. "Tabla resumen de productos: equipos de protección individual (EPI), productos sanitarios (PS) y otros. Versión 2". Ministerio de Industria, Comercio y Turismo, https://www.mincotur.gob.es/es-es/COVID-19/industria/GuiaFabricacionEpis/Generalidades/Tabla_resumen_de_productos_EPI_y_PS_v2.pdf
 71. Coclite D, Napoletano A, Gianola S, del Monaco A, D'Angelo D, Fauci A, et al. Face Mask Use in the Community for Reducing the Spread of COVID-19: A Systematic Review. *Frontiers in Medicine*. 2021;7(1060).
doi: 10.3389/fmed.2020.594269
 72. Ju JTJ, Boisvert LN, Zuo YY. Face masks against COVID-19: Standards, efficacy, testing and decontamination methods. *Advances in Colloid and Interface Science*. 2021;292:102435.
doi: 10.1016/j.cis.2021.102435
 73. [España]. 2019. "Mascarillas quirúrgicas. Requisitos y métodos de ensayo. UNE-EN 14683:2019 + AC:2019". Asociación Española de Normalización, [05 de diciembre de 2019].
<https://www.une.org/encuentra-tu-norma/busca-tu-norma/norma/?c=N0062987>
 74. [España]. 2021. "Dispositivos de protección respiratoria. Medias máscaras filtrantes de protección contra partículas. Requisitos, ensayos, marcado. UNE-EN 149:2001 + A1:2010". Asociación Española de Normalización, [27 de enero de 2010].
<https://www.une.org/encuentra-tu-norma/busca-tu-norma/norma/?c=N0044643>
 75. [España]. 2020. "¿Qué debes tener en cuenta al comprar una mascarilla?". Ministerio de Consumo, https://www.mscbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/030520_GUIA_COMPRA_MASCARILLAS.pdf
 76. [España]. 2003. "Real Decreto 1801/2003, de 26 de diciembre, sobre seguridad general de los productos". *Boletín Oficial del Estado*, [10 de enero de 2004], BOE-A-2004-511.
<https://www.boe.es/eli/es/rd/2003/12/26/1801/con>
 77. [España]. 2021. "Mascarillas higiénicas no reutilizables. Requisitos de materiales, diseño, confección, marcado y uso. Parte 1: Para uso en adultos. UNE 0064-1:2021". Asociación Española de Normalización, [08 de septiembre de 2021].
<https://www.une.org/encuentra-tu-norma/busca-tu-norma/norma/?c=N0066541>
 78. [España]. 2021. "Mascarillas higiénicas reutilizables para adultos y población infantil. Requisitos de materiales, diseño, confección, marcado y uso. UNE 0065:2021". Asociación Española de Normalización, [08 de septiembre de 2021].
<https://www.une.org/encuentra-tu-norma/busca-tu-norma/norma/?c=N0066543>
 79. [Europa]. 1965. "Directiva 65/65/CEE del Consejo, de 26 de enero de 1965, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas, sobre especialidades farmacéuticas". *Diario Oficial de las Comunidades Europeas*, [26 de enero de 1965], DO 22 de 921965, p 369/373.
<http://data.europa.eu/eli/dir/1965/65/oj>
 80. [Europa]. 2003. "Directiva 2003/94/CE de la Comisión, de 8 de octubre de 2003, por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano y de los medicamentos en investigación de uso humano". *Diario Oficial de la Unión Europea*, [14 de octubre de 2003], DO L 262 de 14102003, p 22/26.
<http://data.europa.eu/eli/dir/2003/94/oj>
 81. [Europa]. 2013. "Directrices, de 5 de noviembre de 2013, sobre prácticas correctas de distribución de medicamentos para uso humano". *Diario Oficial de la Unión Europea*, [23 de noviembre de 2013], DO C 343 de 23112013, p 1/14.
[https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX:52013XC1123\(01\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX:52013XC1123(01))
 82. [Europa]. 2015. "Directrices, de 19 de marzo de 2015, sobre prácticas correctas de distribución de principios activos para medicamentos de uso humano". *Diario Oficial de la Unión Europea*, [21 de marzo de 2015], DO C 95 de 2132015, p 1/9.
[https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=celex:52015XC0321\(01\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=celex:52015XC0321(01))
 83. [Europa]. 2015. "Directrices, de 19 de marzo de 2015, sobre la evaluación formal de riesgos a efectos de determinar las prácticas correctas de fabricación apropiadas para los excipientes de medicamentos de uso humano". *Diario Oficial de la Unión Europea*, [21 de marzo de 2015], DO C 95 de 2132015, p 10/13.
[https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX:52015XC0321\(02\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX:52015XC0321(02))
 84. [Europa]. 2004. "Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, que modifica la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano". *Diario Oficial de la Unión Europea*,



- [30 de abril de 2004], DO L 136 de 3042004, p 34/57.
<http://data.europa.eu/eli/dir/2004/27/oj>
85. Hebert AA. A new therapeutic horizon in diaper dermatitis: Novel agents with novel action. *International Journal of Women's Dermatology*. 2021;7(4):466-70.
doi: 10.1016/j.ijwd.2021.02.003
86. Verzi AE, Nasca MR, Dall'Oglio F, Cosentino C, Micali G. A novel treatment of intertrigo in athletes and overweight subjects. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2021;20(S1):23-7.
doi: 10.1111/jocd.14097
87. Ågren MS, Phothong N, Burian EA, Mogensen M, Hædersdal M, Jorgensen LN. Topical Zinc Oxide Assessed in Two Human Wound-healing Models. *Acta Derm Venereol*. 2021;101(5):adv00465.
doi: 10.2340/00015555-3829
88. Pather P, Hines S, Kynoch K, Coyer F. Effectiveness of topical skin products in the treatment and prevention of incontinence-associated dermatitis: a systematic review. *JBI Evidence Synthesis*. 2017;15(5):1473-96.
doi: 10.11124/jbisrir-2016-003015
89. Dubald M, Bourgeois S, Andrieu V, Fessi H. Ophthalmic Drug Delivery Systems for Antibiotherapy—A Review. *Pharmaceutics*. 2018;10(1):10.
doi: 10.3390/pharmaceutics10010010
90. Holland EJ, Fingeret M, Mah FS. Use of Topical Steroids in Conjunctivitis: A Review of the Evidence. *Cornea*. 2019;38(8):1062-7.
doi: 10.1097/ico.0000000000001982
91. Kuc CJ, Lebow KA. Contact Lens Solutions and Contact Lens Discomfort: Examining the Correlations Between Solution Components, Keratitis, and Contact Lens Discomfort. *Eye & Contact Lens*. 2018;44(6):355-66.
doi: 10.1097/icl.0000000000000458
92. Zaki M, Pardo J, Carracedo G. A review of international medical device regulations: Contact lenses and lens care solutions. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2019;42(2):136-46.
doi: 10.1016/j.clae.2018.11.001
93. Zhang X, M VJ, Qu Y, He X, Ou S, Bu J, et al. Dry Eye Management: Targeting the Ocular Surface Microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(7):1398.
doi: 10.3390/ijms18071398
94. Barabino S, Benitez-Del-Castillo JM, Fuchsluger T, Labetoulle M, Malachkova N, Meloni M, et al. Dry eye disease treatment: the role of tear substitutes, their future, and an updated classification. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(17):8642-52.
doi: 10.26355/eurrev_202009_22801
95. Wang L, Du S, Wang H, Popkin BM. Influence of dietary fat intake on bodyweight and risk of obesity among Chinese adults, 1991–2015: a prospective cohort study. *The Lancet*. 2018;392:S20.
doi: 10.1016/s0140-6736(18)32649-7
96. Warrilow A, Mellor D, McKune A, Pumpa K. Dietary fat, fibre, satiation, and satiety—a systematic review of acute studies. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2019;73(3):333-44.
doi: 10.1038/s41430-018-0295-7
97. Glyn-Jones S, Palmer AJR, Agricola R, Price AJ, Vincent TL, Weinans H, et al. Osteoarthritis. *The Lancet*. 2015;386(9991):376-87.
doi: 10.1016/s0140-6736(14)60802-3
98. Gudbergesen H, Boesen M, Lohmander LS, Christensen R, Henriksen M, Bartels EM, et al. Weight loss is effective for symptomatic relief in obese subjects with knee osteoarthritis independently of joint damage severity assessed by high-field MRI and radiography. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2012;20(6):495-502.
doi: 10.1016/j.joca.2012.02.639
99. Uthman OA, Van Der Windt DA, Jordan JL, Dziedzic KS, Healey EL, Peat GM, et al. Exercise for lower limb osteoarthritis: systematic review incorporating trial sequential analysis and network meta-analysis. *BMJ*. 2013;347(sep20 1):f5555-f.
doi: 10.1136/bmj.f5555
100. Kolasiński SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care & Research*. 2020;72(2):149-62.
doi: 10.1002/acr.24131
101. Gupta RC, Lall R, Srivastava A, Sinha A. Hyaluronic Acid: Molecular Mechanisms and Therapeutic Trajectory. *Front Vet Sci*. 2019;6:192.
doi: 10.3389/fvets.2019.00192
102. Abad Luna MC. La frontera en productos sanitarios. *Divulgación Técnica*. 2013;175:30-5.
doi:
103. Arias Pou P, Delgado Latorre A, Aguinalde Toya A, Gaspar Carreño M, Silberberg Muiño JM, Sobrido Sampedro C. Presentaciones de ácido hialurónico ¿son realmente diferentes? *OFIL ILAPHAR*. 2017;28(3):265-73.
doi:
104. 2020. "Annual Report 2019". Agencia Europea de Medicamentos, [15 de junio de 2020].
https://www.ema.europa.eu/documents/annual-report/2019-annual-report-european-medicines-agency_en.pdf
105. [Europa]. 2021. "Annual Report 2020". Agencia Europea de Medicamentos, [14 de junio de 2021].
https://www.ema.europa.eu/documents/annual-report/2020-annual-report-european-medicines-agency_en.pdf
106. [Europa]. 2021. "Guideline on quality documentation for medicinal products when used with a medical device. EMA/CHMP/QWP/BWP/259165/2019". Comité de Medicamentos de Uso Humano, Agencia Europea de Medicamentos, [23 de julio



- de 2021].
https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-quality-documentation-medicinal-products-when-used-medical-device-first-version_en.pdf
107. 2021. "Human Regulatory Overview: Medical Devices - Medicinal Products that Include a Medical Device ('Combination Products)". Agencia Europea de Medicamentos, [https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/medical-devices#medicinal-products-that-include-a-medical-device-\(combination-products\)-section](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/medical-devices#medicinal-products-that-include-a-medical-device-(combination-products)-section)
 108. l'Ons G. Could pre-filled safety syringes facilitate the adoption of home administration for cancer patients? *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2020;26(8):1934-6.
doi: 10.1177/1078155220961463
 109. Sacha G, Rogers JA, Miller RL. Pre-filled syringes: a review of the history, manufacturing and challenges. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2015;20(1):1-11.
doi: 10.3109/10837450.2014.982825
 110. Chandel A, Goyal AK, Ghosh G, Rath G. Recent advances in aerosolised drug delivery. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019;112:108601.
doi: 10.1016/j.biopha.2019.108601
 111. Popov TA, Passalacqua G, González-Díaz SN, Plavec D, Braido F, García-Abujeta J-L, et al. Medical devices in allergy practice. *World Allergy Organization Journal*. 2020;13(10):100466.
doi: 10.1016/j.waojou.2020.100466
 112. Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Jordan V. Progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020(6).
doi: 10.1002/14651858.CD002126.pub4
 113. Abbas AM, Samy A, Atwa K, Ghoneim HM, Loffy M, Saber Mohamed H, et al. The role of levonorgestrel intra-uterine system in the management of adenomyosis: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2020;99(5):571-81.
doi: 10.1111/aogs.13798
 114. Li L, Leng J, Jia S, Lang J. Treatment of symptomatic adenomyosis with the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2019;146(3):357-63.
doi: 10.1002/ijgo.12887
 115. Quarterman JC, Geary SM, Salem AK. Evolution of drug-eluting biomedical implants for sustained drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2021;159:21-35.
doi: 10.1016/j.ejpb.2020.12.005
 116. Ortsäter G, Borgström F, Baldwin M, Miltenburger C. Incorporating the Environmental Impact into a Budget Impact Analysis: The Example of Adopting RESPIMAT® Re-usable Inhaler. *Applied Health Economics and Health Policy*. 2020;18(3):433-42.
doi: 10.1007/s40258-019-00540-0
 117. Janson C, Henderson R, Löfdahl M, Hedberg M, Sharma R, Wilkinson AJK. Carbon footprint impact of the choice of inhalers for asthma and COPD. *Thorax*. 2020;75(1):82-4.
doi: 10.1136/thoraxjnl-2019-213744
 118. Beck RW, Bergenstal RM, Laffel LM, Pickup JC. Advances in technology for management of type 1 diabetes. *The Lancet*. 2019;394(10205):1265-73.
doi: 10.1016/s0140-6736(19)31142-0
 119. Mueller-Godeffroy E, Vonthein R, Ludwig-Seibold C, Heidtmann B, Boettcher C, Kramer M, et al. Psychosocial benefits of insulin pump therapy in children with diabetes type 1 and their families: The pumpkin multicenter randomized controlled trial. *Pediatric Diabetes*. 2018;19(8):1471-80.
doi: 10.1111/pedi.12777
 120. Sharma R, Singh D, Gaur P, Joshi D. Intelligent automated drug administration and therapy: future of healthcare. *Drug Delivery and Translational Research*. 2021;11(5):1878-902.
doi: 10.1007/s13346-020-00876-4
 121. Minssen T, Mimler M, Mak V. When Does Stand-Alone Software Qualify as a Medical Device in the European Union?—The Cjeu's Decision in Snitem and What it Implies for the Next Generation of Medical Devices. *Medical Law Review*. 2020;28(3):615-24.
doi: 10.1093/medlaw/fwaa012
 122. Sebastian S, Liu Y, Christensen R, Raina DB, Tägil M, Lidgren L. Antibiotic containing bone cement in prevention of hip and knee prosthetic joint infections: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Orthopaedic Translation*. 2020;23:53-60.
doi: 10.1016/j.jot.2020.04.005
 123. Singh R, Bathaei MJ, Istif E, Beker L. A Review of Bioresorbable Implantable Medical Devices: Materials, Fabrication, and Implementation. *Advanced Healthcare Materials*. 2020;9(18):2000790.
doi: 10.1002/adhm.202000790
 124. Kapadia BH, Berg RA, Daley JA, Fritz J, Bhave A, Mont MA. Periprosthetic joint infection. *The Lancet*. 2016;387(10016):386-94.
doi: 10.1016/s0140-6736(14)61798-0
 125. Arciola CR, Campoccia D, Montanaro L. Implant infections: adhesion, biofilm formation and immune evasion. *Nature Reviews Microbiology*. 2018;16(7):397-409.
doi: 10.1038/s41579-018-0019-y
 126. Beksinska M, Wong R, Smit J. Male and female condoms: Their key role in pregnancy and STI/HIV prevention. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2020;66:55-67.
doi: 10.1016/j.bpobgyn.2019.12.001
 127. Steiner RJ, Pampati S, Kortsmit KM, Liddon N, Swartzendruber A, Pazol K. Long-Acting Reversible Contraception, Condom Use, and



- Sexually Transmitted Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Preventive Medicine*. 2021;61(5):750-60.
doi: 10.1016/j.amepre.2021.04.032
128. Butcher MJ, Zubert T, Christiansen K, Carranza A, Pawlicki P, Seibel S. Topical Agents for Premature Ejaculation: A Review. *Sexual Medicine Reviews*. 2020;8(1):92-9.
doi: 10.1016/j.sxmr.2019.03.003
129. Scafa Udriște A, Niculescu A-G, Grumezescu AM, Bădilă E. Cardiovascular Stents: A Review of Past, Current, and Emerging Devices. *Materials*. 2021;14(10):2498.
doi: 10.3390/ma14102498
130. Tomberli B, Mattesini A, Baldereschi GI, Di Mario C. A Brief History of Coronary Artery Stents. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2018;71(5):312-9.
doi: 10.1016/j.rec.2017.11.022
131. Kommineni N, Saka R, Khan W, Domb AJ. Non-polymer drug-eluting coronary stents. *Drug Delivery and Translational Research*. 2018;8(4):903-17.
doi: 10.1007/s13346-017-0414-3
132. [España]. 1996. "Real Decreto 9/1996, de 15 de enero, por el que se regula la selección de los efectos y accesorios, su financiación con fondos de la Seguridad Social o fondos estatales afectos a la sanidad y su régimen de suministro y dispensación a pacientes no hospitalizados". *Boletín Oficial del Estado*, [07 de febrero de 1996], BOE-A-1996-2545.
<https://www.boe.es/eli/es/rd/1996/01/15/9>
133. Tarricone R, Ciani O, Torbica A, Brouwer W, Chaloutsos G, Drummond MF, et al. Lifecycle evidence requirements for high-risk implantable medical devices: a European perspective. *Expert Review of Medical Devices*. 2020;17(10):993-1006.
doi: 10.1080/17434440.2020.1825074
134. Ben-Menahem SM, Nistor-Gallo R, Macia G, von Krogh G, Goldhahn J. How the new European regulation on medical devices will affect innovation. *Nature Biomedical Engineering*. 2020;4(6):585-90.
doi: 10.1038/s41551-020-0541-x
135. Lubbers BR, Schilhabel A, Cobbaert CM, Gonzalez D, Dombink I, Brüggemann M, et al. The New EU Regulation on *in vitro* Diagnostic Medical Devices: Implications and Preparatory Actions for Diagnostic Laboratories. *HemaSphere*. 2021;5(5):e568.
doi: 10.1097/hs9.0000000000000568

Si desea citar nuestro artículo:

**La frontera con los productos sanitarios
en el actual marco legislativo español**

Pau Antich-Isern y Juan Aparicio-Blanco

An Real Acad Farm [Internet].

An. Real Acad. Farm. Vol. 88. nº 2 (2022) · pp 209-234

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2022.88.02.06>

FÁRMACOS DE NUEVA APROBACIÓN

NEWLY APPROVED DRUGS

FÁRMACOS NOVEDOSOS AUTORIZADOS RECIENTEMENTE POR EMA Y FDA (2º TRIMESTRE DE 2022)

NOVEL DRUGS RECENTLY AUTHORIZED BY EMA AND FDA (Q2, 2022)

Santiago Cuéllar Rodríguez

Real Academia Nacional de Farmacia

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

NOTICIAS

EMA:

Semaglutida (Wegovy®): obesidad. Voxelotor (Oxbryta®): anemia falciforme. Finerenona (Kerendia®): insuficiencia renal. Lonapegsomatropina (Lonapegsomatropina ascendis®): trastorno del crecimiento (déficit HG). Somatrogon (Ngenla®): trastorno del crecimiento (déficit HG). Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®): covid-19. Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld®): covid-19. Tecovirimat (Tecovirimat Siga®): viruela. Sotorasib (Lumykras®): cáncer de pulmón. Tepotinib (Tepmetko®): cáncer de pulmón. Enfortumab vedotina (Padcev®): cáncer urotelial. Ciltacabtagene autoleucel (Carvykti®): mieloma múltiple. Mosunetuzumab (Lunsumio®): linfoma folicular. Avacopan (Tavneos®): granulomatosis. Inebilizumab (Uplizna®): neuromielitis óptica. Anifrolumab (Saphnelo®): lupus eritematoso sistémico. Eptinezumab (Vyepti®): migraña. Glucarpidasa (Voraxaze®): intoxicación por metotrexato.

FDA:

Tirzepatida (Mounjaro®): diabetes mellitus tipo 2. Vonoprazan (Voquezna®): infección por Helicobacter pylori. Mavacamten (Camzyos®): miocardiopatía hipertrófica. Tapinarof (Vtama®): psoriasis. Oteseconazol (Vivjoa®): candidiasis vulvovaginal. Relatlimag/Nivolumab (Opdualag®): melanoma. Pacritinib (Vonjo®): mielofibrosis. Ganaxolona (Ztalmy®): epilepsia por déficit CDKL5. Lutecio (177Lu) Vipivotida Tetraxetano (Pluvicto®): cáncer de próstata (radioterapia).



1. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA)

Semaglutida (Wegovy®) Novo Nordisk

Indicación: Complemento de una dieta baja en calorías y aumento de la actividad física para controlar el peso, incluida la pérdida de peso y el mantenimiento del peso, en adultos con un índice de masa corporal (IMC) inicial de $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesidad), o $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$ (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso, tal como disglucemia (prediabetes o diabetes mellitus tipo 2), hipertensión, dislipidemia, apnea obstructiva del sueño o enfermedad cardiovascular.

Tipo: Autorizado el 6-1-2022. Medicamento biológico, constituido por un análogo de acción prolongada del GLP-1 (péptido 1 similar al glucagón) humano. La semaglutida tiene una homología de secuencia del 94 % con el GLP-1 humano, el análogo Aib8, Arg34-GLP-1(7-37) en el que el grupo ϵ -amino de la lisina en la posición 26 está unido a una cadena lateral lineal formada por dos restos enlazados de ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico (ADO), seguidos de ácido γ -glutámico y de ácido 1,18-octadecanodioico.

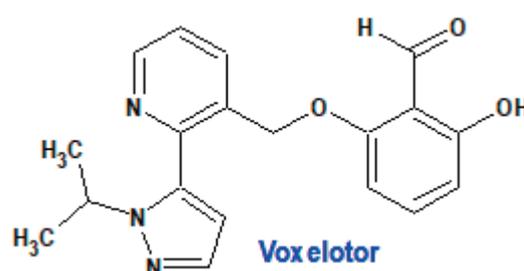
Mecanismo: Es un agonista del receptor de GLP-1, al que se une selectivamente y lo activa. El GLP-1 es un regulador fisiológico del apetito y la ingesta de calorías, que está presente en varias áreas del cerebro involucradas en la regulación homeostática de la ingesta de alimentos, como el hipotálamo y el tronco encefálico. La semaglutida puede afectar el sistema de recompensa hedonista a través de efectos directos e indirectos en áreas del cerebro que incluyen el tabique, el tálamo y la amígdala. La semaglutida reduce la ingesta de energía, aumenta la sensación de saciedad, la saciedad y el control de la alimentación, reduce la sensación de hambre y la frecuencia e intensidad de los antojos, así como la preferencia por alimentos ricos en grasas. Además, la semaglutida reduce la glucosa en sangre de forma dependiente de la glucosa al estimular la secreción de insulina y reducir la secreción de glucagón cuando la glucosa en sangre es alta; durante la hipoglucemia, la semaglutida disminuye la secreción de insulina y no altera la secreción de glucagón.

Eficacia clínica: Ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo de 68 semanas, incluyendo a 1961 pacientes con obesidad ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) o con sobrepeso ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$) y al menos una comorbilidad relacionada con el peso. Todos los pacientes siguieron una dieta baja en calorías y aumentaron la actividad física durante todo el ensayo. Al final del tratamiento (semana 68), la pérdida de peso fue superior y clínicamente significativa en comparación con el placebo (-14,9 vs. -2,4%). Ade-

más, una mayor proporción de pacientes lograron una pérdida de peso $\geq 5\%$ (84 vs. 31%), $\geq 10\%$ (66 vs. 12%) y $\geq 15\%$ (48 vs. 5%). Entre los pacientes con prediabetes al inicio, la proporción de pacientes normoglucémicos al final del tratamiento fue del 84 vs. 48%.

Eventos adversos: Los más comunes son náusea (44%), diarrea (30%), vómitos (25%), estreñimiento (24%), dolor abdominal ($> 10\%$), cefalea ($> 10\%$) y fatiga ($> 10\%$). Un 4,3% de los pacientes suspendieron el tratamiento debidos a los eventos adversos gastrointestinales.

Voxelotor (Oxbryta®) Global Blood Therapeutics



Indicación: Tratamiento de la anemia hemolítica debida a la enfermedad de células falciformes en adultos y pacientes pediátricos a partir de los 12 años de edad como monoterapia o en combinación con hidroxycarbamida.

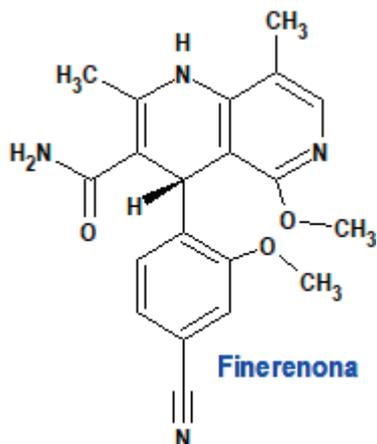
Tipo: Autorizado el 14-2-2022, como medicamento huérfano; autorizado previamente en Estados Unidos (25-11-2019).

Mecanismo: Es un inhibidor de la polimerización de la hemoglobina S (HbS) que se une a la HbS con una estequiometría de 1:1 y muestra un reparto preferencial en los glóbulos rojos. Al aumentar la afinidad de la Hb por el oxígeno, voxelotor demuestra una inhibición dependiente de la dosis de la polimerización de la HbS. Voxelotor inhibe la formación de células falciformes en los glóbulos rojos y mejora la deformabilidad de estos.

Eficacia clínica: Ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, incluyendo a 247 pacientes. La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta de Hb definida como un aumento de Hb $> 1 \text{ g/dl}$ (0,62 mmol/l) desde el inicio hasta la semana 24. La tasa de respuesta para voxelotor fue del 51,1% vs 6,5 % con placebo.

Eventos adversos: Los más comunes incluyen cefalea (32%), diarrea (23%) y dolor abdominal (23%). Fueron graves cefalea (1,1%) e hipersensibilidad al fármaco (1,1%). La interrupción permanente debido a una reacción adversa se produjo en el 2,3 % de los pacientes y se produjeron modificaciones de dosis debido a una reacción adversa en el 13,6 % de los pacientes.

Finerenona (Kerendia®) Bayer



Indicación: Tratamiento de la enfermedad renal crónica (estadio 3 y 4 con albuminuria) asociada con diabetes tipo 2 en adultos.

Tipo: Autorizado el 16-2-2022; autorizado previamente en Estados Unidos (9-7-2021).

Mecanismo: Antagonista selectivo del receptor de mineralocorticoides (MR). Su unión al MR da lugar a un complejo receptor-ligando específico que bloquea el reclutamiento de coactivadores transcripcionales implicados en la expresión de mediadores proinflamatorios y profibróticos.

Eficacia clínica: Ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo incluyendo a 5674 pacientes, con un seguimiento medio de 2,6 años. La variable principal de eficacia fue una combinación del tiempo hasta la primera aparición de insuficiencia renal (definida como diálisis crónica o trasplante de riñón, o una disminución sostenida de la TFGe a < 15 ml/min/1,73 m² durante al menos 4 semanas), una disminución sostenida de la TFGe del 40% o más en comparación con el valor inicial durante al menos 4 semanas, o muerte renal: 17,8% con finerenona vs. 21,1% con placebo. La variable secundaria fue una combinación del tiempo hasta la primera aparición de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal u hospitalización por insuficiencia cardíaca: reducción del 31% con respecto al placebo.

Eventos adversos: Los más comunes son hiperpotasemia (18%), hipotensión, prurito y reducción de los niveles de hemoglobina (1-10%).

Lonapegsomatropina (Lonapegsomatropina Ascendis®) Ascendis

Indicación: Tratamiento del retraso del crecimiento en niños y adolescentes de 3 a 18 años debido a una secreción endógena insuficiente de la hormona del crecimiento.

Tipo: Autorizado el 11-1-2022, como medicamento huérfano; autorizado previamente en Estados Unidos (25-8-21). Medicamento biológico, constituido por somatropina (hormona de crecimiento humana recombinante; hGH) conjugada con un enlazador ligado a 4 cadenas metoxipoli-etilenglicol (mPEG) de 10 kDa (PEG10) cada una.

Mecanismo: A pH y temperatura fisiológicos, la lonapegsomatropina liberaa (mediante autoescisión del enlazador) somatropina con el mismo modo de acción y distribución que la administración diaria de somatropina, pero requiriendo una única inyección semanal.

Eficacia clínica: Ensayo de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, abierto, con control activo (somatropina) y de grupos paralelos, de 52 semanas de duración, en 161 pacientes pediátricos prepúberes sin tratamiento previo. La variable principal de eficacia fue la velocidad de crecimiento anualizada (cm/año): 11,2 (lonapegsomatropina semanal) vs 10,3 (somatropina diaria).

Eventos adversos: Los más comunes ($\geq 10\%$) son infección del tracto respiratorio superior (23%), pirexia (16%), nasofaringitis (15%), cefalea (13%) y tos (12%).

Somatrogon (Ngenla®) Pfizer

Indicación: Tratamiento de niños y adolescentes a partir de 3 años con alteraciones del crecimiento debido a una secreción insuficiente de la hormona del crecimiento.

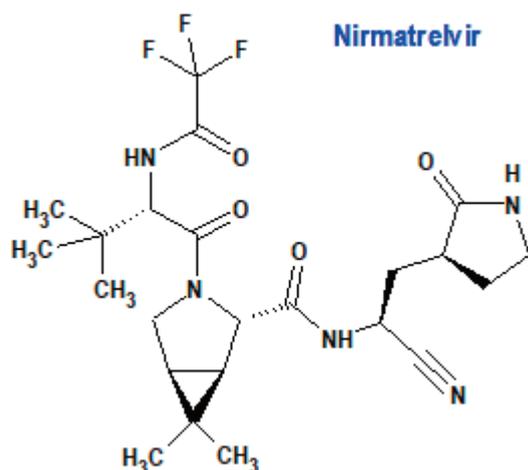
Tipo: Autorizado el 14-2-2022 como medicamento huérfano. Medicamento biológico constituido por una proteína de fusión quimérica recombinante de la hormona del crecimiento humana (hGH) con una copia del péptido C-terminal (CTP) de la cadena β de la gonadotropina coriónica humana en el extremo N-terminal y dos copias de CTP en el extremo C-terminal.

Mecanismo: Se une al receptor de la hormona del crecimiento e inicia una cascada de transducción de señales que culmina en cambios en el crecimiento y el metabolismo. La unión de somatrogon conduce a la activación de la vía de señalización STAT5b y aumenta la concentración sérica de IGF-1 de manera dependiente. Como resultado, la GH y el IGF-1 estimulan los cambios metabólicos, el crecimiento lineal y mejoran la velocidad de crecimiento en pacientes pediátricos con GHD.

Eficacia clínica: Ensayo multicéntrico, aleatorizado y abierto controlado con somatropina, sobre 224 pacientes durante un año. La variable principal de eficacia la velocidad de altura después de 12 meses de tratamiento: 10,1 cm/año (somatrogon) vs. 9,78 (somatropina).

Eventos adversos: Los más comunes son reacción en el lugar de inyección (25%), cefalea (11%) y pirexia (10%).

Nirmatrelvir / Ritonavir (Paxlovid®) Pfizer



Indicación: Tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en adultos que no requieren aporte de oxígeno suplementario y que tienen un riesgo alto de progresar a COVID-19 grave.

Tipo: Autorizado el 28-1-2022. La autorización fue condicional, debido a que el medicamento responde a una necesidad médica no satisfecha y el beneficio de la disponibilidad inmediata supera el riesgo de datos menos completos de lo que normalmente se requiere.

Mecanismo: Nirmatrelvir es un inhibidor peptidomimético de la proteasa principal (Mpro) del SARS-CoV-2 (proteasa 3C-like, 3CLpro o nsp5). La inhibición de la Mpro del SARS-CoV-2 impide que ésta pueda procesar precursores poliproteicos, lo que bloquea la replicación viral. Nirmatrelvir tiene actividad frente a aislados de SARS-CoV-2 pertenecientes a las variantes Alfa (B.1.1.7), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Lambda (C.37), Mu (B.1.621) y Ómicron (B.1.1.529), mientras que la variante Beta (B.1.351) es menos susceptible. Ritonavir inhibe el metabolismo de nirmatrelvir mediado por el citocromo CYP3A, lo que aumenta las concentraciones plasmáticas de nirmatrelvir.

Eficacia clínica: Ensayo clínico en fase 2/3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 2.246 participantes adultos sintomáticos no hospitalizados con un diagnóstico de infección por SARS-CoV-2, con al menos algún factor de riesgo de evolucionar a enfermedad grave (diabetes, sobrepeso (IMC > 25), enfermedad pulmonar crónica (incluido el asma), enfermedad renal crónica, fumador en activo, enfermedad inmunosupresora o tratamiento inmunosupresor, enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, anemia de células falciformes, trastornos del desarrollo neurológico, cáncer activo, dependencia médica de soporte tecnológico, o con 60 años de edad o más independientemente de las comorbilidades). La variable principal de eficacia fue la tasa de hospitalización rela-

cionada con COVID-19 o muerte por cualquier causa hasta el día 28: 0,8% con nirmatrelvir/ritonavir vs. 6,3% con placebo; la mortalidad por cualquier causa hasta el día 28 fue del 0% vs. 1,1%. Eventos adversos: Los más comunes son disgeusia (5,6%), diarrea (3,1%), cefalea (1,4%) y vómitos (1,1%).

Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld®) AstraZeneca

Indicación: Prevención de la COVID-19 en adultos y adolescentes a partir de 12 años que pesen al menos 40 kg, antes de una posible exposición al virus SARS-CoV-2.

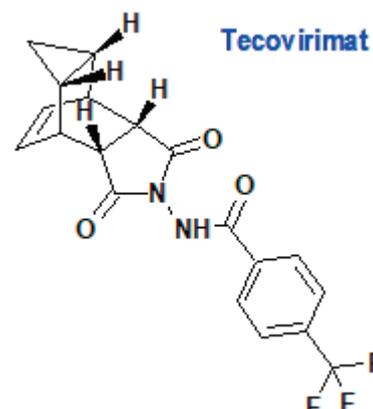
Tipo: Autorizado el 25-3-2022. Medicamento biológico, compuesto por dos anticuerpos monoclonales humanos recombinantes de tipo IgG1κ. Tiene sustituciones de aminoácidos en las regiones Fc, para prolongar la semivida de los anticuerpos y reducir la función efectora de los anticuerpos y el riesgo potencial de aumento de la enfermedad dependiente de anticuerpos

Mecanismo: Tixagevimab y cilgavimab pueden unirse simultáneamente a regiones no superpuestas del dominio de unión al receptor de la proteína espiga (RBD) del SARS-CoV-2, bloqueando su interacción con el receptor ACE2 humano, lo que impide la entrada del virus en las células.

Eficacia clínica: Ensayo clínico de fase 3 (todavía en curso), aleatorizado (2:1), doble ciego, controlado con placebo para la profilaxis previa a la exposición de COVID-19 en 5.172 adultos (≥ 18 años). El medicamento redujo en un 77% el riesgo de enfermedad sintomática por SARS-CoV-2 (COVID-19) en comparación con el placebo (0,2 vs. 1% de incidencia), durante una mediana de 83 días de seguimiento tras la administración. La eficacia fue consistente en todos los subgrupos predefinidos, incluidos la edad, el género, el origen étnico y las comorbilidades o características iniciales asociadas con un mayor riesgo de COVID-19 grave.

Eventos adversos: Los más comunes son reacciones en el lugar de la inyección (1,3 %) e hipersensibilidad (1,0 %).

Tecovirimat (Tecovirimat SIGA®) SIGA





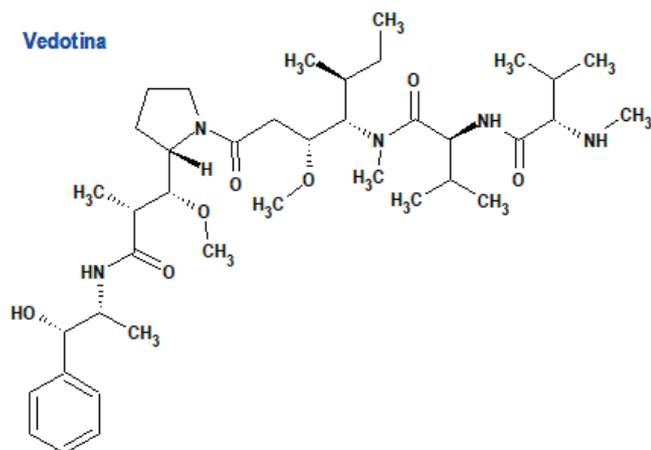
Tipo: Autorizado el 16-2-2022; autorizado previamente en Estados Unidos (3-2-2021), como medicamento huérfano.

Mecanismo: Inhibidor reversible de tipo I del Factor de Transición Epitelial-Mesenquimatoso (MET), que compite con el trifosfato de adenosina (ATP). Bloquea la fosforilación de MET y la señalización anterógrada dependiente de MET como las vías de la fosfatidilinositol 3-cinasa/proteína-cinasa B (PI3K/Akt) y de la proteína-cinasa activada por mitógenos/cinasa regulada por señales extracelulares (MAPK/ERK) de manera dependiente de la dosis.

Eficacia clínica: Estudio multicéntrico, abierto y de un solo brazo, en 275 pacientes. La variable principal de eficacia fue la respuesta objetiva confirmada (completa o parcial) conforme a los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST v1.1) evaluada por un comité de revisión independiente (CRI): 49% global y 44% en pacientes previamente tratados. La mediana de la duración de la respuesta fue de 13,8 meses (11,1 en pacientes previamente tratados).

Eventos adversos: Los más comunes ($\geq 20\%$) son edema (77%), principalmente edema periférico (66%), náuseas (30%), hipoalbuminemia (28%), diarrea (28%) y aumento de la creatinina (27%). Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 1\%$) son edema periférico (3,1%), edema generalizado (2,1%) e enfermedad intersticial pulmonar (ILD; 1,4%). El 24% suspendieron definitivamente el tratamiento; un 49% temporalmente y un 34% requirieron una reducción de la dosis, debido a reacciones adversas.

Enfortumab Vedotina (Padcev®) Astellas



Indicación: Tratamiento de pacientes adultos con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia con platino y un inhibidor del receptor de muerte programada 1 (PD-1) o del ligando 1 de muerte programada (PD-L1).

Tipo: Autorizado el 13-4-2022; autorizado previamente en Estados Unidos (18-12-2019). Medicamento biológico, conjugado de un anticuerpo monoclonal tipo IgG1 κ completamente humano (enfortumab) con un agente citotóxico, la vedotina (monometil auristatina E, MMAE), a través de una molécula enlazadora (maleimidocaproyl valina-citrulina) escindible por proteasas. La conjugación tiene lugar con los residuos de cisteína que comprenden los enlaces disulfuro intercatenarios del anticuerpo, dando lugar a un producto con una proporción de vedotina:anticuerpo de 3,8:1.

Mecanismo: El conjugado enfortumab-vedotina se une a la diana nectina-4 en la superficie celular y formar un complejo con ésta, que es rápidamente internalizado escindiéndose el conector mediante proteasas lisosómicas para permitir el suministro intracelular de vedotina, un potente agente citotóxico que actúa uniéndose a los microtúbulos para inhibir la división celular e inducir apoptosis.

Eficacia clínica: Ensayo clínico de fase 3, multicéntrico, aleatorizado y abierto, comparando enfortumab vedotina vs. quimioterapia estándar en 608 pacientes. La variable primaria de eficacia fue la supervivencia global (mediana de duración de 12,9 vs. 9,0 meses) y las variables secundarias incluyeron la supervivencia libre de progresión (mediana de duración de 5,6 vs. 3,7 meses) y la tasa de respuesta objetiva (40,7% [4,9% completa] vs 17,9% [2,7%], evaluadas por utilizando criterios RECIST v1.1).

Eventos adversos: Son graves en el 47% de los pacientes; las más frecuentes son infección del tracto urinario, lesión renal aguda (7%) y neumonía (5%). Mortales en el 3%, incluyendo disfunción multiorgánica (1,0%), disfunción hepática, shock séptico, hiperglucemia, neumonitis y absceso pélvico (0,3% cada uno). Conducen a la interrupción definitiva en el 17%: neuropatía periférica (5%) y erupción cutánea (4%). Llevan a la interrupción temporal en el 61%: neuropatía periférica (23%), erupción cutánea (11%) y fatiga (9%); es precisa una reducción de la dosis en el 34%: neuropatía periférica (10%), erupción cutánea (8%), disminución del apetito (3%) y fatiga (3%).

Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®) Janssen Cilag

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

Tipo: Autorizado el 25-5-2022, como medicamento huérfano. Medicamento de terapia avanzada basado en células autólo-



gas modificadas genéticamente, que contiene linfocitos T transducidos ex vivo mediante un vector lentiviral no replicativo que codifica un receptor antigénico quimérico (CAR) contra el antígeno de maduración de los linfocitos B (B-cell maturation antigen; BCMA), que comprende dos anticuerpos de dominio único unidos a un dominio coestimulador 4-1BB y a un dominio de señalización CD3-zeta.

Mecanismo: Inmunoterapia de linfocitos T autólogos modificados genéticamente dirigidos contra BCMA, que requiere la reprogramación de los linfocitos T del propio paciente con un transgén que codifica un receptor antigénico quimérico (CAR) que identifica y elimina las células que expresan el BCMA. El BCMA se expresa principalmente en la superficie de las células de línea B malignas del mieloma múltiple, así como en los linfocitos B y en las células plasmáticas en fase tardía. La proteína CAR del medicamento presenta dos anticuerpos de dominio único dirigidos al BCMA que se han diseñado para conferir una alta afinidad contra el BCMA humano, un dominio coestimulador 4-1BB y un dominio citoplásmico de señalización de CD3-zeta (CD3Z). Al unirse a las células que expresan BCMA, el CAR promueve la activación y expansión de los linfocitos T y la eliminación de las células con expresión de BCMA.

Eficacia clínica: Ensayo multicéntrico, abierto y de un solo brazo, incluyendo a 113 pacientes. La variable principal de eficacia fue la tasa global de respuesta según la evaluación de un Comité de Revisión Independiente: 98% (completa en el 80%). La mediana de la duración de la respuesta fue de 21,8 meses y la mediana de tiempo transcurrido hasta obtener respuesta fue de 0,95 meses; la tasa de negatividad de enfermedad mínima residual fue del 56% en los tres meses siguientes en los pacientes que experimentaron una respuesta completa.

Eventos adversos: Los más comunes son neutropenia (91%), síndrome de liberación de citocinas (SLC, 88%), pirexia (88%), trombocitopenia (73%), anemia (72%), leucopenia (54%), linfopenia (45%), dolor musculoesquelético (43%), hipotensión (41%), fatiga (40%), aumento de transaminasas (37%), infección del tracto respiratorio superior (32%), diarrea (28%), hipocalcemia (27%), hipofosfatemia (26%), náuseas (26%), cefalea (25%), tos (25%), taquicardia (23%), escalofríos (23%), encefalopatía (22%), disminución del apetito (22%), edema (22%) e hipocalcemia (20%). Se produjeron reacciones adversas graves en el 46 % de los pacientes: SLC (15%), neutropenia (6%), síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras (ICANS, 4%), sepsis (3%), trombocitopenia (3%), neutropenia febril (3%) y neumonía (3%).

Mosunetuzumab (Lunsumio®) Roche

Indicación: Tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular (FL) en recaída o refractario que han recibido al menos dos terapias sistémicas previas.

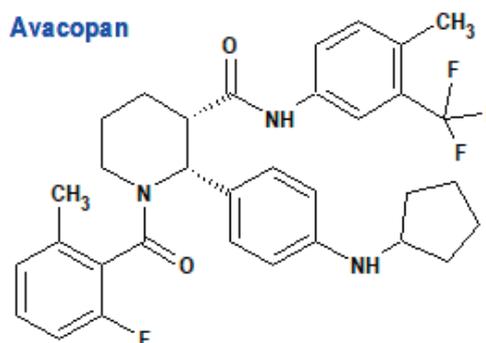
Tipo: Autorizado condicionalmente el 3-6-2022 como medicamento huérfano. Medicamento biológico, constituido por un anticuerpo monoclonal biespecífico.

Mecanismo: Anticuerpo monoclonal biespecífico que se une simultáneamente a CD20 en los linfocitos B y a CD3 en los linfocitos T. Es un agonista condicionado, ya que la muerte celular de los linfocitos B se observa solamente bajo la unión simultánea de CD20 en los linfocitos B y CD3 en los T. La unión de ambos grupos de mosunetuzumab resulta en la formación de una sinapsis inmunológica entre un linfocito B diana y un linfocito T citotóxico que conduce a una activación de linfocitos T. La liberación subsecuente de perforina y granzimas de la activación de células T a través de la sinapsis inmunológica induce la lisis de linfocitos B.

Eficacia clínica: Ensayo abierto, multicéntrico, de multicohortes de fase 1/2, de monoterapia con mosunetuzumab o la combinación con atezolizumab para pacientes con linfoma folicular y leucemia linfocítica crónica. La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta objetiva (80%, completa: 60%), con una mediana de duración de la respuesta de 22,8 meses.

Eventos adversos: Los más comunes ($\geq 20\%$) son síndrome de liberación de citocinas (SLC), neutropenia, pirexia, hipofosfatemia y cefalea. Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 2\%$) son síndrome de liberación de citocinas (21%), pirexia (5%) y neumonía (3%). El 4,1% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a algún efecto adverso.

Avacopan (Tavneos®) Vifor Frexenius



Indicación: Tratamiento de pacientes adultos con granulomatosis activa grave con poliangeítis (GPA) o poliangeítis microscópica (MPA), en combinación con un régimen de rituximab o ciclofosfamida.



Tipo: Autorizado el 11-1-2022 como medicamento huérfano; autorizado previamente en Estados Unidos (7-10-2021).

Mecanismo: Antagonista selectivo del receptor 5a del complemento humano (C5aR1, CD88) e inhibe competitivamente la interacción entre C5aR1 y la anafilatoxina C5a. El bloqueo específico y selectivo de C5aR1 por avacopan reduce los efectos proinflamatorios de C5a, que incluyen activación, migración y adherencia de neutrófilos a sitios de inflamación de vasos sanguíneos pequeños, retracción de células endoteliales vasculares y permeabilidad. En particular, avacopan bloquea la regulación al alza inducida por C5a de CD11b (integrina alfa M) en neutrófilos tomados de seres humanos que recibieron dosis de avacopan. CD11b facilita la adherencia de los neutrófilos a las superficies endoteliales vasculares, uno de los pasos en el proceso de la vasculitis.

Eficacia clínica: Ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, doble simulación y controlado con placebo, incluyendo a 330 pacientes de 13 años o más con granulomatosis con poliangeítis (54,8 %) o poliangeítis microscópica (45,2 %) durante 52 semanas. Las variables primarias de eficacia fueron la proporción de pacientes en remisión de la enfermedad (puntuación de actividad de vasculitis de Birmingham – BVAS - de 0 y no tomar glucocorticoides para el tratamiento de la vasculitis en las 4 semanas anteriores a la semana 26); y la proporción de pacientes en remisión sostenida (remisión en la semana 26 sin recaída en la semana 52, y BVAS de 0 y sin tomar glucocorticoides para el tratamiento de vasculitis dentro de las 4 semanas anteriores a la semana 52). No hubo diferencias significativas en la remisión de la enfermedad a las 26 semanas (72,3 vs. 70,1%) pero sí las hubo a las 52 semanas (65,7 vs 54,9%).

Eventos adversos: Los más comunes son náuseas (23,5 %), cefalea (20,5 %), disminución del recuento de glóbulos blancos (18,7 %), infección del tracto respiratorio superior (14,5 %), diarrea (15,1 %), vómitos (15,1 %) y nasofaringitis (15,1%). Las reacciones adversas graves más frecuentes son alteraciones de la función hepática (5,4 %) y neumonía (4,8 %).

Inebilizumab (Uplizna®) Viela Bio

Indicación: Tratamiento de pacientes adultos con trastornos del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD) que son antiacuporina-4 inmunoglobulina G (AQP4-IgG) seropositivos.

Tipo: Autorizado el 25-4-2022; autorizado previamente en Estados Unidos (11-6-2020) como medicamento huérfano. Medicamento biológico, constituido por un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado de tipo IgG1κ dirigido contra CD19. La línea celular de ovario de hámster chino (CHO) utilizada para la expresión de inebilizumab se diseñó para ser deficiente en fucosiltransferasa (sin capacidad para transferir fucosa) con el fin de po-

tenciar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP)

Mecanismo: Se une específicamente a CD19, un antígeno de la superficie celular presente en los linfocitos pre-B y B maduros, incluidos los plasmablastos y algunas células plasmáticas. Tras su unión en la superficie celular a los linfocitos B, inebilizumab potencia la citólisis celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP). Los linfocitos B parecen jugar un papel central en la patogénesis del neuromielitis óptica, donde el inebilizumab podría inducir la depleción de células B y facilitar la supresión de la secreción de anticuerpos, así como de la presentación de antígenos, la interacción de linfocitos B y T, y la producción de mediadores inflamatorios.

Eficacia clínica: Ensayo aleatorizado (3:1), doble ciego y controlado con placebo de 28 semanas de duración, que incluyó a 230 pacientes. La variable principal de eficacia fue el porcentaje de pacientes que experimentaron un ataque entre los días 1 y 197: 11,2% con inebilizumab vs. 42,3% con placebo.

Eventos adversos: Los más comunes son infección del tracto urinario (26,2%), nasofaringitis (20,9%), infección del tracto respiratorio superior (15,6%), artralgia (17,3%) y dolor de espalda (13,8%).

Anifrolumab (Saphnelo®) AstraZeneca

Indicación: Tratamiento de pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) de moderado a grave que reciben terapia estándar

Tipo: Autorizado el 14-2-2022; autorizado previamente en Estados Unidos (30-7-2021). Medicamento biológico, constituido por un anticuerpo monoclonal tipo IgG₁.

Mecanismo: Se une a la subunidad 1 del receptor de interferón tipo I (IFNAR1) con alta especificidad y afinidad, inhibiendo la señalización de IFN tipo I, bloqueando así su actividad biológica. Anifrolumab también induce la internalización de IFNAR1, lo que reduce los niveles de éste en la superficie celular disponibles para el ensamblaje del receptor. El bloqueo de la señalización de IFN de tipo I mediada por receptores inhibe la expresión génica sensible a IFN, así como los procesos inflamatorios e inmunológicos posteriores. La inhibición del IFN tipo I bloquea la diferenciación de células plasmáticas y normaliza los subconjuntos de células T periféricas. Los IFN tipo I juegan un papel en la patogenia del lupus eritematoso sistémico (LES); de hecho, el 60-80% de los pacientes adultos con LES activo expresan niveles elevados de genes inducibles por IFN tipo I.

Eficacia clínica: Tres estudios de fase 3, de 52 semanas de duración, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con



placebo. La variable principal de eficacia del tratamiento se estableció en función de la evaluación de la respuesta clínica utilizando los criterios de valoración compuestos, la evaluación compuesta de lupus basada en el Grupo de evaluación de lupus de las Islas Británicas (BICLA) y el Índice de respuesta al LES (SRI-4). La tasa de respondedores, en diferencia de puntos porcentuales sobre el placebo osciló entre 16,3 y 28,8 (BICLA) y 6,0 y 24,0 (SRI-4).

Eventos adversos: Los más comunes son infección del tracto respiratorio superior (34 % frente al 23 % con placebo), bronquitis (11/5,2), reacciones relacionadas con la infusión (9,4/7,1), herpes zóster (6,1/1,3), tos (5,0/3,2), infección del tracto respiratorio (3,3/1,5) e hipersensibilidad (2,8/0,6).

Eptinezumab (Vyepti®) Lundbeck

Indicación: Profilaxis de la migraña en adultos que tienen al menos 4 días de migraña al mes.

Tipo: Autorizado el 24-1-2022. Medicamento biológico constituido por un anticuerpo monoclonal humanizado tipo IgG1.

Mecanismo: Se une a las formas α y β del ligando del péptido relacionado con el gen de la calcitonina humana (CGRP). Previene la activación de los receptores CGRP y, por lo tanto, la cascada posterior de eventos fisiológicos relacionados con el inicio de los ataques de migraña. Inhibe la vasodilatación y la inflamación neurogénica mediada por α y β -CGRP. Es muy selectivo (> 100.000 veces) frente a otros neuropéptidos relacionados, como amilina, calcitonina, adrenomedulina e intermedia.

Eficacia clínica: Dos estudios de grupos paralelos, aleatorizados y controlados con placebo, uno en pacientes con migraña episódica ($n=888$) y otro en pacientes con migraña crónica ($n=1072$); todos ellos tenían antecedentes de migraña (con o sin aura) de al menos 12 meses. La variable principal de eficacia fue el cambio desde el inicio en la media mensual de días con migraña (DMM) durante las semanas 1 a 12, en relación al placebo. En los pacientes con migraña episódica fue de -0,7 (dosis de 100 mg) y -1,1 (300 mg), mientras que en los pacientes con migraña crónica fue de -2,0 (100 mg) y -2,6 (300 mg).

Eventos adversos: Los más comunes son nasofaringitis (8%), reacciones de hipersensibilidad (4%): angioedema, urticaria, sofocos, erupciones cutáneas, prurito, etc.

Glucarpidasa (Voraxaze®) SERB SAS

Indicación: Para reducir la concentración plasmática tóxica de metotrexato (más de 1 micromol por litro) en pacientes adultos y pediátricos con aclaramiento de metotrexato retardado (concentraciones de metotrexato en plasma superiores a 2 desviaciones es-

tándar de la curva de excreción media de metotrexato específica para la dosis de metotrexato administrada) debido una deficiente función renal.

Tipo: Autorizado el 11-1-2022 como medicamento huérfano y en circunstancias excepcionales. Autorizado previamente en Estados Unidos (17-1-2012). Medicamento biológico constituido por una proteína homodímera de 390 aminoácidos con un peso molecular de 83 kDa. Cada unidad de potencia corresponde a la escisión enzimática de 1 $\mu\text{mol/L}$ de metotrexato por minuto a 37°C.

Mecanismo: Carboxipeptidasa que hidroliza selectivamente el residuo carboxilo del glutamato terminal del ácido fólico y de los fármacos antifolatos clásicos como el metotrexato. Transforma a este último en sus metabolitos ácido 4-desoxi-4-amino-N10-metilpterico (DAMPA) y glutamato, ambos inactivos. El tratamiento proporciona una vía alternativa no renal para la eliminación del metotrexato en pacientes con disfunción renal durante el tratamiento con dosis elevadas de metotrexato.

Eficacia clínica: Cuatro estudios abiertos, de uso compasivo y de un solo grupo, en pacientes con eliminación limitada de metotrexato (MTX) debido a disfunción renal. La variable principal de eficacia fue la "reducción clínicamente importante" (RCI) en la concentración plasmática de MTX ($\leq 1 \mu\text{mol/L}$ tras la primera dosis de glucarpidasa). El 61,5 % de los pacientes de la población central con MTX logró una RCI que se mantuvo durante un máximo de 8 días. Se produjo una reducción mediana de más del 98% en la concentración de MTX dentro de los 15 minutos posteriores a la administración de glucarpidasa. El rebote (definido como un aumento de la concentración de MTX de al menos 1 $\mu\text{mol/L}$ y al menos dos veces el nadir posterior a la glucarpidasa) se produjo en el 19,4 % de los pacientes de la población central de MTX.

Eventos adversos: Los más comunes ($> 1\%$) son parestesia, sofocos y náuseas y/o vómitos.

2. FOOD & DRUG ADMINISTRATION (FDA)

Tirzepatida (Mounjaro®) Eli Lilly

Indicación: Para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2, junto con dieta y ejercicio físico.

Tipo: Autorizado el 13-5-2022; no autorizado aún en la Unión Europea. Péptido de 39 aminoácidos, modificado de la secuencia del GIP natural (glucose-dependent insulinotropic peptide; polipéptido insulino-trópico dependiente de glucosa), incluyendo dos restos de ácido aminoisobutírico en las posiciones 2 y 13, una amida C-terminal y, además, la lisina de la posición 20 de la cadena peptídica está unida al ácido 1,20-eicosanodioico a través de una cadena enlazadora, con el objetivo de facilitar su unión a la albúmina plasmática y, con ello, incrementar su semivida de eliminación.



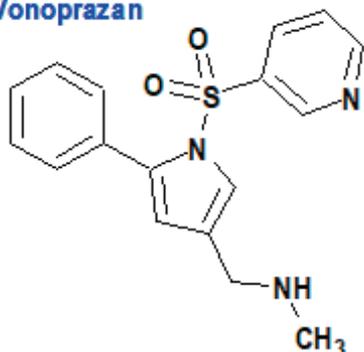
Mecanismo: Agonista del receptor de GIP y del receptor de GLP-1 (glucagon-like peptide 1; péptido similar al glucagón tipo 1). Incrementa la secreción de insulina y reduce los niveles de glucagón, ambos de forma dependiente de la glucemia.

Eficacia clínica: Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 40 semanas de duración, que incluyó a 478 pacientes. La variable principal de eficacia fue la tasa de reducción de los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en la semana 40: 1,7-1,8 vs 0,1 con placebo; además, el porcentaje de pacientes que presentaron valores de HbA1c <7% fue de 78-85 vs. 23%.

Eventos adversos: Los más comunes son gastrointestinales, principalmente náusea (12-18% según la dosis vs. 4% con placebo), diarrea (12-17 vs 9%), pérdida de apetito (5-11 vs. 1%), vómitos (5-9 vs. 2%), estreñimiento (6-7 vs. 1%), dispepsia (5-8 vs. 3%). El 3,0-6,6% de los pacientes tratados con tirzepatida interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas gastrointestinales, frente al 0,4% que recibieron placebo.

Vonoprazan/Amoxicilina/Claritromicina (Voquezna Triple Pak®) Phathom

Vonoprazan



Indicación: Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en adultos.

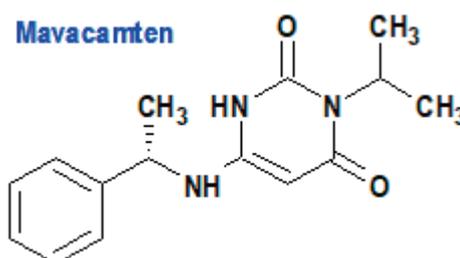
Tipo: Autorizado el 3-5-2022; no autorizado aún en la Unión Europea. Combinación de un agente antisecretores gástrico (vonoprazan) con un antibacteriano (amoxicilina; Voquezna Dual Pak®) o dos (amoxicilina/claritromicina: Voquezna Triple Pak®).

Mecanismo: El vonoprazan es un inhibidor del sistema enzimático (bomba) hidronio/potasio (H_3O^+/K^+ -ATPasa) de manera competitiva con el potasio, que se traduce en la supresión de la secreción basal y estimulada de ácido gástrico en la superficie secretora de la célula parietal gástrica. Vonoprazan se concentra selectivamente en las células parietales tanto en estado de reposo como estimulado, uniéndose a la bomba de hidronio/potasio activa de forma no covalente y reversible. La amoxicilina y la claritromicina son antibacterianos de tipo betalactámico y macrólido, respectivamente.

Eficacia clínica: Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con lansoprazol/amoxicilina/claritromicina (LAC) de 2 semanas de duración, que incluyó a 749 pacientes. La variable principal de eficacia fue la tasa de erradicación de *H. pylori* confirmada mediante con una prueba negativa de aliento con urea (^{13}C) ≥ 27 días después de la terapia: 80,8% (Triple Pak), 77,2% (Dual Pak) y 68,5% (LAC).

Eventos adversos: Los más comunes (2-5%) son diarrea, desgeusia, candidiasis vulvovaginal, dolor abdominal, cefalea e hipertensión. Un 2,3% de los pacientes suspendieron el tratamiento debido a alguna reacción adversa.

Mavacamten (Camzyos®) Myokardia



Indicación: Tratamiento de adultos con miocardiopatía hipertrofica obstructiva (MHC) clase II-III sintomática de la New York Heart Association (NYHA), para mejorar la capacidad funcional y los síntomas.

Tipo: Autorizado el 28-4-2022; no autorizado aún en la Unión Europea.

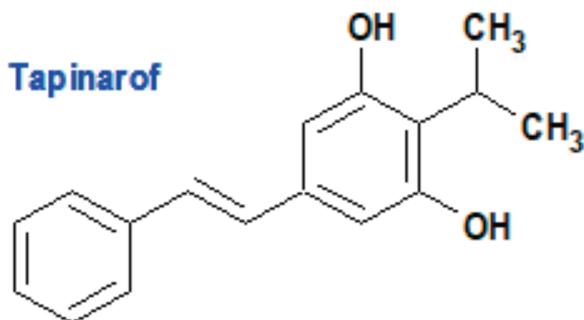
Mecanismo: Inhibidor alostérico y reversible selectivo de la miosina cardíaca. Modula la cantidad de cabezas de miosina que pueden entrar en estados "en actina" (generadores de energía), lo que reduce la probabilidad de formación de puentes cruzados que producen fuerza (sistólica) y residual (diastólica). El exceso de formación de puentes cruzados de actina y miosina y la desregulación del estado súper relajado son características de la MHC. Mavacamten cambia la población general de miosina hacia un estado de ahorro de energía, reclutable y súper relajado. En pacientes con MHC, la inhibición de la miosina con mavacamten reduce la obstrucción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo y mejora las presiones de llenado cardíaco.

Eficacia clínica: Ensayo de fase 3, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, multicéntrico, internacional, de grupos paralelos en 251 adultos con MHC obstructiva clase II y III de la NYHA sintomática, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI $\geq 55\%$). La variable principal de eficacia, evaluada a las 30 semanas, fue la proporción de pacientes que lograron una mejora de la tensión venosa mixta de oxígeno (pVO_2) en $\geq 1,5$ ml/kg/min

más una mejora en la clase NYHA de al menos 1 (33% con mavacamten vs. 18% con placebo) o una mejora de pVO_2 por ≥ 3.0 ml/kg/min más sin empeoramiento en la clase NYHA (23% vs. 11%).

Eventos adversos: Los más comunes son mareos (27% vs. 18% con placebo) y síncope (6% vs. 2%).

Tapinarof (Vtama®) Dermavant



Indicación: Tratamiento tópico de la psoriasis en placas en adultos.

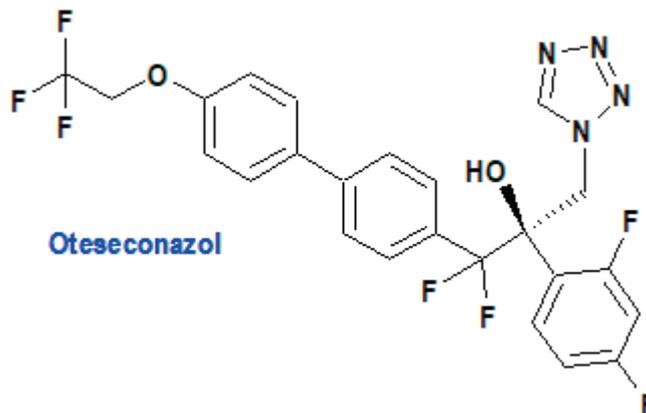
Tipo: Autorizado el 23-5-2022; no autorizado aún en la Unión Europea.

Mecanismo: El tapinarof se une al receptor de hidrocarburos de arilo (AhR), cuya activación conduce en pacientes con psoriasis a la regulación a la baja de las citocinas proinflamatorias, incluida la interleucina 17 (IL-17), y a la regulación de la expresión de la filagrina (proteína estructural fundamental para el desarrollo y mantenimiento de la barrera cutánea), promoviendo la normalización de esta última. El receptor de hidrocarburos de arilo (AhR) es un factor de transcripción citoplasmático dependiente de ligandos que pertenece a la familia de los factores de transcripción con dominio bHLH-PAS (basic helix loop helix-PER ARNT-SIM), que desempeñan un papel importante en el desarrollo celular y la adaptación a la hipoxia, así como en la regulación de la inmunidad y la diferenciación celular.

Eficacia clínica: Dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de 12 semanas de duración, incluyendo a 1025 pacientes. La variable principal de eficacia fue la proporción de sujetos que lograron el éxito del tratamiento, definido como una puntuación PGA (Physician's Global Assessment) de "Claro" (0) o "Casi claro" (1), junto con una mejora de al menos 2 grados desde el inicio: 36-40% (tapinarof) vs. 6% (placebo).

Eventos adversos: Los más comunes son foliculitis (20%), nasofaringitis (11%), dermatitis de contacto (7%) y cefalea (7%).

Oteseconazol (Vivjoa®) Mycovia



Indicación: Para reducir la incidencia de candidiasis vulvovaginal recurrente (RVVC) en mujeres con antecedentes de RVVC que NO tienen potencial reproductivo.

Tipo: Autorizado el 26-4-2022; no autorizado aún en la Unión Europea.

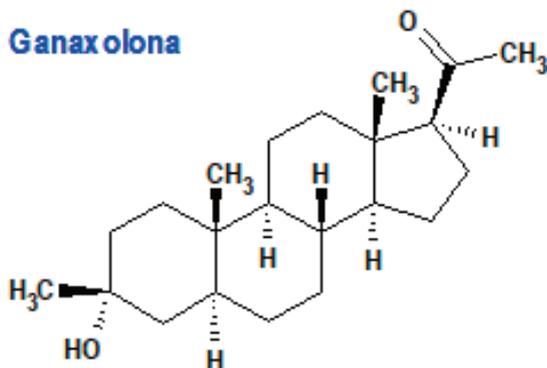
Mecanismo: Es un derivado azólico inhibidor de la 14α desmetilasa (CYP51), enzima que cataliza un paso inicial en la vía biosintética del ergosterol, un esteroles necesario para la formación e integridad de la membrana celular fúngica. La inhibición de CYP51 da como resultado la acumulación de esteroides 14-metilados, algunos de los cuales son tóxicos para los hongos patógenos sensibles.

Eficacia clínica: Dos ensayos clínicos aleatorios y controlados con placebo, que constaron de una fase de inducción abierta y otra de mantenimiento de 11 semanas. La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes con ≥ 1 episodio agudo verificado por cultivo (positivo para especies de Candida asociado con una puntuación de signos y síntomas clínicos de ≥ 3) durante la fase de mantenimiento hasta la semana 48: 3,9-6,7% con oteseconazol vs. 49,7-50,8% con placebo. Un tercer ensayo aleatorizado y doble ciego evaluó la eficacia y la seguridad frente a fluconazol y placebo en adultos y mujeres pediátricas posmenárquicas; la proporción de pacientes con ≥ 1 episodio agudo verificado por cultivo hasta la semana 50 o no resuelto durante la fase de inducción fue del 10,3% con oteseconazol vs. 42,9% con fluconazol/placebo; asimismo, la proporción de pacientes con ≥ 1 episodio agudo verificado por cultivo o que tomaron medicación hasta la semana 50 o episodio no resuelto durante la fase de inducción fue del 43,5% (oteseconazol) vs. 59,0% (fluconazol/placebo).

Eventos adversos: Los más comunes son cefalea (7,4 %) y náuseas (3,6 %).

Ganaxolona (Ztalmy®) Marinus

Ganaxolona



Indicación: Tratamiento de convulsiones asociadas con el trastorno por deficiencia CDKL5 (Cyclin-Dependent Kinase-Like 5) en pacientes de 2 años de edad y mayores.

Tipo: Autorizado el 18-3-2022 como medicamento huérfano; no autorizado aún en la Unión Europea.

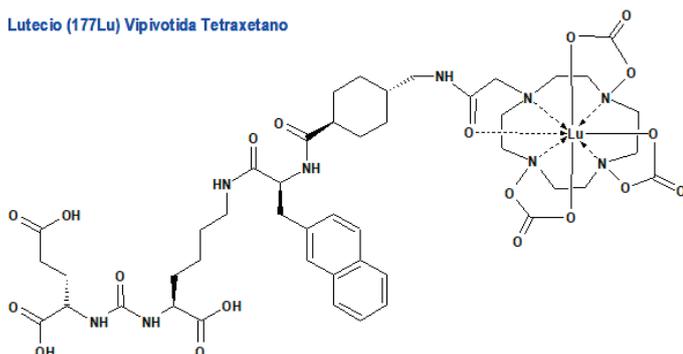
Mecanismo: Es un análogo de la alopregnanolona, un neuroesteroide derivado de la progesterona. Su efecto anticonvulsivante se deben a la modulación alostérica positiva del receptor del ácido gamma-aminobutírico tipo A (GABAA) en el sistema nervioso central.

Eficacia clínica: Estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en pacientes de 2 a 19 años de edad (N=101) con confirmación molecular de una mutación patogénica en el gen CDKL5, convulsiones no controladas con al menos 2 regímenes previos y un mínimo de 16 convulsiones motoras al mes. La variable principal de eficacia fue la reducción en la frecuencia mensual de convulsiones motoras graves: 31 vs. 7% (placebo).

Eventos adversos: Los más comunes ($\geq 10\%$) son 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.

Lutecio (^{177}Lu) Vipivotida Tetraxetano (Pluvicto®) Advanced Accelerator Applications

Lutecio (^{177}Lu) Vipivotida Tetraxetano



Indicación: Tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) positivo para el antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA) que han sido tratados con inhibición de la vía del receptor de andrógenos (AR) y quimioterapia basada en taxanos.

Tipo: Autorizado el 23-3-2022; no autorizado aún en la Unión Europea. Radiofármaco que contiene un ligando específico del PSMA unido a un agente quelante del lutecio-177, el cual se desintegra a hafnio-177 (^{177}Hf) estable, con una vida media de 6,647 días al emitir radiación beta (β) con una energía máxima de 0,498 MeV (79%) y radiación gamma (γ) de 0,208 MeV (11%) y 0,113 MeV (6,4%). La fracción vipivotida es un ligando selectivo para la PSMA y está unida al tetraxetano (DOTA), que actúa como agente quelante del radionúclido.

Mecanismo: La fracción activa del fármaco es el radionúclido lutecio-177 (^{177}Lu), que está unido a una fracción que se une a PSMA, una proteína transmembrana que se expresa en el cáncer de próstata. La emisión beta (β) por el lutecio-177 irradia localmente a las células tumorales que expresan PSMA, junto con el resto de células circundantes, induciendo daños en el ADN que pueden conducir a la muerte celular.

Eficacia clínica: Ensayo aleatorizado, multicéntrico y abierto que evaluó el fármaco más el mejor tratamiento estándar (BsoC) (N=551) vs. BSoC solo (N=280) en varones con CPRCm PSMA positivo progresivo. La variable principal de eficacia fue la supervivencia global (mediana): 15,3 vs. 11,3 meses; asimismo, la tasa de respuesta global fue del 30 vs 2%.

Eventos adversos: Los más comunes ($\geq 20\%$) son fatiga, sequedad de boca, náuseas, anemia, disminución del apetito y estreñimiento. Los más frecuentes que dan lugar a la interrupción son anemia (5%) y trombocitopenia (3,6%).

