



ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

VOLUMEN 89. NÚMERO 1 (2023) · ENERO - MARZO
ACCESO ABIERTO





ANALES RANF

REAL ACADEMIA
NACIONAL DE FARMACIA

REVISTA CIENTÍFICA

AÑO 2023 · NÚMERO 01

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

I.S.S.N. 1697-428X / E-I.S.S.N. 1697-428X

VOLUMEN 89. NÚMERO 1 (2023) · ENERO - MARZO

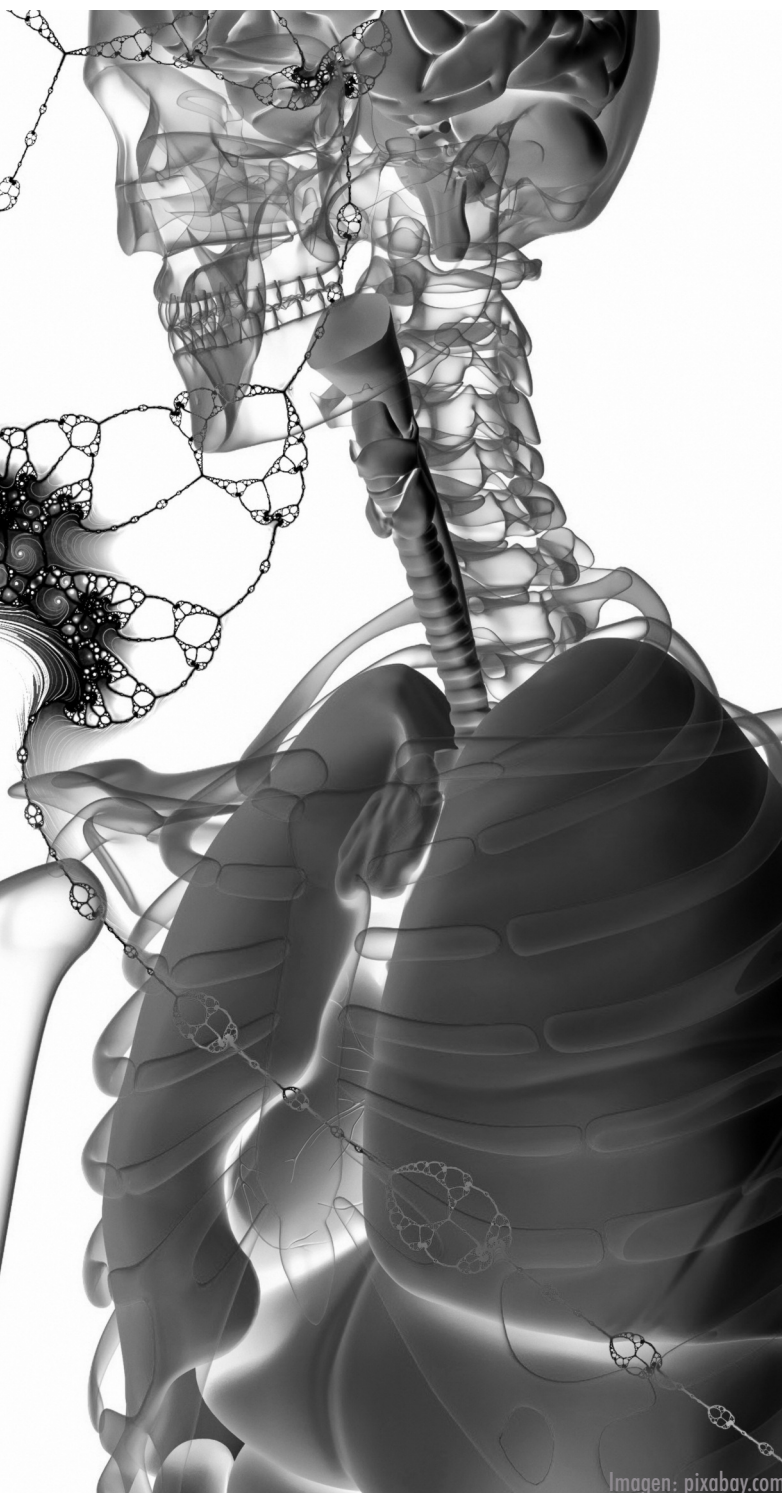


Imagen: pixabay.com

SUMARIO

COMENTARIO DE LIBROS

MARCO LEGAL DEL ACTO DE DISPENSACIÓN EN LAS
OFICINAS DE FARMACIA EN ESPAÑA
ANTONIO I. GONZÁLEZ BUENO

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

PROPUESTA DE UNA NUEVA FORMA FARMACÉUTICA BASADA EN COMPRIMIDOS BUCO-
DISPERSABLES PARA LA OPTIMIZACIÓN TERAPÉUTICA Y EL TRATAMIENTO DE LA DIA-
RREA AGUDA INESPECÍFICA EN ZONA DE OPERACIONES
ALEJANDRO BLASCO, ÁNGELES PEÑA Y GUILLERMO TORRADO

EVALUACIÓN DEL CONOCIMIENTO EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA A PERSONAS CON
DISCAPACIDAD VISUAL EN ESTUDIANTES DE REGENCIA DE FARMACIA DE UNA
UNIVERSIDAD DE COLOMBIA
JORGE HUMBERTO RESTREPO, LINA MARCELA CÉSPEDES,
DENNY SOLANY TOLOZA Y PAULA CAMILA VÁSQUEZ

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

MEDICINA DE PRECISIÓN EN INMUNOTERAPIA Y CÁNCER DE PULMÓN
MONTSE SÁNCHEZ CÉSPEDES

REPURPOSING STATINS FOR DIFFERENT PATHOLOGIES.
A JACK-OF-ALL-TRADES DRUG?
RAÚL R. RODRIGUES, ANTONIO TEJERA, LAURA MÁRQUEZ, MARTA RUÍZ

LA PLATA....Y, ADEMÁS, PRODUCTO SANITARIO Y MEDICAMENTO
JAIME CASAS PLÀ

LOS ORÍGENES DE ZELTIA
MANUEL PUGA PEREIRA

NOTICIAS FÁRMACOS DE NUEVA APROBACIÓN

FÁRMACOS NOVEDOSOS AUTORIZADOS RECIENTEMENTE
POR LA EMA Y LA FDA (1º TRIMESTRE DE 2023)
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. 7

MARCO LEGAL DEL ACTO DE DISPENSACIÓN EN LAS OFICINAS DE FARMACIA EN ESPAÑA

ANTONIO I. GONZÁLEZ BUENO

p. 9

MEDICINA DE PRECISIÓN EN INMUNOTERAPIA Y CÁNCER DE PULMÓN

MONTSE SÁNCHEZ CÉSPEDES

p. 23

REPURPOSING STATINS FOR DIFFERENT PATHOLOGIES. A JACK-OF-ALL-TRADES DRUG?

RAÚL R. RODRIGUES, ANTONIO TEJERA, LAURA MÁRQUEZ, MARTA RUIZ

p. 53

PROPUESTA DE UNA NUEVA FORMA FARMACÉUTICA BASADA EN COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES PARA LA OPTIMIZACIÓN TERAPÉUTICA Y EL TRATAMIENTO DE LA DIARREA AGUDA INESPECÍFICA EN ZONA DE OPERACIONES

ALEJANDRO BLASCO , ÁNGELES PEÑA Y GUILLERMO TORRADO

p. 97

EVALUACIÓN DEL CONOCIMIENTO EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA A PERSONAS CON DISCAPACIDAD VISUAL EN ESTUDIANTES DE REGENCIA DE FARMACIA DE UNA UNIVERSIDAD DE COLOMBIA

JORGE HUMBERTO RESTREPO , LINA MARCELA CÉSPEDES, DENNY SOLANY TOLOZA Y PAULA CAMILA VÁSQUEZ

p. 109

LA PLATA....Y, ADEMÁS, PRODUCTO SANITARIO Y MEDICAMENTO

JAIME CASAS PLÀ

p. 117

LOS ORÍGENES DE ZELTIA

MANUEL PUGA PEREIRA

p. 127

FÁRMACOS NOVEDOSOS AUTORIZADOS RECIENTEMENTE POR LA EMA Y LA FDA (1º TRIMESTRE DE 2023)

SANTIAGO CUÉLLAR RODRÍGUEZ

ENRÍQUEZ FERNÁNDEZ, SILVIA; DEL CASTILLO RODRÍGUEZ, CARLOS. MARCO LEGAL DEL ACTO DE DISPENSACIÓN EN LAS OFICINAS DE FARMACIA EN ESPAÑA. MADRID: DIKYNSON S.L. 2023. 332 P. [ISBN: 978-84-1122-820-6]

ENRÍQUEZ FERNÁNDEZ, SILVIA; DEL CASTILLO RODRÍGUEZ, CARLOS. LEGAL FRAMEWORK OF THE ACT OF DISPENSING IN PHARMACIES IN SPAIN. MADRID: DIKYNSON S.L. 2023. 332 P. [ISBN: 978-84-1122-820-6]

Antonio Isacio González Bueno

Académico de número de la Real Academia Nacional de Farmacia

corresponding author: agbueno@ucm.es

COMENTARIO DE LIBRO

La Administración Pública ejerce una intensa intervención sobre el ciclo vital del medicamento. El acto de dispensación en las oficinas de farmacia, considerado como la actuación por excelencia del ejercicio en esta modalidad profesional, cuenta ahora con una excelente monografía, realizada por Silvia Enríquez Fernández y Carlos del Castillo Rodríguez; el texto es un referente, novedoso, de la situación en la que se encuentra actualmente el uso racional de los medicamentos, que entronca con el derecho constitucional a la protección de la salud y que justifica su intervención pública a lo largo de toda su existencia, desde su invención, síntesis y desarrollo hasta su distribución, custodia, conservación, dispensación y farmacovigilancia.

La obra consta de diez capítulos claramente diferenciados: comienza ocupándose del derecho constitucional de la protección de la salud y la vinculación a él del medicamento; lo que conlleva un minucioso estudio de la regulación farmacéutica desde una perspectiva competencial y su relación con las fuentes del derecho farmacéutico que inspiran al legislador español a la hora de normativizar un sector tan sensible para la ciudadanía.

Por otra parte, es importante considerar la intervención del precio del medicamento ya que, aunque se trate de un bien sanitario altamente regulado, el tema de su financiación y el copago es un debate constante en la sociedad actual claramente influenciada por el denominado marketing del miedo y tan preocupada por la economía.

El tema principal de la monografía es el análisis normativo del acto de dispensación en las oficinas de farmacia en España, sin embargo, para poder conocer dicha disciplina, primero los autores realizan un importante estudio del sistema de ordenación farmacéutica y de la naturaleza jurídica de las oficinas de farmacia ya que las mismas dotan al farmacéutico la exclusividad en el acto de

The Public Administration exerts an intense intervention on the life cycle of the drug. The act of dispensing in pharmacies, considered as the performance par excellence of the exercise in this modality profesional, now has an excellent monograph, made by Silvia Enríquez Fernández and Carlos del Castillo Rodríguez; the text is a reference, novel, of the situation in which the rational use of medicines currently finds itself, which is linked to the constitutional right to health protection and which justifies its public intervention throughout its existence, from its invention, synthesis and development to its distribution, custody, conservation, dispensing and pharmacovigilance.

The work consists of ten clearly differentiated chapters: it begins by dealing with the constitutional law of health protection and the link to it of the medicine; which entails a meticulous study of pharmaceutical regulation from a competency perspective and its relationship with the sources of pharmaceutical law that inspire the Spanish legislator when it comes to regulating a sector so sensitive to citizens.

On the other hand, it is important to consider the intervention of the price of the drug since, although it is a highly regulated health good, the issue of its financing and co-payment is a constant debate in today's society clearly influenced by the so-called marketing of fear and so concerned about the economy.

The main theme of the monograph is the normative analysis of the act of dispensing in pharmacies in Spain, however, in order to know this discipline, first the authors carry out an important study of the pharmaceutical management system and the legal nature of pharmacies since they provide the pharmacist with exclusivity in the act of dispensing



dispensación de los medicamentos. Es por ello que estos últimos capítulos son imprescindibles a la hora de conocer el tema objeto de estudio, aportando una perspectiva jurídico-sanitaria novedosa actual ya que se aborda, entre otros, la controvertida dispensación domiciliaria.

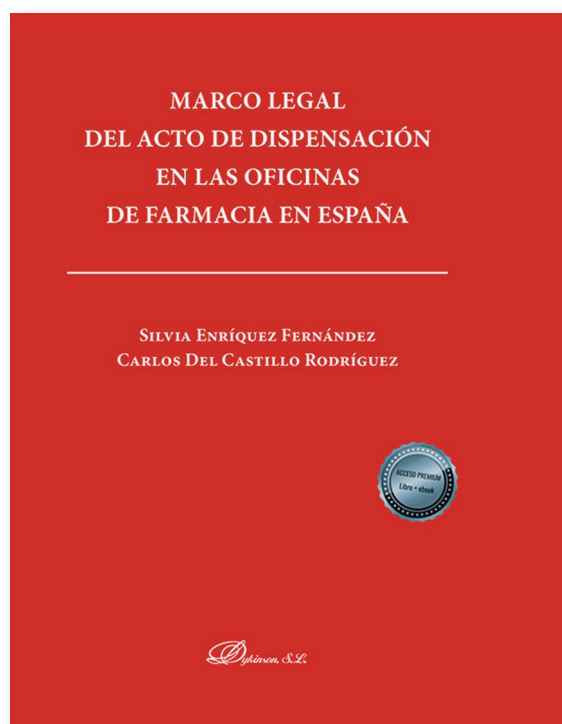
Por último, y no por ello menos importante, destacar los medios, materiales y humanos, que originan el acto de dispensación. En suma, hablamos de la receta médica como vía de dispensación de los medicamentos sujetos a prescripción médica y su íntima relación con los servicios profesionales del mismo. En los mencionados destaca la atención farmacéutica como eje principal ya que el farmacéutico es el mayor experto, gracias a su formación, del medicamento pero indudablemente debe colaborar con todos los actores, sanitarios y no sanitarios, que intervienen, directa e indirectamente, con el mismo.

Por todo lo expuesto, creo que la monografía analizada es una excelente obra que detalla, de forma parcial, la denominada pluridimensionalidad del medicamento pero que interrelaciona de manera excelente el acto de dispensación por parte del farmacéutico con la necesaria intervención administrativa del sector sanitario. Es por ello, que desde mi perspectiva esta obra debe ser un referente no sólo para los farmacéuticos que desarrollan su actividad profesional en las oficinas de farmacia sino también para los juristas de la salud debido a la importancia de los temas tratados desde ambas perspectivas.

medicines. That is why these last chapters are essential when it comes to knowing the subject under study, providing a current novel legal-health perspective since it addresses, among others, the controversial home dispensation.

Finally, and not least, we emphasize the means, material and human, that originate the act of dispensation. In short, we are talking about medical recetas a means of dispensing medicines subject to medical prescription and their intimate relationship with the professional services of the same. In those mentioned, pharmaceutical care stands out as the main axis since the pharmacist is the greatest expert, thanks to his information, of the medicine but undoubtedly must collaborate with all the actors, health and non-health, who intervene, directly and indirectly, with it.

For all the above, I believe that the monograph analyzed is an excellent work that details, partially, the so-called multidimensionality of the drug but that interrelates in an excellent way the act of dispensing by the pharmacist with the necessary administrative intervention of the health sector. That is why, from my perspective, this work should be a reference not only for pharmacists who develop their professional activity in pharmacy offices but also for health lawyers because of the importance of the topics dealt with from both perspectives.



Commentary about book

8

Antonio I. González Bueno

An. Real Acad. Farm. Vol. 89. nº 1 (2023) · pp. 7-8

MEDICINA DE PRECISIÓN EN INMUNOTERAPIA Y CÁNCER DE PULMÓN

PRECISION MEDICINE IN IMMUNOTHERAPY AND LUNG CANCER

Montse Sánchez Céspedes

Jefe del grupo Genética del Cáncer, Josep Carreras Leukemia Research Institute. IJC Building, Campus ICO-Germans Trias i Pujol. Ctra de Can Ruti, Camí de les Escoles s/n. 08916 Badalona, Barcelona, SPAIN. Teléfono: 93 5572834

corresponding author: mscspedes@carrerasresearch.org

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Premio de la RANF en el Concurso Científico 2022

RESUMEN

La incorporación a la práctica clínica de los fármacos que inhiben el punto de control inmunitario (ICI, del inglés immuncheckpoint inhibitors), como los anticuerpos monoclonales que se dirigen al antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxico (CTLA-4) y la proteína de muerte celular programada 1 (PD1) y su ligando (PD-L1), han representado un gran avance en el tratamiento de distintos tipos de cáncer, especialmente el cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP), el subtipo de cáncer de pulmón más frecuente. A pesar de que la inmunoterapia se ha convertido en el estándar de tratamiento en varios tipos de cáncer, ya sea sola o en combinación con quimioterapia, no todos los pacientes responden a estos fármacos. Algunos de ellos incluso sufren de una acusada progresión tumoral durante el tratamiento. Es por ello por lo que existe la necesidad clínica de identificar biomarcadores predictivos que presenten una elevada sensibilidad y especificidad. En el caso de los tratamientos basados en PD1/PD-L1, hoy en día se utiliza como biomarcador los niveles tumorales de PD-L1, aunque su capacidad de predecir la respuesta a estas nuevas drogas es ciertamente limitada. En este trabajo de revisión se describirá lo que se conoce actualmente acerca de la interacción dinámica entre la célula tumoral y el sistema inmunológico durante la carcinogénesis, haciendo especial énfasis en la descripción de las estrategias moleculares que utiliza la célula tumoral para evitar una eficiente respuesta antitumoral por el sistema inmune del huésped. Se hará hincapié en aquellas alteraciones génicas deletéreas en componentes del complejo mayor de histocompatibilidad y en moléculas mediadoras de la respuesta a interferón gamma (IFN γ). La contribución de otras alteraciones de genéticas y moleculares, como las de oncogenes y genes supresores de tumores, y de las alteraciones epigenéticas también serán discutidas en detalle. Finalmente, se discutirá el uso potencial del perfil genético del tumor para predecir la sensibilidad a los ICI.

ABSTRACT

The inclusion into cancer clinical settings of the so-called immune-checkpoint inhibitors (ICIs), such as those targeting the cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) and the programmed cell death 1 (PD-1) and its ligand (PD-L1), has represented a breakthrough in cancer treatment, especially in non-small cell lung cancer (NSCLC), the most common type of lung cancer. Despite becoming the standard of care in some cancers, either alone or in combination with chemotherapy, a proportion of patients do not respond while others progress during treatment. Therefore, there is a clinical need to identify accurate predictive biomarkers and to develop novel therapeutic strategies based on ICIs. The current marker used to predict response to ICI treatments are the levels of PD-L1, but this is a quite inaccurate biomarker. In this review it will be described what is currently known about the dynamic interaction between the cancer cell and the immune system during carcinogenesis, with a particular focus on the description of the functions and alterations that preclude the host immunoresponse in cancer. We emphasize the deleterious gene alterations in components of the major histocompatibility complex and of the response to IFN γ . The role of other gene alterations, such as those of common oncogenes and tumor suppressors, and of the epigenetic alterations will also be discussed, in detail. Finally, we discuss the potential use of the tumor's genetic profile to predict response to ICIs.

Palabras Clave:

cáncer pulmonar
PD1/PD-L1
inmunoterapia
genómica
biomarcadores

Keywords:

lung cancer
PD1/PD-L1
immunotherapy
genomics
biomarkers



1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es la causa principal de muerte por cáncer, en la mayoría de los países occidentales. Aunque es conocido que más del 80% de los tumores pulmonares son debidos al tabaco, el hábito de fumar es todavía muy frecuente en nuestra sociedad (1). Además, el cáncer de pulmón está aumentando en individuos que no han fumado nunca, lo que limita el diseño de medidas de prevención. Uno de los factores que contribuye a la elevada mortalidad de este tipo de cáncer es que la mayoría de los casos (>80%) son diagnosticados en fases tardías y, por lo tanto, son todavía muy escasos aquellos que son abordables quirúrgicamente. Otro factor que contribuye a la alta mortalidad del cáncer pulmonar es la poca eficacia de los tratamientos tradicionales (2). En los últimos años, como consecuencia de los esfuerzos en investigación, se ha progresado extraordinariamente en el desarrollo de estrategias que ofrezcan un mejor tratamiento. Además, se han desarrollado terapias individualizadas y de precisión, destinadas a inhibir la función de moléculas que se activan genéticamente en el cáncer o a fortalecer la respuesta inmunológica del organismo frente al cáncer. Estas nuevas estrategias terapéuticas han permitido mejorar la supervivencia de algunos grupos de pacientes. No obstante, aunque importantes, estos avances todavía requieren de estudios biológicos en profundidad porque en los diversos casos de cáncer, incluido el cáncer de pulmón, existe una gran heterogeneidad que depende de características moleculares específicas. Estas características moleculares individuales van a determinar el comportamiento clínico del tumor (distinto pronóstico, distinta respuesta a tratamientos, distinto nivel de resistencia, distinta evolución, etc.). Si conseguimos entender mejor las peculiaridades biológicas que determinan el comportamiento diferente de cada tumor pulmonar podremos abordar cada caso mediante estrategias terapéuticas individualizadas.

La primera evidencia de que el sistema inmunológico es capaz de reconocer antígenos no propios presentados por células cancerosas y, eventualmente, de eliminarlos fue presentado por Paul Ehrlich a finales del siglo XIX (3). Posteriormente se propuso el concepto de inmunotolerancia el cual postula que, para impedir la acción del sistema inmunitario, los tumores eluden el reconocimiento y la función de los linfocitos T (3). Dicha inmunotolerancia es una característica de prácticamente todos los tumores, confiriéndoles la capacidad de escapar de la destrucción por el sistema inmune del huésped (4). Más recientemente, para referirse a este mismo concepto se ha acuñado el término “inmunoección del cáncer” que postula tres fases secuenciales: eliminación, equilibrio y escape (5). Brevemente el concepto

inmunoección del cáncer propone que la presión selectiva sostenida ejercida por un sistema inmunitario competente para eliminar células cancerosas desencadena la aparición de clones tumorales que pueden evitar la destrucción por el sistema inmune, alterando el estado de equilibrio y, finalmente, escapar, permitiendo así el crecimiento tumoral. En esta revisión se hará referencia a los términos inmunotolerancia o inmunoescape, indistintamente, para describir la capacidad de las células tumorales de escapar de la acción del sistema inmunológico.

La elucidación de todas las estrategias moleculares que desarrollan las células tumorales para facilitar la inmunotolerancia durante el crecimiento y la progresión del cáncer es un tema de intensa investigación. A parte de permitirnos comprender las bases biológicas del desarrollo tumoral, los mecanismos que generan inmunotolerancia repercuten también en la respuesta del paciente a los tratamientos con inmunoterapia, lo cual puede servir para establecer nuevos biomarcadores y permitir el diseño de nuevos fármacos. Algunas de las estrategias de inmunotolerancia se basan en la represión fisiológica de la respuesta inmune. En una reacción inmunitaria, después de la presentación del antígeno a los linfocitos de células T se produce un incremento en los niveles de ciertos inhibidores de la respuesta inmune. Este es un mecanismo fisiológico conocido como resistencia inmune adaptativa y actúa como un bucle de retroalimentación negativa para atenuar la respuesta de las células T y mantenerlas dentro de un rango fisiológico deseado, previniendo así la sobreestimulación de la auto-reactividad (5). Entre estas moléculas que frenan la respuesta inmune se encuentran CTLA-4 (linfocitos T citotóxicos asociados a antígeno 4) y PD1 (proteína de muerte celular programada 1) y su ligando PD-L1 (6-7). Por lo tanto, el bloqueo de la actividad de estas moléculas restaurará e incrementará la actividad de las células T. La mayoría de los tratamientos de inmunoterapia disponibles actualmente en tumores sólidos están basados en anticuerpos monoclonales diseñados para inhibir la función de CTLA-4, PD-1 y PD-L1, aunque existen otros compuestos en investigación clínica. De forma genérica estos tratamientos se denominan inhibidores del punto de control inmunitario (ICI, del inglés, *immune checkpoint inhibitors*)

2. EL MICROAMBIENTE TUMORAL LOCAL Y LA INMUNOSUPRESIÓN EN CÁNCER DE PULMÓN

La capacidad de muchos tumores sólidos para suprimir la respuesta inmune del huésped se evidencia por las características inmunosupresoras del microambiente local del tumor. Así pues, se utiliza el término “tumor inflamado” (o caliente) cuando el entorno o microambiente tumoral es rico en infiltrados de varios tipos



de células relacionadas con la respuesta inmunitaria, incluidos los linfocitos T CD8+ y CD4+, mientras el término "tumor no inflamado" (o frío) se refiere a aquellos tumores cuyo microambiente está empobrecido en este tipo de células (8). Por otro lado, para iniciar la activación de los linfocitos T CD8+ (CTL) un antígeno debe ser presentado por el complejo mayor de histocompatibilidad clase I (en humanos, HLA-I) de las células tumorales a los CTL (9). Así, los niveles del complejo HLA-I en las células tumorales también pueden ser un indicador del estado del microambiente tumoral (8-9). Finalmente, como se mencionó anteriormente, PD-L1 está directamente implicado en la represión de la actividad de los linfocitos T, por lo que la presencia de altos niveles de PD-L1 indican una respuesta inmune activa asociándose, por lo tanto, a tumores "inflamados" (8-9). Los resultados de algunos estudios atestiguan una relación entre niveles globalmente bajos en el microambiente tumoral de CTLs, del complejo HLA-I y de PD-L1 y un alto grado de inmunotolerancia (10). Algunos perfiles metabólicos y los niveles de ciertas citoquinas en tumores se han asociado también a inmunotolerancia en varios tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP), el más frecuente. Ese es el caso de VEGF, que desencadena la elevación en los niveles de PD-1, CTLA-4, o de TIM3, y TGFβ, que mejoran la función de los linfocitos T-reguladores al mismo tiempo que atenúan la actividad de los T-citotóxicos y de las células *natural killer* (11-12). En un trabajo reciente, en el que se llevó a cabo un estudio de inmunohistoquímica con más de 400 piezas tumorales de CPCNP en estadios quirúrgicos, se observó que dos tercios eran completamente negativos o tenían bajos negativos niveles del complejo HLA-I (proteínas HLA-I y B2M). Esto ocurría tanto en los carcinomas de células escamosas como en los adenocarcinomas (13). En el mismo estudio se encontró una asociación entre inmunotinción positiva del complejo HLA-I y altos niveles de PD-L1 e infiltración intratumoral de CTLs. Los niveles altos de estas moléculas también se asociaron con una respuesta más favorable a inhibidores de PD-L1 y PD1 (13-14).

3. ALTERACIONES GENÉTICAS DE MOLÉCULAS QUE REGULAN LA RESPUESTA INMUNE ESTÁN GENÉTICAMENTE ALTERADAS EN EL CÁNCER DE PULMÓN

El proceso neoplásico promueve la inmunotolerancia, evitando así que el sistema inmune del huésped destruya la célula tumoral. En muchos casos se han identificado eventos genéticos, específicos del tumor, que están detrás de dichos mecanismos de inmunoescape. A continuación, se expone el estado actual del conocimiento sobre los eventos genéticos que ocurren en las células en el curso del desarrollo del tumor que facilitan la inmunotolerancia.

3.1. Alteraciones genéticas que dificultan el reconocimiento inmune y presentación de antígenos

La especificidad de la activación de CTLs contra las células tumorales se basa en el reconocimiento de neoantígenos tumorales, procesados y presentado adecuadamente por el complejo HLA-I en la superficie membrana de las células cancerosas (12,15). El complejo HLA-I consta de una molécula de cadena pesada (HLA-I) (ya sea HLA-A, HLA-B o HLA-C) y una cadena ligera invariable (B2M). La proteína B2M actúa como chaperona, manteniendo la estabilidad estructural del complejo HLA-I y su posición en la superficie celular. B2M es también esencial para el plegamiento de HLA-I y su transporte a la superficie celular para la presentación antigénica (15). La inactivación del complejo HLA-I por alteraciones de los genes HLA-I (principalmente HLA-A) o en B2M ha sido reportado en el cáncer humano. Aunque las alteraciones del gen HLA-A también han sido reportadas en varios tipos de cáncer, su naturaleza altamente polimórfica hace que las alteraciones en este gen sean difíciles de detectar. Es por ello por lo que su prevalencia puede haber sido subestimada (13, 16). Por otra parte, no es bien conocido hasta qué punto las alteraciones en uno sólo de los genes HLA-I afecta al reconocimiento antigénico ya que la pérdida de función de un gen HLA-I podría ser compensada por otro. El caso de las mutaciones en B2M es diferente porque la proteína B2M no es polimórfica ni existen genes de la misma familia con funciones similares. B2M también es esencial para asegurar la maduración y el anclaje a la superficie celular de otros complejos HLA. Las mutaciones en B2M asociadas a cáncer fueron detectadas por primera vez durante la secuenciación genomas y exomas de varios tipos de tumores, incluidas las neoplasias malignas hematopoyéticas (17). En los cánceres de pulmón, se detectó la inactivación bialélica de B2M en todos los tipos histopatológicos de este tipo de cáncer (13). Usando una gran cohorte de tumores primarios de pulmón y de líneas celulares de cáncer observamos que alrededor de 5% de todos los CPCNP y de cáncer de pulmón de célula pequeña (CPCP) primarios contenían mutaciones inactivadoras en este gen, lo que se correlacionó fuertemente con la pérdida de la complejo HLA-I. Asimismo, mutaciones de pérdida de función en B2M han sido detectadas en melanomas, asociadas a la adquisición de resistencia al tratamiento con ICI (18). En cáncer pulmonar la inactivación de genética de B2M también fue identificado en un tumor a la progresión al tratamiento con antiPD-1 (19).

Las moléculas del complejo HLA clase I se localizan en la superficie de células por un proceso de maduración que comienza en el retículo endoplasmático y requiere la participación de otras proteínas, incluyendo CANX, CALR, PDIA3, TAP1, TAP2 y TAPBP (16,20). Por lo tanto, el deterioro de la función de HLA-I

en un tumor también puede surgir como consecuencia de alteraciones en cualquiera de estas otras proteínas que afectan a la producción, ensamblaje o transporte a la superficie celular del complejo. En este sentido, la presencia de mutaciones inactivadoras en algunas de las moléculas involucradas en estos procesos (por ejemplo, CALR, PDIA3 o TAP1) se han detectado en cáncer de pulmón, aunque con una frecuencia muy baja (13,20).

3.2. Alteraciones genéticas que afectan la respuesta a interferón gamma (IFN γ)

El IFN γ es una citoquina soluble producida predominantemente por el linfocito T y las células *natural killer* en respuesta a una variedad de estímulos inflamatorios o inmunitarios (20-23). El IFN γ se une a su receptor afín, que está compuesto por dos subunidades: IFNGR1 e IFNGR2, promoviendo el reclutamiento y activación de las enzimas Janus kinasas (JAK1 y JAK2) las cuales a su vez fosforilan al transductor de señal y activador de la transcripción 1 (STAT1) molécula que, una vez fosforilada y activada, se transloca al núcleo donde se une a elementos promotores específicos y modula transcripción de genes relacionados con la respuesta inmune, incluyendo PD-L1 (21-22). La señalización de IFN γ afecta el desarrollo tumoral porque inhibe directamente el crecimiento de células tumorales y promueve la apoptosis (22-23). Algunos estudios han mostrado la presencia de alteraciones genéticas en IFNGR1/2 o JAK1/2, las cuales convierten a las células tumorales en refractarias a IFN γ (24-27). La información acerca de anomalías en señalización del IFN γ en el cáncer se ha acumulado desde estos primeros estudios, y su importancia es cada vez más

reconocida, especialmente desde el advenimiento de la inmunoterapia. En el melanoma, mutaciones inactivadoras en moléculas que regulan la respuesta a IFN γ (p. ej., JAK1, JAK2 e IFNGR1) han sido identificadas y se ha comprobado que están asociados con la resistencia a tratamiento con ICI (25-26). Pacientes con melanoma cuyos tumores portaban pérdidas de número de copias en genes relacionados con la respuesta a IFN γ mostraron una peor respuesta al tratamiento con el anticuerpo anti-CTLA4, ipilimumab (26). En cáncer de pulmón, la investigación a este respecto es todavía muy limitada, aunque recientemente se publicó la presencia de mutaciones de pérdida de función de JAK1, JAK2 y IFNGR1 en este tipo de cáncer (27). Estas las mutaciones afectaron al 5-10% de los tumores, confirmándose una frecuencia similar en las bases de datos como, por ejemplo, el TCGA. En este trabajo también se demostró que las células que contenían mutaciones inactivadoras de JAK2 eran refractarias al tratamiento con IFN γ y que dichas mutaciones podían co-existir con mutaciones en otros oncogenes o genes supresores tumorales comunes en cáncer de pulmón, tales como KRAS y STK11, pero no con la inactivación de genes implicados en el reconocimiento inmunológico (B2M, HLA-A, PDIA3 y TAP1) (27). Un resumen de las alteraciones genéticas en estas vías en cáncer de pulmón el cáncer se proporciona en la Fig. 1. Para que la respuesta inmune sea completa es necesario que la célula tumoral genere una respuesta a la estimulación con IFN γ . Así pues, la presencia de una firma genética con niveles altos de transcritos relacionados con la respuesta a esta citoquina está emergiendo como un biomarcador predictivo positivo para el tratamiento con ICI, con implicaciones pronósticas (28).

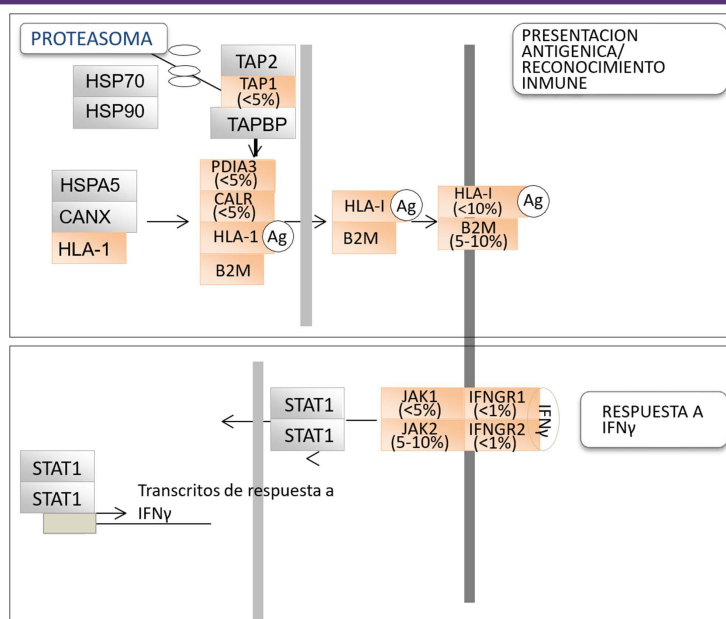


Figura 1. Representación esquemática de las distintas moléculas que intervienen en la presentación del antígeno y el inmunoreconocimiento (panel superior arriba) y en la respuesta a IFN γ (panel inferior). Ag, antígeno. El código de colores para las proteínas indica aquellas en las que se han identificado mutaciones inactivadoras bialélicas en el cáncer alguna vez (naranja) o nunca (gris). La frecuencia de inactivación de estas mutaciones en cáncer de pulmón, según la base de datos TCGA, también se indica.

3.3. Otras alteraciones genéticas que afectan a la respuesta inmune anti-tumoral

Como se mencionó anteriormente, niveles elevados de PD-L1 han sido descritos en distintos tipos de cáncer. Es interesante destacar que tanto JAK2, como CD274 (gen que codifica para PD-L1) y PDCD1LG2 (gen que codifica para PDL2) están todos situados en la misma región cromosómica (9p23- p24.2), región que puede estar amplificada en el cáncer, asociado con elevados niveles de PD-L1 y de infiltración de CTL y con tasas altas de respuesta a antiPD1/anti- PD-L1(29-30). En el CPCNP, la amplificación de CD274 ocurre en aproximadamente un 6% de los tumores (30). Además, en muchos tipos de cáncer se ha observado una disrupción de la región 3'-UTR del gen CD274 asociado a niveles muy elevados de PD-L1 (31). En conjunto, estas observaciones sugieren que la activación genómica de CD274, por varios mecanismos que desencadenan su regulación positiva, podría facilitar la evasión inmunológica en distintos tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de pulmón, promoviendo que tales tumores sean particularmente sensibles al tratamiento con ICI.

Otro factor importante que se ha asociado a una mayor inmunogenicidad y mejor respuesta a ICIs, es el número total de mutaciones somáticas, adquiridas por las células durante el desarrollo del tumor. Una mayor frecuencia de mutaciones en genes codificantes se ha asociado a una mayor carga de neoantígenos. Esto aumenta las posibilidades de que un antígeno capaz de estimular una reacción inmune se exprese en la superficie de la célula tumoral y pueda ser reconocido por el sistema inmunitario (32). Para expresar de forma cuantitativa la frecuencia mutacional en tumores en este contexto, se ha acuñado el término carga mutacional tumoral (*TMB*, del inglés *Tumor Mutational Burden*). Este valor se refiere al número total de mutaciones somáticas y no sinónimas que contiene un tumor, normalmente determinado mediante el uso de tecnologías de secuenciación de alto rendimiento. Los tipos de cáncer con una TMB alta incluyen carcinomas de pulmón, melanomas, carcinomas uroteliales y cánceres colorectales con inestabilidad de microsatélites (33, 34). En el caso del cáncer de pulmón, la TMB elevada se asocia al hábito de fumar, dado que los carcinógenos asociados al tabaco generan alteraciones en el DNA y, por lo tanto, un elevado número de mutaciones y alteraciones cromosómicas (35). La proteína APOBEC (ARNm de apolipoproteína B enzima de edición similar a un polipéptido catalítico) ayuda a proteger de las infecciones virales. En el cáncer la desregulación de esta proteína se ha asociado a elevadas tasas de mutaciones y, por lo tanto, con un índice de TMB elevado (36, 37). Varios estudios han asociado el TMB alto con una mayor respuesta a tratamientos con ICI, independientemente de los niveles de PD-L1 (34, 38-39).

3.4. Efectos de las alteraciones en oncogenes y genes supresores tumorales en la inmunotolerancia

Las anomalías en algunos de los denominados *genes del cáncer*, tanto oncogenes como genes supresores de tumores, que codifican para proteínas involucradas en las vías canónicas que promueven el crecimiento tumoral también se han asociado a inmunotolerancia. A continuación, se resumen algunos de los datos obtenidos hasta la fecha a este respecto.

3.4.1. Efectos de la inactivación de STK11 y de los genes del complejo remodelador de cromatina SWI/SNF

Casi el 30% de los adenocarcinomas de pulmón albergan mutaciones somáticas deletéreas en STK11 (40). Estas mutaciones predominan en los tumores de individuos fumadores y, a menudo, coexisten con mutaciones otros genes como TP53 o KRAS, que son esenciales para el desarrollo del cáncer (41, 41). El gen STK11 codifica para una proteína con actividad serina-treonina quinasa que tiene varios sustratos y funciones. De entre los sustratos mejor estudiados es la quinasa dependiente de AMP, AMPK, que participa en el control del metabolismo energético (42). STK11 también se ha asociado con la respuesta inmune. En modelos de ratón, la inactivación de Stk11 se ha asociado con la acumulación de neutrófilos con efectos supresor de células T, en el microambiente inmunitario tumoral, junto con cambios en los niveles de ciertas citoquinas, por ejemplo, aumento de Cxcl7, Cxcl5, Csf3, Gcfl133 y IL1a y una disminución de Ccl5 y Cxcl12 (43). Además, los neutrófilos asociados a los tumores de estos ratones demostraron producir niveles elevados de citoquinas asociadas al desarrollo tumoral, incluyendo IL6, en comparación con los neutrófilos de pulmones normales, y niveles más altos de fosfo-Stat3 (pStat3), de acuerdo con el papel de IL6 en la mediación de la activación de Stat3. Estas observaciones apoyan hallazgos previos en los cuales tumores de pulmón inducidos por carcinógenos de ratones que carecen Stat3 tiene un aumento en la producción de quimioquinas proinflamatorias y una disminución en la expresión de moléculas del complejo MHC clase I (44). Además, las células de CPCNP humano en las que STAT3 ha sido silenciado muestran las mismas características (44). De acuerdo con estas observaciones, el tratamiento con anti-PD1 en los modelos murinos con tumores deficientes en Stk11, resultó ineficaz mientras que el tratamiento con un anticuerpo neutralizante de IL6 o un anticuerpo que elimina los neutrófilos produjo beneficios terapéuticos (43). La inactivación de STK11 también se correlacionó con una inmunofunción negativa de PD-L1 y con una peor respuesta a ICI. En concreto, se observó que los pacientes con CPCNP cuyos tumores portaban alteraciones concurrentes en KRAS y STK11 respondieron peor a ICI que los pacientes cuyos tumores



sólo portaban las mutaciones en KRAS (45-46). De acuerdo con estas observaciones, se reportó una asociación significativa entre la presencia de mutaciones inactivadoras en STK11 con una tinción negativa o baja de PD-L1 y con niveles bajos de infiltración de CTL, en una cohorte de pacientes con CPNM sin tratamiento previo (27). Utilizando líneas celulares de cáncer de pulmón deficientes para STK11, se restituyó la expresión de STK11 sin observar cambios en los niveles de PD-L1 ni en moléculas involucradas en la presentación antigénica (complejo HLA-I), independientemente del estado de KRAS. Más recientemente, se ha demostrado que STK11 mejora la expresión de la proteína STING (*STimulator of INterferon Genes*) que media la producción de interferón tipo I (47). En conjunto, estas observaciones apoyan el papel de STK11 en la inducción de un entorno inmunosupresor.

Por otra parte, las mutaciones inactivadoras en distintos miembros del complejo remodelador de la cromatina SWI/SNF son comunes en muchos tipos de cáncer. De entre los componentes genéticamente alterados más conocidos están SMARCB1, asociados a tumores rabdoides infantiles y SMARCA4. Ambos genes supresores están inactivados también en CPCNP (48).

Recientemente, en un estudio utilizando la tecnología de edición genética CRISPR/CAS9, se encontró que la eliminación de SMARCA4 y de otros miembros del complejo sensibilizaba a las células a ser eliminadas por las células T (49), lo que implica que la presencia de mutaciones en diferentes miembros del complejo SWI/SNF puede potenciar la respuesta inmunológica.

3.4.2. Efectos de la activación genética de receptores de factores de crecimiento: el caso de MET

Las alteraciones genéticas que conducen a la activación de ciertos receptores de factores de crecimiento con actividad de tirosina quinasa son comunes en determinados tipos de cáncer de pulmón. Algunas de estas alteraciones se han relacionado con la expresión constitutiva de PD-L1 y con una respuesta pobre a ICI (27, 50). Tal es el caso de las mutaciones de los genes que codifican para los receptores EGFR, RET y ALK, entre otros, las cuales predominan en adenocarcinomas de pulmón de individuos no fumadores, por lo que los tumores están caracterizados por tener un bajo TMB. Esto puede ayudar a explicar su baja capacidad de respuesta a las ICI a pesar de tener altos niveles de PD-L1. No obstante, los datos no son del todo concluyentes ya que los pacientes con cáncer de pulmón cuyos tumores tienen activación genética de EGFR o ALK fueron excluidos de la mayoría de los ensayos clínicos de fase II/III con ICI o tuvieron que ser tratados previamente con inhibidores tirosina quinasa específicos (TKI, *del inglés tyrosine kinase inhibitor*) como criterios de inclusión. Por otra parte, la proteína MET es el receptor del factor de crecimiento de hepatocitos

(HGF) que activa múltiples vías de señalización, incluyendo angiogénesis y proliferación celular (67). El oncogén MET se activa mediante mutaciones (METex14) o por amplificación génica. Estas alteraciones se detectan en el 3-4% de los CPCNP (51) y, a diferencia de otros receptores, las mutaciones no se detectan exclusivamente en tumores de individuos no fumadores. La activación aberrante de MET en cáncer de pulmón induce la expresión de moléculas que regulan negativamente la respuesta inmune (p.e. PD-L1, PDL-2 y SOCS1) y de factores de angiogénesis y vasculogénesis (p.e. VEGFA y NRP1), que son esenciales para establecer inmunosupresión (27). A pesar de los niveles altos de PD-L1 en células tumorales con activación de MET, los pacientes de CPCNP con estas alteraciones no presentaban un claro beneficio a ICI, mostrando tasas de respuesta inferiores a las esperadas (52).

3.4.3. Efectos de otras vías relacionadas con el cáncer

Además de lo anteriormente mencionado, anomalías en otras vías moleculares relacionadas con el desarrollo tumoral se han asociado con un microambiente intratumoral inmunosupresor. Por ejemplo, la inactivación genética de PTEN, un regulador negativo de la vía de señalización PI3K-AKT, se ha asociado con una expresión constitutiva de PD-L1 y con otras características inmunosupresoras, efecto que se incrementa cuando ésta existe simultáneamente con la inactivación del gen supresor tumoral KEAP1 (53-54). Asimismo, se ha observado que la activación de la señalización por Wnt1 induce inmunotolerancia asociada a una menor abundancia de células T y al silenciamiento transcripcional de las quimioquinas CC/CXCL en células dendríticas (55). Otro importante elemento inmunosupresor es TIM-3, también conocido como HAVCR2. Se ha demostrado que TIM-3 actúa como un regulador negativo de la respuesta inmune anti-tumoral al estimular la depleción de células T. El bloqueo de la actividad de TIM-3 indujo una mejora en la inmunidad del huésped contra el cáncer y aumentó la producción de interferón-gamma (IFN γ) en las células T. La expresión de TIM-3 se ha detectado en diferentes tipos de cáncer incluido el CPCNP. Un número creciente de estudios preclínicos muestran que el bloqueo de la actividad de TIM3 podría constituir un nuevo tratamiento de inmunoterapia en enfermos con cáncer (56).

3.5. El papel de la regulación epigenética en la inmunotolerancia y en la respuesta a ICI

Nuestra comprensión del papel de anomalías epigenéticas durante el desarrollo del cáncer ha aumentado considerablemente en las últimas dos décadas. Derivado de este incremento en nuestro conocimiento se ha constatado que cambios en la metilación del ADN o en las modificaciones de las marcas de

histonas también influyen en la respuesta del sistema inmune durante el desarrollo tumoral y en la respuesta a las ICI. En un estudio reciente utilizando un análisis masivo de todo el genoma, mediante microarrays de metilación que incluye cerca de 850.000 CpG, se identificó un perfil específico de sitios CpG metilados, la llamada firma EPIMUNE capaces de predecir una respuesta favorable a terapia antiPD-1 en pacientes con CPCNP (57). Además, en algunos tumores se ha observado represión transcripcional por modificaciones epigenéticas en genes involucrados en los procesos de inmunidad innata y adaptativa. Estas alteraciones son reversibles mediante la utilización de agentes demetilantes del DNA, como la 5-azacitidina, o inhibidores de histona desacetilasas (HDACi), como el entinostat o el ricolinostat (58). Este último HDACi promueve cambios asociados con una mayor activación de las células T y de células presentadoras de antígenos en pacientes con CPCNP (59). De la misma manera, la inhibición del represor transcripcional EZH2 incrementaba la expresión de un subconjunto de genes proinmunogénicos, lo que convierte a EZH2 en una diana terapéutica potencial para su uso en combinación con ICI (60). Finalmente, la des-represión transcripcional de retrovirus endógenos (ERV) se asoció con una elevada abundancia de ARN de doble cadena, que promueve el incremento en la expresión de genes relacionados con la respuesta inmune, tales como los del complejo HLA-I, al mismo tiempo que se promueve la represión transcripcional de

EZH2 (61-62). Estos resultados sugieren que fármacos que promuevan la des-represión de ERVs pueden tener un papel importante para potenciar la respuesta a terapias basadas en ICI. La figura 2 resume todas las alteraciones genéticas y epigenéticas en las células tumorales que pueden influir en la respuesta inmune del huésped en CPCNP.

4. INHIBIDORES DEL PUNTO DE CONTROL INMUNITARIO EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS: ESTADO ACTUAL

Las opciones terapéuticas para CPCNP han mejorado drásticamente en los últimos años. De forma similar al desarrollo de inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) (6, 63), el advenimiento de los tratamientos con ICI ha dado lugar a respuestas clínicas, en algunos casos impresionantes y duraderas, con implicaciones pronósticas, incrementando la supervivencia global a 5 años. El éxito clínico con la primera generación de ICIs, que consisten en anticuerpos monoclonales cuya diana es CTLA-4 o la interacción PD-1/PD-L1, fue demostrado en ensayos clínicos prospectivos en varios tipos de cáncer (63-65). En la figura 3 se muestra una representación esquemática del funcionamiento de los ICIs que tienen como diana PD-1/PD-L1 y se indican aquellos que son habitualmente utilizados en la práctica clínica.

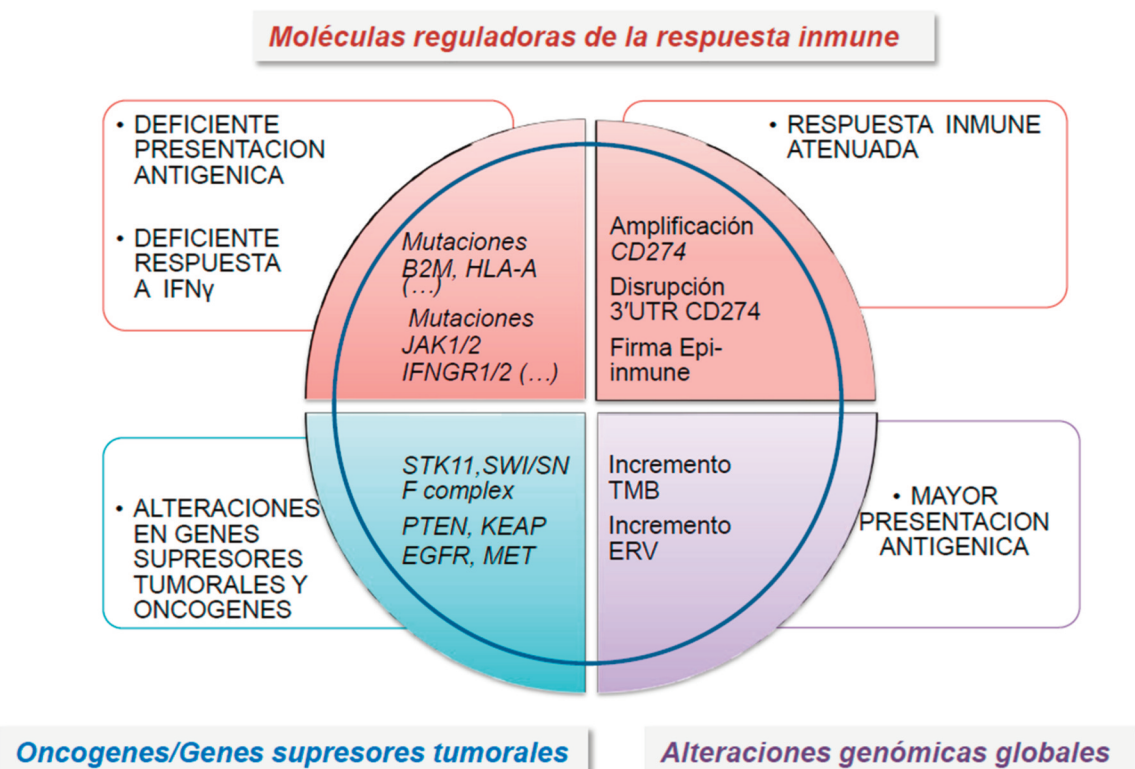


Figura 2. Resumen actual de las alteraciones genéticas que pueden afectar la capacidad del huésped de inducir una respuesta inmune antitumoral



Nivolumab y pembrolizumab fueron los primeros anticuerpos antiPD-1 que mostraron beneficio clínico en pacientes con CPCNP avanzado, después de progresar a quimioterapia de primera línea basada en platino. Por otra parte, el atezolizumab fue el primer antiPD-L1 en obtener aprobación para la misma indicación clínica, lo que generó el desarrollo de numerosos ensayos con ICI en tratamientos de primera línea (66-68). Así pues, en el ensayo KEYNOTE 024, pacientes con CPCNP metastásico con elevados niveles de proteína PD-L1, determinados mediante inmunohistoquímica, fueron aleatorizados para recibir bien pembrolizumab o bien el doblete estándar de platino (69). Los resultados mostraron una mayor eficacia del pembrolizumab para todos los parámetros examinados, incluyendo la supervivencia global, indicando la superioridad de este tratamiento con respecto al tratamiento habitual. Estos datos promovieron su aprobación por los organismos reguladores de Estados Unidos (Administración de Alimentos y Medicamentos-FDA) y por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para su administración como agente único para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPCNP cuyos tumores tuvieran altos niveles de PD-L1 ($\geq 50\%$ de células tumorales positivas). Sin embargo, en el ensayo clínico CHECKMATE 026 no se encontró beneficio en la supervivencia global cuando se trataron pacientes con CPCNP y niveles moderadamente positivos de PD-L1 ($\geq 5\%$ de células tumorales positivas) con nivolumab en primera línea, al compararse con pacientes que recibieron el tratamiento estándar, lo que sugería que el anti-PD1 en monoterapia y en primera línea solo representa un beneficio en pacientes cuyos tumores expresan PD-L1-alto (70). Por otro lado, los estudios KEYNOTE 189 y 407 demostraron que, para los CPCNP en estadios avanzados, el tratamiento con pembrolizumab en primera línea, en combinación con platino, mejora la supervivencia global, independientemente de los niveles de PD-L1 en el tumor (71-72). Esta combinación recibió la aprobación de la FDA. Finalmente, el estudio de fase III PACIFIC, pacientes con CPCNP en estadio III irresecable y sin progresión de la enfermedad después de dos ciclos de tratamiento basado en platino y radioterapia, fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 para recibir durvalumab o placebo. El ensayo mostró un claro beneficio del durvalumab, que mejoró tanto la supervivencia libre de progresión como la supervivencia global. Estos resultados han sido validados en ensayos clínicos posteriores y han servido para cambiar el tratamiento estándar en esta población de pacientes (73). Otros anti-PD-L1 han sido y están siendo testado como terapia de consolidación en el CPCNP de estadio III.

En el CPCNP en estadios resecables (IB-IIIa) se ha comprobado que el uso de ICI más quimioterapia de forma neoadyuvante mejora la supervivencia libre de enfermedad, en comparación

con el tratamiento de quimioterapia estándar, lo que llevó a la aprobación de esta estrategia terapéutica por la FDA en marzo de 2022 (74). Por otra parte, dentro del entorno de tratamiento de adyuvancia, el atezolizumab y el pembrolizumab, comparados frente a placebo después de la cirugía y quimioterapia adyuvante, mejoraron significativamente la supervivencia libre de enfermedad (75-76). Desde octubre de 2021, el atezolizumab adyuvante está aprobado por la FDA en pacientes con CPCNP en estadios II-IIIa completamente resecados con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ en células tumorales, mientras que la EMA aprobó el atezolizumab adyuvante en junio de 2022, pero solo para estadios II-IIIa con expresión de PD-L1 $\geq 50\%$.

5. RETOS PENDIENTES DE LA INMUNOTERAPIA EN EL CÁNCER DE PULMÓN

La experiencia acumulada de los fármacos dirigidos en el cáncer de pulmón ha demostrado la importancia de los contextos moleculares y genéticos para predecir respuestas favorables. Sin embargo, el escenario con ICI es mucho más complejo porque la diana terapéutica en este caso, ya sea PD1 o PD-L1, no está alterada genéticamente en la célula tumoral, al menos en la mayoría de los casos. En el cáncer de pulmón, la tinción de PD-L1 es actualmente el biomarcador ampliamente aceptado para predecir la respuesta a un tratamiento antiPD1 o antiPD-L1. A pesar de esto, algunos aspectos deben ser tenidos en cuenta. En primer lugar, menos de la mitad de los pacientes con tumores positivos para PD-L1 se benefician del tratamiento con ICI, mientras que algunos pacientes con tumores PD-L1 negativos responden positivamente a estas terapias (69). En segundo lugar, hay algunas limitaciones técnicas que conviene tener en cuenta a la hora de valorar las tinciones de PD-L1, porque los niveles de PD-L1 en las células tumorales son dinámicos y están reguladas por la actividad de los linfocitos T infiltrantes (6). Esto significa que la tinción de PD-L1 dentro de cada tumor puede generar un patrón heterogéneo que dificulta la estandarización de la inmunotinción (9-77). Así, por lo tanto, es necesario diseñar estudios que puedan identificar marcadores predictivos y establecer algoritmos que, al combinar perfiles genético-moleculares con información clínica y patológica, ayuden a seleccionar pacientes que responderán al tratamiento con ICI. En los apartados anteriores se ha descrito una serie de alteraciones genéticas y moleculares que, al influir en la capacidad de respuesta del sistema inmune del huésped, pueden también repercutir en la respuesta a ICIs.

Además, es necesario abordar otro importante reto clínico relacionado con el tratamiento de la ICI, el fenómeno de hiperprogresión, que se refiere al gran aumento de las tasas de crecimiento tumoral y deterioro clínico observado en algunos pacientes

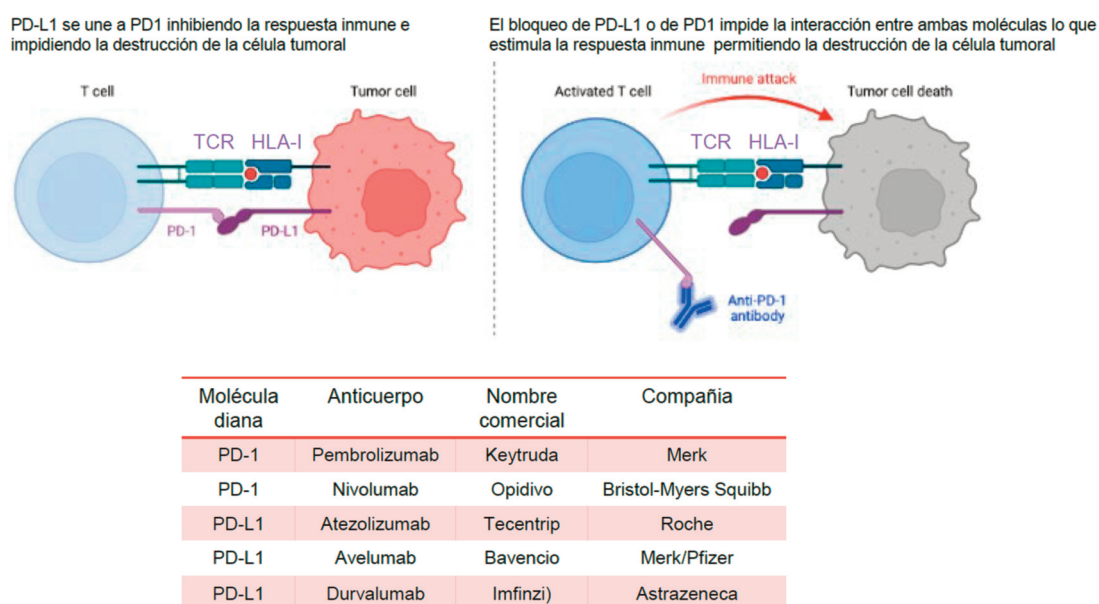


Figura 3. En la parte superior de la imagen se muestra una representación esquemática del reconocimiento de la célula tumoral por el linfocito T (izquierda). En este proceso interviene también el complejo HLA-I. A la derecha se muestra el modo de acción de los anticuerpos monoclonales antiPD-1 (o antiPD-L1). En la parte inferior de la figura se muestra una tabla con algunas de las características de los anticuerpos anti-PD1 y antiPD-L1 más comunes.

durante el tratamiento con ICI (78-79). A pesar de que infrecuente (<10% de los casos), su gran influencia sobre la calidad de vida y supervivencia del paciente exige que se dediquen esfuerzos a comprender sus implicaciones clínicas y causas moleculares.

En los últimos años, la llegada de la era de la inmunoterapia ha traído consigo nuevas ideas e innovaciones en el tratamiento del cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP). A diferencia del CPCNP, el CPCP tiene un origen neuroendocrino. Este tipo de cáncer exhibe un rápido crecimiento y tiene una elevada capacidad metástasis, lo que le confiere altas tasas de mortalidad. El CPCP representa alrededor del 10-15% de todos los casos de cáncer de pulmón y, aproximadamente el 70% de los casos diagnosticados se encuentran en estadios avanzados (80). Durante varias décadas hasta la actualidad, el etopósido combinado con el platino ha sido la terapia estándar de primera línea para el tratamiento del CPCP. No obstante, la tasa de supervivencia a 5 años en este tipo de cáncer sigue siendo muy baja, de alrededor del 2 % con supervivencias globales de unos 10 meses (81). En los últimos años se han llevado a cabo algunos ensayos clínicos para determinar el posible valor terapéuticos de los ICIs en este tipo de cáncer. Los resultados de los ensayos aleatorizados de fase III CASPIAN e IMpower-133 indicaron que la combinación de ICI con quimioterapia basada en platino y etopósido mejoraron la supervivencia global de los pacientes con CPCP, habiéndose convertido en el nuevo tratamiento estándar de primera línea (82-83). Aunque los ICI más quimioterapia mejoran la supervivencia global de los pacientes con CPCP, los beneficios observados hasta ahora no representan un gran avance. Por ello, es necesario identificar biomarcadores predicti-

vos más adecuados y explorar nuevos tratamientos. El uso de más de un ICI simultáneamente, de ICI combinado con otros fármacos o los anticuerpos bi-específicos, representan nuevas estrategias que pueden llegar a ser prometedoras para el tratamiento del CPCP.

6. CONCLUSIONES

El desarrollo de las terapias basadas en ICI ha aportado enormes beneficios terapéuticos en el tratamiento del cáncer de pulmón, por lo que estos compuestos se han incorporado rápidamente en el arsenal terapéutico. Sin embargo, no todos los pacientes responden a estos tratamientos y, de los que lo hacen, más de la mitad progresarán. Las razones que explican la falta de respuesta inicial o la progresión tumoral en estos pacientes no están todavía del todo comprendidas. La comprensión exhaustiva de las alteraciones genéticas, tanto las intrínsecas del tumor como las adquiridas durante el tratamiento, están proporcionando información muy valiosa. En particular aquellas alteraciones que permiten a los tumores evadir la respuesta inmunológica del huésped, como aquellas en componentes de sistema de presentación antigénica y de respuesta a $IFN\gamma$, merecen más atención. Las alteraciones en genes de estas vías, junto con los niveles de PD-L1 y la determinación de TMB, deberían ser incorporados en ensayos clínicos diseñados para medir la efectividad de los ICI en el tratamiento del CPCNP. Otros oncogenes o genes supresores de tumores bien establecidos, como MET y STK11, así como determinadas alteraciones epigenéticas, también juegan un papel en la inmunotolerancia,



aunque los mecanismos todavía no se conocen bien. En definitiva, descifrar el conjunto completo de factores intrínsecos que permiten a los tumores escapar de la vigilancia y acción del sistema inmunitario del huésped sin duda tendrá implicaciones para la selección de pacientes en los tratamientos con ICI. Además, las investigaciones en esta dirección permitirán identificar nuevas dianas para el diseño de nuevas estrategias farmacológicas en el tratamiento del cáncer.

Conflicto de intereses

Se informa de la ausencia de conflicto de intereses de la autora.

8. REFERENCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.
2. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global epidemiology of lung cancer. *Ann Glob Health.* 2019;85(1):8.
3. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol.* 2004;22:329-60.
4. Topalian SL, Taube JM, Anders RA, Pardoll DM. Mechanism driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2016;16:275-287.
5. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 12:252-264.
6. Jordan EJ, Kim HR, Arcila ME, Barron D, Chakravarty D, Gao J, et al. Prospective comprehensive molecular characterization of lung adenocarcinomas for efficient patient matching to approved and emerging therapies. *Cancer Discov.* 2017;7:596-609.
7. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372:2521-2532.
8. Galon J, Bruni D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18:197-218.
9. Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy. *Cancer Discov.* 2018;8:1069-108.
10. Cristescu R, Mogg R, Ayers M, Albright A, Murphy E, Yearley J, et al. Pan-tumor genomic biomarkers for PD-1 checkpoint blockade-based immunotherapy. *Science.* 2018;362.
11. Voron T, Colussi O, Marcheteau E, Pernot S, Nizard M, Pointet AL, et al. VEGF-A modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8 + T cells in tumors. *J Exp Med.* 2015;212:139-148.
12. Johnston CJC, Smyth DJ, Dresser DW, Maizels RM. TGF- β in tolerance, development and regulation of immunity. *Cell Immunol.* 2016;299:14-22.
13. Pereira C, Gimenez-Xavier P, Pros E, Pajares MJ, Moro M, Gomez A, et al. Genomic profiling of patient-derived xenografts for lung cancer identifies B2M inactivation impairing immunorecognition. *Clin Cancer Res.* 2017;23:3203-3213.
14. Brambilla E, Le Teuff G, Marguet S, Lantuejoul S, Dunant A, Graziano S, et al. Prognostic effect of tumor lymphocytic infiltration in resectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34:1223-1230.
15. Springer S. Transport and quality control of MHC class I molecules in the early secretory pathway. *Curr Opin Immunol.* 2015;34:83-90.
16. Shukla SA, Rooney MS, Rajasagi M, Tiao G, Dixon PM, Lawrence MS, et al. Comprehensive analysis of cancer-associated somatic mutations in class I HLA genes. *Nat Biotechnol.* 2015;33:1152-8.
17. Palomero T, Couronné L, Khiabanian H, Kim MY, Ambesi-Impiom-bato A, Perez-Garcia A, et al. Recurrent mutations in epigenetic regulators, RHOA FYN kinase Peripher T cell lymphomas. *Nat Genet.* 2014;46:166-170.
18. Zaretsky JM, Garcia-Diaz A, Shin DS, Escuin-Ordinas H, Hugo W, Hu-Lieskova S, et al. Mutations associated with acquired resistance to PD-1 blockade in melanoma. *N Engl J Med.* 2016;375:819-829.
19. Gettinger S, Choi J, Hastings K, Truini A, Datar I, Sowell R, et al. Impaired HLA class I antigen processing and presentation as a mechanism of acquired resistance to immune checkpoint inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov.* 2017;7:1420-1435.
20. Saigi M, Albuquerque-Bejar JJ, Sanchez-Céspedes M. Determinants of immunological evasion and immunecheckpoint inhibition response in non-small cell lung cancer: the genetic front. *Oncogene.* 2019 Aug;38(31):5921-5932.
21. Dunn GP, Koebel CM, Schreiber RD. Interferons, immunity and cancer immunoediting. *Nat Rev Immunol.* 2006;6:836-848.
22. Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. The roles of IFN gamma in protection against tumor development and cancer immunoediting. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2002;13:95-109.
23. Kaplan DH, Shankaran V, Dighe AS, Stockert E, Aguet M, Old LJ, Schreiber RD. Demonstration of an interferon gamma-dependent tumor surveillance system in immunocompetent mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95:7556-7561.
24. Ribas A. Releasing the brakes on cancer immunotherapy. *N Engl J Med.* 2015;373:1490-92.



25. Shin DS, Zaretsky JM, Escuin-Ordinas H, Garcia-Diaz A, Hu-Lieskovan S, Kalbasi A, et al. Primary resistance to PD-1 blockade mediated by JAK1/2 mutations. *Cancer Discov.* 2017;7:188–201.
26. Gao J, Shi LZ, Zhao H, Chen J, Xiong L, He Q, et al. Loss of IFN- γ pathway genes in tumor cells as a mechanism of resistance to anti-CTLA-4 therapy. *Cell.* 2016;167:397–404.
27. Saigi M, Albuquerque-Bejar JJ, Mc Leer-Florin A, Pereira C, Pros E, Romero OA, et al. MET-oncogenic and JAK2-Inactivating alterations are independent factors that affect regulation of PD-L1 expression in lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2018;24:4579–4587.
28. Ayers M, Lunceford J, Nebozhyn M, Murphy E, Loboda A, Kaufman DR, et al. IFN- γ -related mRNA profile predicts clinical response to PD-1 blockade. *J Clin Invest.* 2017;127:2930–2940.
29. Ikeda S, Okamoto T, Okano S, Umemoto Y, Tagawa T, Morodomi Y, et al. PD-L1 is upregulated by simultaneous amplification of the PD-L1 and JAK2 genes in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11:62–71.
30. Goodman AM, Piccioni D, Kato S, Boichard A, Wang H-Y, Frampton G, et al. Prevalence of PDL1 amplification and preliminary response to immune checkpoint blockade in solid tumors. *JAMA Oncol.* 2018;4:1237–1244.
31. Kataoka K, Shiraishi Y, Takeda Y, Sakata S, Matsumoto M, Nagano S, et al. Aberrant PD-L1 expression through 3'-UTR disruption in multiple cancers. *Nature.* 2016;534:402–406.
32. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, Kryukov GV, Cibulskis K, Sivachenko A, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature.* 2013;499:214–218.
33. Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition. *N Engl J Med.* 2017;377:2500–1.
34. Samstein RM, Lee CH, Shoushtari AN, Hellmann MD, Shen R, Janjigian YY, et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nat Genet.* 2019;51:202–206.
35. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science.* 2015;348:124–128.
36. Swanton C, McGranahan N, Starrett GJ, Harris RS. APOBEC enzymes: mutagenic fuel for cancer evolution and heterogeneity. *Cancer Discov.* 2015;5:704–12.
37. Wang S, Jia M, He Z, Liu X-S. APOBEC3B and APOBEC mutational signature as potential predictive markers for immunotherapy response in non-small cell lung cancer. *Oncogene.* 2018;37:3924–36.
38. Hellmann MD, Ciuleanu T-E, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med.* 2018;378:2093–2104.
39. Hellmann MD, Nathanson T, Rizvi H, Creelan BC, Sanchez-Vega F, Ahuja A, et al. Genomic features of response to combination immunotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Cell.* 2018;33:843–852.
40. Sánchez-Céspedes M, Parrella P, Esteller M, Nomoto S, Trink B, Engles JM, Westra WH, Herman JG, Sidransky D. Inactivation of LKB1/STK11 is a common event in adenocarcinomas of the lung. *Cancer Res.* 2002;62:3659–3662.
41. Sánchez-Céspedes M. A role for LKB1 gene in human cancer beyond the Peutz-Jeghers syndrome. *Oncogene.* 2007;26:7825–32.
42. Hawley SA, Boudeau J, Reid JL, Mustard KJ, Udd L, Mäkelä TP, Alessi DR, Hardie DG. Complexes between the LKB1 tumor suppressor, STRAD alpha/beta and MO25 alpha/beta are upstream kinases in the AMP-activated protein kinase cascade. *J Biol.* 2003;2:28.
43. Koyama S, Akbay EA, Li YY, Aref AR, Skoulidis F, Herter-Sprie GS, et al. STK11/LKB1 deficiency promotes neutrophil recruitment and proinflammatory cytokine production to suppress T-cell activity in the lung tumor microenvironment. *Cancer Res.* 2016;76:999–1008.
44. Ihara S, Kida H, Arase H, Tripathi LP, Chen YA, Kimura T, et al. Inhibitory roles of signal transducer and activator of transcription 3 in antitumor immunity during carcinogen-induced lung tumorigenesis. *Cancer Res.* 2012;72:2990–2999.
45. Skoulidis F, Byers LA, Dia L, Papadimitrakopoulou VA, Tong P, Izzo J, Behrens C, et al. Co-occurring genomic alterations define major subsets of KRAS-mutant lung adenocarcinoma with distinct biology, immune profiles, and therapeutic vulnerabilities. *Cancer Discov.* 2015;8:860–877.
46. Skoulidis F, Goldberg ME, Greenawalt DM, Hellmann MD, Awad MM, Gainor JF, et al. STK11/LKB1 mutations and PD-1 inhibitor resistance in KRAS-mutant lung adenocarcinoma. *Cancer Discov.* 2018;8:822–835.
47. Kitajima S, Ivanova E, Guo S, Yoshida R, Campisi M, Sundararaman SK, Tange S, et al. Suppression of STING Associated with LKB1 loss in KRAS-driven lung cancer. *Cancer Discov.* 2019;9:34–45.
48. Romero OA, Sanchez Cespedes M. The SWI/SNF genetic blockade: effects in cell differentiation, cancer and developmental diseases. *Oncogene.* 2014;33:2681–9.
49. Pan D, Kobayashi A, Jiang P, Ferrari de Andrade L, Tay RE, Luoma AM, Tsoucas D, et al. A major chromatin regulator determines resistance of tumor cells to T cell-mediated killing. *Science.* 2018;359:770–775.
50. Gainor JF, Shaw AT, Sequist LV, Fu X, Azzoli CG, Piotrowska Z, Huynh TG, et al. EGFR Mutations and ALK rearrangements are associated



with low response rates to PD-1 pathway blockade in non-small cell lung cancer: a retrospective analysis. *Clin Cancer Res.* 2016;22:4585–4593.

51. Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, Chmielecki J, Lu X, Bauer TM, et al. Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. *Cancer Discov.* 2015;5:850–859.
52. Sabari JK, Leonardi GC, Shu CA, Umeton R, Montecalvo J, Ni A, Chen R, et al. PD-L1 expression, tumor mutational burden, and response to immunotherapy in patients with MET exon 14 altered lung cancers. *Ann Oncol.* 2018;29:2085–2091.
53. Peng W, Chen JQ, Liu C, Malu S, Creasy C, Tetzlaff MT, Xu C, et al. Loss of PTEN promotes resistance to T cell-mediated immunotherapy. *Cancer Discov.* 2016;6:202–216.
54. Best SA, De Souza DP, Kersbergen A, Policheni AN, Dayalan S, Tull D, Rathi V, Gray DH, Ritchie ME, McConville MJ, Sutherland KD. Synergy between the KEAP1/NRF2 and PI3K pathways drives non-small-cell lung cancer with an altered immune microenvironment. *Cell Metab.* 2018;27:935–943.
55. Kerdidani D, Chouvardas P, Arjo AR, Giopanou I, Ntaliarda G, Guo YA, Tsikitis M, Kazamias G, Potaris K, Stathopoulos GT, Zakynthinos S, Kalomenidis I, Soumelis V, Kollias G, Tsoumakidou M. Wnt1 silences chemokine genes in dendritic cells and induces adaptive immune resistance in lung adenocarcinoma. *Nat Commun.* 2019;10:1405.
56. He Y, Cao J, Zhao C, Li X, Zhou C, Hirsch FR. TIM-3, a promising target for cancer immunotherapy. *Onco Targets Ther.* 2018;11:7005–7009.
57. Duruisseaux M, Martínez-Cardús A, Calleja-Cervantes ME, Moran S, Castro de Moura M, Davalos V, Piñeyro D, Sanchez-Céspedes M, et al. Epigenetic prediction of response to anti-PD-1 treatment in non-small-cell lung cancer: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Respir Med.* 2018;6:771–781.
58. Vendetti FP, Topper M, Huang P, Dobromilskaya I, Easwaran H, Wrangle J, Baylin SB, Poirier JT, Rudin CM. Evaluation of azacitidine and entinostat as sensitization agents to cytotoxic chemotherapy in preclinical models of non-small cell lung cancer. *Oncotarget.* 2014;6:56–70.
59. Adeegbe DO, Liu Y, Lizotte PH, Kamihara Y, Aref AR, Almonte C, Dries R, Li Y, Liu S, et al. Synergistic immunostimulatory effects and therapeutic benefit of combined histone deacetylase and bromodomain inhibition in non-small cell lung cancer. *Cancer Discov.* 2017;7:852–867.
60. Zingg D, Arenas-Ramirez N, Sahin D, Rosalia RA, Antunes AT, Haeusel J, Sommer L, Boyman O. The histone methyltransferase EZH2 controls mechanisms of adaptive resistance to tumor immunotherapy. *Cell Rep.* 2017;20:854–867.
61. Cañadas I, Thummalapalli R, Kim JW, Kitajima S, Jenkins RW, Christensen CL, Campisi M, CP, et al. Tumor innate immunity primed by specific interferon-stimulated endogenous retroviruses. *Nat Med.* 2018;24:1143–1150.
62. Rizvi H, Sanchez-Vega F, La K, Chatila W, Jonsson P, Halpenny D, Plodkowski A, et al. Molecular determinants of response to anti-programmed cell death (PD)-1 and anti-programmed death-ligand 1 (PD-L1) blockade in patients with non-small-cell lung cancer profiled with targeted next-generation sequencing. *J Clin Oncol.* 2018;36:633–641.
63. Lee CK, Man J, Lord S, Links M, Gebbski V, Mok T, Yang JC. Checkpoint inhibitors in metastatic EGFR-mutated non-small cell lung cancer—a meta-analysis. *J Thorac Oncol.* 2017;12:403–407.
64. Roach C, Zhang N, Corigliano E. Development of a companion diagnostic PD-L1 immunohistochemistry assay for pembrolizumab therapy in non-small-cell lung cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2016;24:392–7.
65. Fabrizio DA, Milbury C, Yip WK, Ramamurthy X, Bai V, Pattani P, et al. Analytic validation of tumor mutational burden as a companion diagnostic for combination immunotherapy in non small cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2018;29 (Suppl 8):viii14–viii57.
66. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, et al. CheckMate 025 Investigators Nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2015;373:1803–1813.
67. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:123–135.
68. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, Molina JR, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PDL1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387:1540–1550.
69. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;389:255–265.
70. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, CsÖzsi T, Fülöp A, Gottfried M, et al. KEYNOTE-024 Investigators Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:1823–1833.
71. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M, Felip E, van den Heuvel MM, Ciuleanu TE, et al. First-line Nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017;376:2415–2426.
72. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümmüs M, Mazières J, Her-



- mes B, Çay Şenler F, CsÖsz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab plus hemotherapy for squamous non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:2040–2051.
73. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, Domine M, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:2078–2092.
 74. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, Vicente D, Planchard D, Paz-Ares L, Vansteenkiste JF, Garassino MC, et al. Five year survival outcomes from the PACIFIC trial: durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2022; 40: 1301–1311.
 75. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, Felip E, Broderick SR, et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. *N Engl J Med*. 2022;386:1973–1985.
 76. Felip E, Altorki N, Zhou C, CsÖsz T, Vynnychenko I, Goloborodko O, Luft A, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, openlabel, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398: 1344–1357.
 77. Paz-Ares L, O'Brien MER, Mauer M, et al. VP3-2022: pembrolizumab (pembro) versus placebo for early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC) following complete resection and adjuvant chemotherapy (chemo) when indicated: randomized, triple-blind, phase III EORTC-1416- LCG/ETOP 8-15 — PEARLS/KEYNOTE-091 study. *Ann Oncol* 2022; 33: 451–453.
 78. Tsao MS, Kerr KM, Dacic S, Yatabe Y, Hirsch FR. IASLC Atlas of PD-L1 testing in lung cancer. (2017) <https://www.iaslc.org/publications/iaslc-atlas-pd-l1-testing-lung-cancer>.
 79. Champiat S, Dercle L, Ammari S, Massard C, Hollebecque A, Postel-Vinay S, Chaput N, Eggermont A, Marabelle A, Soria JC, Féré C. Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res*. 2017;23:1920–1928.
 80. Kato S, Goodman A, Walavalkar V, Barkauskas DA, Sharabi A, Kurzrock. Hyperprogressors after immunotherapy: analysis of genomic alterations associated with accelerated growth rate. *Clin Cancer Res*. 2017;23:4242–4250.
 81. Saltos A, Shafique M and Chiappori A. Update on the biology, management, and treatment of small cell lung cancer (SCLC). *Front Oncol* 2020; 10: 1074.
 82. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, Statsenko G, Hochmair MJ, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 394: 1929–1939.
 83. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hoch-

mair MJ, Huemer F, et al. first-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:2220–2229.

Si desea citar nuestro artículo:

**Medicina de precisión en inmunoterapia
y cáncer de pulmón**

Montse Sánchez Céspedes

An Real Acad Farm (Internet).

An. Real Acad. Farm. Vol. 89. nº1 (2023) · pp. 9-21

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2023.89.01.01>

REPURPOSING STATINS FOR DIFFERENT PATHOLOGIES. A JACK-OF-ALL-TRADES DRUG?

EL USO DE ESTATINAS EN DIFERENTES PATOLOGÍAS. ¿UN FÁRMACO MULTIUSOS?

Raúl R. Rodríguez-Díez¹, Antonio Tejera Muñoz², Laura Márquez-Expósito², Marta Ruíz-Ortega²

¹Laboratorio de Inmunología Traslacional, Instituto de Investigación Biosanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo

²Laboratorio de Patología Renal y Vascular, Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid

corresponding author: rrodriguez@fjd.es

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Premio María Cascales del Concurso Científico de la RANF 2022

ABSTRACT

Apart from their well-established antihypercholesterolemic effect, HMG-CoA reductase inhibitors, commonly known as statins, have been described to exert pleiotropic effects at different levels, including anti-inflammatory and pro-apoptotic responses. Since its discovery, and based on these properties, a broad range of studies have tried to evaluate their potential beneficial effects in other pathological situations beyond cardiovascular diseases (CVDs). Although statins effects have been evaluated in different types of diseases including not only in vitro and in vivo experiments, but also statin administration in patients, the current bibliography about statins is mainly focused on specific diseases and/or cell types. Hence, in this review, we aim to summarize every virtue attributed to statins in many pathologies, comprehending from the well-known effects in CVDs to the recent discovered beneficial effects in the COVID-19 disease, through cancer, brain and autoimmune diseases or even pathogen infections. We include the suggested mechanisms implicated in these effects, the current situation of the use of statins in different pathologies as well as their negative and/or opposite effects stated by some authors. Considering the substantial cost and slow pace of new drugs discovery and development besides the high attrition rates, several authors have remarked the need of repurposing old drugs to treat common and rare diseases. Given the low risk, the low overall development costs and the short development timelines, the purpose of this review is to emphasize the potential use of statins as multitarget drug to treat different pathologies.

RESUMEN

Aparte de la actividad antihipercolesterolemia ampliamente descrita de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, conocidos como estatinas, estos fármacos también ejercen otros efectos pleiotrópicos, incluyendo respuestas antiinflamatorias y proapoptóticas. Desde su descubrimiento, numerosos estudios han evaluado los efectos beneficiosos que ejercen en otras patologías diferentes a las que comúnmente se tratan con estatinas, como las enfermedades cardiovasculares (ECVs). Aunque se han evaluado sus efectos en estudios in vitro e in vivo, así como en pacientes, la bibliografía existente está enfocada al uso de estatinas en una enfermedad o tipo celular concreto, por lo que, en esta revisión, pretendemos resumir en un mismo trabajo todas las virtudes atribuidas a las estatinas en numerosas patologías, que abarcan desde las ECVs hasta los beneficios recientemente descritos en relación a la COVID-19, considerando otras enfermedades como el cáncer, patologías cerebrales y autoinmunes e incluso infecciones por agentes patógenos. Incluimos los mecanismos descritos en los efectos beneficiosos de las estatinas, la situación actual de su uso en diferentes patologías, así como la descripción de los efectos opuestos o negativos observados por algunos autores. El elevado coste y tiempo que implican el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos, conlleva que muchos autores propongan la reutilización de antiguos fármacos para el tratamiento de enfermedades tanto comunes como raras. Considerando el bajo riesgo, los bajos costes relativos de producción y los cortos plazos de desarrollo, el propósito de esta revisión es focalizar el potencial uso de las estatinas como fármacos multiusos para el tratamiento de diferentes enfermedades.

Keywords:

statins
diseases
cardiovascular
kidney
cancer
brain
autoimmune
infectious

Palabras Clave:

estatinas
enfermedades
cardiovascular
riñón
cáncer
cerebro
autoinmune
infecciones

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Statins: A brief but intense history

HMG-CoA reductase inhibitors, commonly known as statins, are widely prescribed as antihypercholesterolemic drugs and, nowadays, they are one of the most used worldwide (1). The mechanism of action of statins consists on blocking the active site of the HMG-CoA reductase, the first and the key rate-limiting enzyme in the mevalonate pathway, then reducing mevalonate availability to the cholesterol biosynthesis (2,3). Since their discovery in 1976, when mevastatin was isolated from *Penicillium citrinum* (4), a broad range of statins have been manufactured, both natural by fermentation products of some fungi or chemically modified (5). Apart from their synthesis origin, statins can be classified depending on their solubility in lipophilic (atorvastatin, simvastatin, lovastatin, fluvastatin, cerivastatin, and pitavastatin) or hydrophilic (pravastatin and rosuvastatin) statins (6). In this sense, lipophilic statins are more suitable to be metabolized by the cytochrome P(450) system than hydrophilic, making the former more easily to cross through membranes and, therefore, expectedly more potent (7).

In addition to this well-known lipid-lowering effect of statins, other pleiotropic effects in different organs and levels have been attributed to these drugs during the last decades. Many authors have attempted to describe the possible mechanisms by which statins exert their pleiotropic effects, being the mechanism that involves the participation of small GTPase (Rho, Rac and Ras) proteins and the role of isoprenoids the most accepted one (8) (Figure 1). Small GTPase proteins play an essential role in nearly every aspect of cell biology, being crucial in each on/off processes by GDP phosphorylation

and GTP hydrolyzation (9) and participating in cell signaling, cell differentiation and proliferation, myelination, cytoskeleton dynamics or endocytotic/exocytotic transport processes among others (6). Apart from its fundamental role in cholesterol synthesis, mevalonate is also the precursor of bile acids, lipoproteins, steroid hormones and provides metabolites for protein prenylation, for instance farnesylation and geranyl-geranylation. Therefore, decreasing mevalonate availability by HMG-CoA inhibition, statins also promote a reduction in isoprenylation, which is crucial in the small GTPase (Rho, Rac and Ras) family proteins activity and their membrane translocation (10).

Diving in the bibliography, there are a vast number of articles and reviews discussing about the potential pleiotropic effects of statins, but they are mainly focused on some specific organ or pathology. The aim of the present review is to summarize these pleiotropic effects all along from the well-known cardiovascular studies to the potential use of statins in other pathologies such as kidney damage, cancer, autoimmune or infectious diseases.

1.2. An overview of the pleiotropic effects of statins

Among the pleiotropic effects attributed to statins, anti-inflammatory actions are the most studied in several tissues and diseases due to their relevance in a wide range of disorders. Statins modulate the inflammatory response by a complex lipid-independent mechanism. Statins reduce proinflammatory cytokines levels *in vitro*, such as $\text{TNF}\alpha$, IL-6, MCP-1, IL-1 or IL-1 β , mostly related to NF- κ B pathway (11,12), as well as the inhibition of intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), necessary for the immune cells recruitment (13). Although the mechanisms involved in their anti-inflammatory effects remain unclear, the critical role of the small

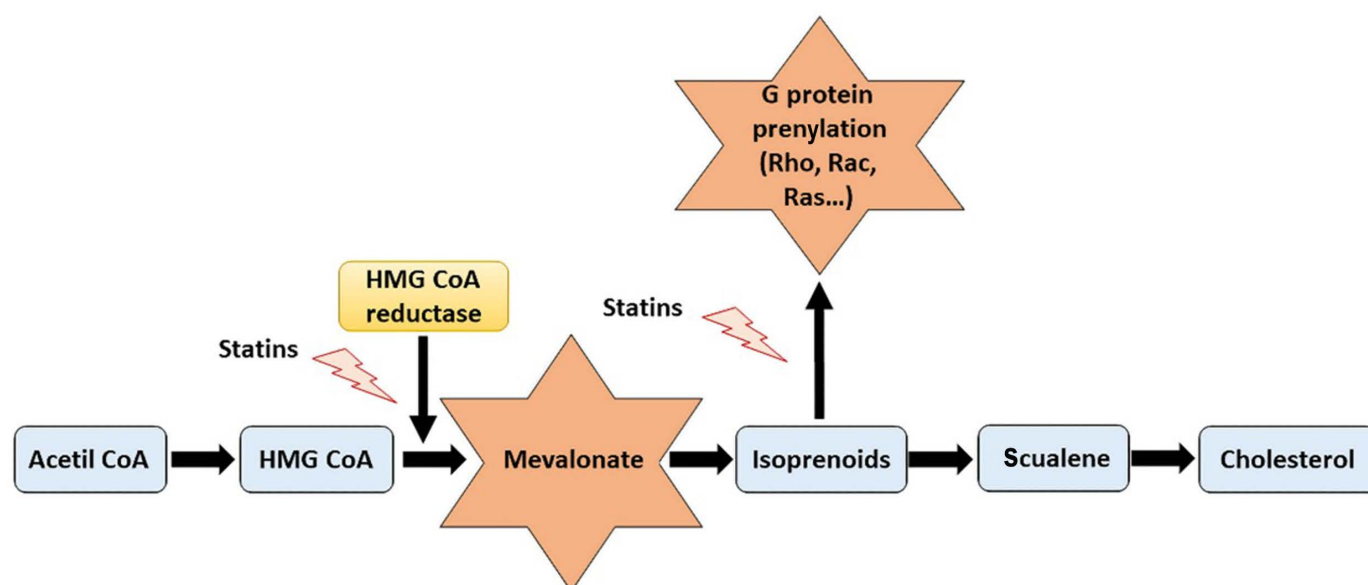


Figure 1. Representative scheme of cholesterol synthesis pathway and the actions of statins. By inhibiting the mevalonate synthesis, statins reduce cholesterol production as well as other relevant mechanisms implicated in essential cellular processes, including G proteins prenylation.

GTPase proteins has been proposed. In this sense, Rho and Ras family proteins participate in the activation of NF- κ B pathway via c-Jun NH2-terminal kinase, leading to an induction of cytokines and chemokines relevant for inflammation (14). Additionally, several human studies demonstrated that statins reduce C reactive protein (CRP) levels, contributing to reduce proinflammatory responses (12,15,16). Another mechanism described to participate in the beneficial effects of statins is their ability to modulate redox statement by impairing NADPH oxidase (NOX) activation and function. Thus, NOX activation depends on an early anchorage of Rac proteins (p21 rac2) to the cell membrane which must be previously prenylated (17). This anchorage triggers the translocation of cytosolic subunits of NADPH oxidase p47^{phox} and p67^{phox}, leading to NOX activation (18). The reduced isoprenylation induced by statins reduced Rac proteins translocation to the cell membrane, blocking NOX activation and the subsequent synthesis of reactive oxygen species (ROS)(19,20).

The participation of statins in the regulation of cell death has also been proposed by modulating programmed cell death apoptosis, the self-degradative system of autophagy or a programmed cell death characterized by inflammation known as pyroptosis (21–23). In this way, statins are able to modify levels of BCL-2, BCL-xL and BAX proteins, all of them involved in promoting apoptosis, as described using several statins both *in vitro* (24–26) and *in vivo* (27,28). However, while most of the studies attribute a pro-apoptotic property to statins, others indicate that statins did not modulate apoptosis or even they have anti-apoptotic effects (21,29). Regarding autophagy, several studies described the enhancement of autophagy promoted by statins as the upregulation not only of

key proteins directly involved in this process, such as LC3-II, ERK1/2 or AKT (22,30–34), but also of indirectly related proteins, such as SKP2 (35,36). The role of statins inhibiting pyroptosis is closely related to their anti-inflammatory properties such as NLRP3 inflammasome, caspase-1, IL-18, IL-1 β and GSDMD reduction (23). However, this mechanism presents several controversy since some other authors attributed anti-pyroptosis effects to statins (37). Other additional properties of statins involving the participation of several mechanisms include their participation in cellular phenotypic changes reducing proliferation and fibrosis, the downregulation platelet activation and coagulation, oxidative stress and angiogenesis (38) (Figure 2).

Unfortunately, although during the last decades, increasing evidences supporting the above-described effects of statins have been showed, it is mandatory to highlight the difficulty to separate cholesterol lowering beneficial effects of statins from their pleiotropic effects, especially in those human pathologies cursing with high cholesterol in which statins are used as a concomitant drug (39).

2. STATINS, A WALK THROUGH PATHOLOGIES: FROM CARDIOVASCULAR TO COVID-19 DISEASES

2.1. Statins in cardiovascular pathologies

Nowadays, cardiovascular diseases (CVDs) are the leading cause of death and morbidity in developed countries and comprehends a huge range of pathologies, from atherosclerosis, aneurysms, acute coronary disease, or cardiac insufficiency, to some other complications related to other concomitant pathologies, such as chronic kidney disease (CKD)(40). Since most of the CVDs are also associated

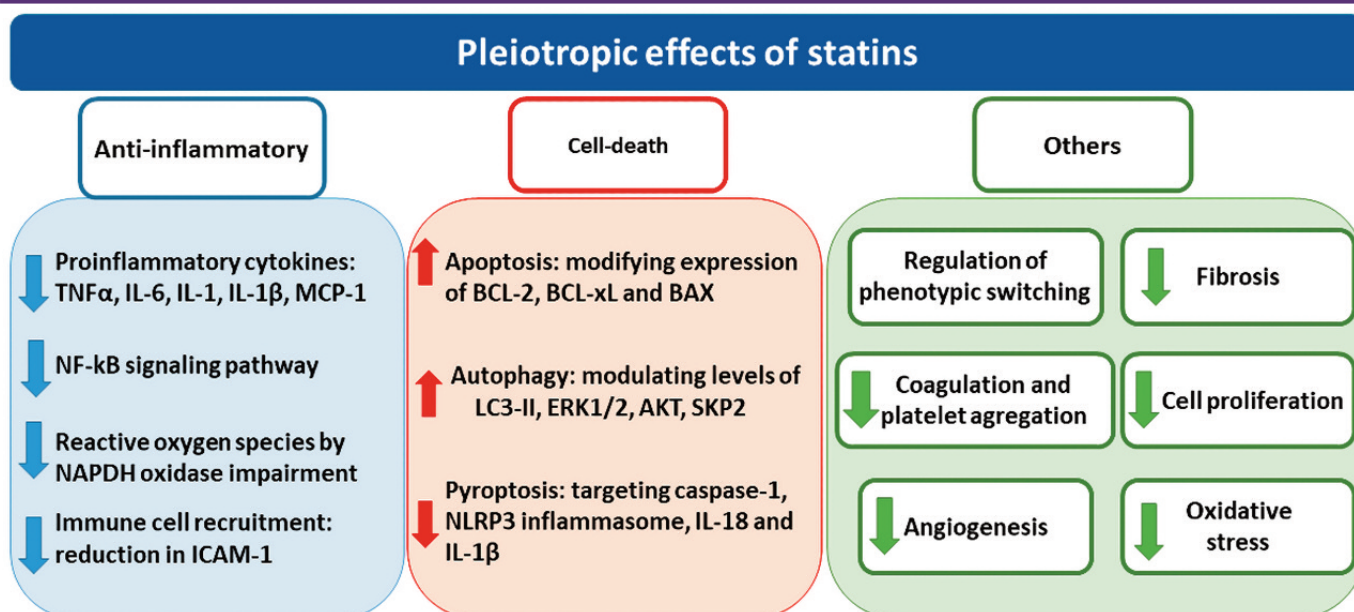


Figure 2. Overview of the pleiotropic effects attributed to statins. Pleiotropic effects of statins include the modulation of anti-inflammatory responses, cell-death mechanisms as well as other different cellular processes such as fibrosis, oxidative stress and proliferation.



with high cholesterol levels, plenty number of these patients are under concomitant statins therapy. Apart from the obvious cholesterol lowering properties, some other pleiotropic benefits, including anti-inflammatory and pro-apoptotic responses, have also been attributed to benefits of these drugs in CVDs.

On the one hand, several *in vitro* studies have suggested a reduction in oxidative stress and inflammation mediated by statins as a potential mechanism of its beneficial effects in CVDs. More concretely, some authors demonstrated that statins reduce the proinflammatory and/or oxidative stress induced by TNF- α , angiotensin II (Ang II), aldosterone or C reactive protein (CRP) in cultured vascular smooth muscle cells (VSMCs) (41–44). Accordingly, statins inhibited the activation of NF- κ B, activator protein 1 (AP-1)/C-jun, and hypoxia-inducible transcription factor (HIF-1) in human umbilical endothelial cells (HUVECs) *in vitro* (45). Statin treatment also decreased cellular proliferation and oxidative stress induced by advanced glycation end-products (AGEs) in cultured VSMCs of diabetic vasculopathy by blocking AGEs-receptor interaction and the subsequent activation of NF- κ B, ERK, and p38 MAPK pathways (46). Another approach concluded that the withdrawal of *in vitro* statin treatment may cause a rebound increase of Ang II-mediated phosphorylation of p38 MAPK and ERK1/2, not only losing the previous exerted inhibitory effects, but further increasing the effects of Ang II (47). Apart from inflammation, other mechanisms have been described to be modulated by statins such as proliferation, migration or cell death. Thereby, statins reduced proliferation and migration responses in cultured VSMCs induced by AGEs or lysophosphatidic acid (LPA) by activating the ERK5-Nrf2 pathway or inhibiting Rac-1 activation respectively (48,49). Similarly, statins reduced migration and proliferation responses induced by lipopolysaccharide (LPS), thrombospondin-1 (TSP-1) and PDGF in cultured human aortic SMCs (HASMCs) (50–52). However, other authors established opposite effects depending on statin dose in human epidermal microvessel endothelial cells (HMVECs) *in vitro*. Here, while low doses of statins enhanced migration, proliferation and cell viability responses induced by fibroblast growth factor 2, higher doses resulted in the opposite effects, suggesting that statins regulate at least two different pathways, being one of them related to the mevalonate pathway (53). In cultured human atrial fibroblasts, another type of vascular cells, statins treatment decreased cell proliferation via Rho geranylgeranylation inhibition (54). More recently, it has been demonstrated that statins decreased TGF- β 1 induced differentiation in human ventricular fibroblast by decreasing SMAD2/3 pathway activation (55).

Statins have been also described to modulate apoptosis-cell death by decreasing Rho prenylation in rat and human cultured VSMCs (56–58). Accordingly, some authors concluded that statin-induced apoptosis in VSMCs is mediated by the impairment of

RhoA/Rac-1 protein activity, and the subsequent damage on cytoskeletal integrity (59). This proapoptotic effects induced by statins have been also corroborated in other vascular cell types such as HUVECs, cardiac fibroblasts, and pulmonary artery SMCs (60–62). Another cellular process implicated in the cell survival/death responses has showed to be regulated also by statins. Hence, in mouse coronary arterial myocytes, statins induced autophagy via Rac1 and mTOR inhibition (63). Likewise, statin-induced autophagy was demonstrated in HUVECs, and rat aortic VSMCs (60,64). Contrarily, a relatively recent described form of cellular homeostasis called pyroptosis, has been described to be downregulated by statins in HUVECs, associated to caspase-1, NLRP3 inflammasome, GSDMD, IL-1 β , and IL-18 decreased levels (23).

Likewise, the *in vivo* approaches using statins in experimental CVDs showed similar results. Therefore, statins reduced the inflammatory component in the atherosclerotic lesion in experimental atherosclerosis in rabbit, by reducing NF- κ B pathway activation and their related proinflammatory factors synthesis, cyclooxygenase (COX)-2 and matrix metalloproteinase (MMP)-3 expression as well as macrophage infiltration in the affected areas (65–67). The antioxidant ability was also demonstrated in another atherosclerosis model in rabbits in which statin administration reduced superoxide production and reverses the impairment of endothelium-dependent relaxation in aortas, leading to atherosclerosis progression reduction (68). In the same way, in an experimental atherosclerosis model in ApoE $-/-$ mice, statins suppressed *Mcp1* and *Tnf- α* gene expression levels, decreasing the size of atherosclerotic lesions (50). Another experimental model of atherosclerosis in ApoE $-/-$ mice showed a novel insight in how statin treatment may affect this disease. Atorvastatin treatment potentiated SMAD pathway within aortic VSMCs, leading to elevated ECM protein deposition and amelioration of atherosclerosis, suggesting a new mechanism of statins involved in plaque stability (69).

Linked to the atherosclerotic lesion, intimal hyperplasia induced by the dysregulated proliferation of VSMCs in the vessels is a well-documented hypertrophic response that has been reported in all types of vascular reconstructive procedures including arterial bypass, stenting, angioplasty, vascular access grafting, etc. (70). In experimental jugular vein graft in rabbits, pravastatin administration reduced cell proliferation and increased cell apoptosis, suppressing intimal hyperplasia of the vein graft (71). Similarly, pitavastatin suppressed vein graft intimal hyperplasia in other experimental model in rabbits, inhibiting cell proliferative activity and decreasing *Midkine* expression, a heparin-binding growth factor involved in inflammation (72). In balloon-injury rabbit carotid arteries, pitavastatin prevented neointimal thickening as well as the accumulation of fibronectin/type I collagen in the intima (73).

Despite this, there is a controversy regarding statins effects in fibrotic CVDs. Although an increased fibrotic response seems to be beneficial in atherosclerotic lesions, it has been also reported the pathological role of the fibrotic process in other vascular disorders. Vascular remodeling plays an important role in the development and progression of some CVDs, such as hypertension and the previously mentioned atherosclerosis. One of the most related systems associated with this phenomenon is the renin-angiotensin system (74). In experimental hypertension induced by Ang II administration in rats, statin treatment suppressed Rho activation, resulting in the reduction of type I/type IV collagen deposition, aortic CCN2 protein and gene expression and MMP-9 gene levels overall reducing vascular fibrosis (75). Further research determined that atorvastatin treatment attenuates Ang II-induced oxidative stress and ECM alterations, such as collagen accumulation in the media layer, and increases endothelial NO synthase expression leading to a reduction in wall thickness and wall-to-lumen ratio (both vascular remodeling indicators), thus preventing from Ang II-induced vascular remodeling (76). These results were also demonstrated under simvastatin treatment, showing that this type of statin diminished SMAD activation triggered by Ang II in the aorta, as well as reduced overexpression of profibrotic factors and ECM components (77). Similarly, in a rat model of Ang II-induced cardiovascular hypertrophy, statin treatment inhibited Rac1 activation in the left ventricle (LV), decreasing heart hypertrophy (78). In another experimental model of hypertension using spontaneous hypertensive rats (SHRs), atorvastatin treatment resulted in a marked reduction of two hypertrophic indexes, the left-ventricle-weight-to-bodyweight ratio (LVW/BW) and the cardiomyocyte-transverse diameter (79). Moreover, p27 pro-apoptotic marker protein expression was increased by statin treatment, showing the beneficial effects of atorvastatin on left ventricular remodeling (80). The dysregulation of cell proliferation and apoptosis have been identified as the essential processes for the control of LV remodeling (81). Similar results were obtained in another study using SHRs, in which statin treatment decreased LVW/BW ratio (82). The latter went further, and determined heart-ultrastructure changes, showing that atorvastatin prevented Connexin43 (Cx43) gap-junctional disorganization in heart cardiomyocytes. Cx43 is the predominant gap junction protein in heart and is involved in the control of cell-to-cell communication to modulate contractility and the electrical coupling of cardiac myocytes (83). Apart from reducing cardiac remodeling, a different report using SHRs suggested that atorvastatin treatment may exert beneficial effects in calcium-regulating proteins, by restoring the reduced Sarco/endoplasmic reticulum CA^{2+} -ATPase activity (SERCA)(84), which is a key pump in charge of intracellular calcium homeostasis and dynamics (85).

Beneficial effects of statins have also been evaluated in myocardial infarction (MI), one of the most common manifestations of CVDs worldwide (86). In this way, plenty of *in vivo* studies have tried to describe the role that statins may exert in this pathology, independently of their lipid-lowering effects. In a mouse model of MI induced by myocardial ischemia-reperfusion (IR) injury, simvastatin treatment has shown to produce protective effects, reducing the area of injury (87). Similarly, in rat models of MI generated also by myocardial IR, statin pretreatment has demonstrated to confer significant cardio-protection, by decreasing creatine kinase levels and vascular permeability following reperfusion (88). In another IR-MI study, in which intravenous application of fluvastatin was carried 20 minutes before the onset of ischemia, infarcted size was reduced, as well as regional myocardial perfusion/function seemed to improved (89). In a similar approach, the application of atorvastatin before the onset of ischemia ameliorated reperfusion injury in rat hearts, improving vasodilatory capacity and the inhibition of neutrophil extravasation (90). The cardioprotective effects that statins exert against IR injury in rats has been associated to the inhibition of the RhoA signaling (91). Analyses with bigger mammals reported similar results. Thereby, IR-MI in pigs was significantly ameliorated in rosuvastatin-treated animals, showing lower infarct size without affecting cholesterol levels (92).

All these promising results obtained both *in vitro* and *in vivo* related to the non-lipid lowering use of statins made them to be considered pharmacological compounds with clinical relevance in the treatment of cardiovascular disorders. Therefore, many clinical trials and some other small-scale studies in human have been performed for years. Recent studies have showed encouraging and statistically significant results, even though they should be skeptically considered, due to small sample sizes, and taken as preliminary outcomes. For instance, in a study in which 20 people undergoing carotid endarterectomy without previous statin treatment were randomized to receive 80mg/d intensive atorvastatin treatment ($n=11$) or no statins ($n=9$) for one-month, intensive atorvastatin treatment diminished blood inflammatory markers, such as PGE2 plasma levels, NF- κ B activity, and MCP-1 and COX-2 mRNA expression in patients with atherosclerosis (93). Interestingly, in normocholesterolemic healthy volunteer individuals, statins (atorvastatin and pravastatin, 20mg per day for 1 week) inhibited Rac1, but not RhoA/Rho-kinase activity, in circulating leukocytes (94). In another case the effects of statin therapy in the inflammatory profile of human epicardial adipose tissue (EAT) was analyzed, showing a strong association between statin therapy, EAT thickness and inflammatory profile in patients with aortic stenosis (95).



Although the pleiotropic effects of statins may seem quite convincing *in vitro* and *in vivo*, the clinical transcendence of those effects are yet being discussed. All the above mentioned promising preliminary studies led to the initiation of many large clinical trials. The interpretation of some of the obtained outcomes was focused on the evaluation of C-reactive protein (CRP), a marker of chronic inflammation that can serve also as an indicator of some CVDs (96). One of the first trials in this area was the A-Z trial enrolling patients with acute coronary syndrome treated with intensive and low dosage of simvastatin. The results showed similar CRP levels in all evaluated groups in the first month, but a reduction in CRP levels at the fourth month of treatment in those intensively treated (97) was found. The MIRACL study, another acute-coronary-syndrome trial using atorvastatin, reported a reduction in the recurrent ischemic events in the first 16 weeks in atorvastatin-treated patients (98). One of the most important statin-related clinical trials is JUPITER (NCT00239681). It consisted in a primary prevention trial using rosuvastatin and reported a reduction of cholesterol LDL levels, relative risk and CRP by 50%, 44% and 37%, respectively. The further analysis of the JUPITER results suggested greater benefits to those expected only from lipid-lowering effects (99). A more recent primary prevention trial, the HOPE-3 study (NCT00468923), proposed that the outcomes reduction observed in rosuvastatin patients was mainly due to lipid-lowering effects (100). Although the assessment of CRP plasma levels could help to differentiate between lipid-lowering and non-lipid-lowering anti-inflammatory effects of statins, the relationship of this marker and cardiovascular events such as stroke (commonly a primary endpoint) is controversial (101,102). At this point, it is necessary to highlight that the American Diabetes Association has now recommended the use of statins for all patients with diabetes over the age of 40 regardless of the LDL level, given the cardiovascular benefit of these drugs (103).

Altogether, it is difficult to distinguish between the lipid lowering benefits and the pleiotropic effects of statins in the CVDs clinical trials. It might be claimed that the contribution of the pleiotropic effects of statins in these patients remains unknown for two reasons: 1) these effects are correlated with the inhibition of cholesterol biosynthesis and, therefore, they are difficult to quantify; 2) the clinical trials using non-statin lipid-lowering agents are tested in statin-using patients (regulatory requirements) (39). Related to the latter, the clinical trials performed with another type of cholesterol-lowering drug, PCSK9i, such as GLAGOV (NCT01813422), SPIRE-1 and 2 (NCT01975376; NCT01975389) and FOURIER (NCT01764633) studies, have not been able to conclude whether statin pleiotropy has clinical effects, as these trials have been done on background statin therapy (104). Future studies comparing statin treatment to PCSK9i-only treatment could give further insight into the pleiotropy-related clinical effects of statins in CVDs.

2.2. Statins in renal pathologies

Nowadays, renal diseases are increasing their importance in terms of mortality worldwide. CKD is one of the fastest-growing global causes of death and it is expected to become the fifth common cause of death worldwide by 2040, being increased at the end of the century to the second position (105,106). The incidence of this disorder varies depending on the country, the age and ethnicity, and it is considered to be around 11% in high-income countries (107). One of the most prevalent complications related to renal diseases is cardiovascular disorders, especially hypertension (108). Therefore, it is understandable that many patients with renal diseases are taking statins, since they are recommended in an impairment of cardiovascular health (109). This fact generated several studies trying to describe the effects that statins may have in kidney diseases *per se*. However, there is a quite controversy because, although some studies have reported beneficial effect of statins in renal disorders (110,111), some others showed a lack of effect (112).

At cellular level, several *in vitro* studies have shown an insight into how statins could exert their reno-protective effects, both decreasing inflammation and fibrosis processes. In Ang II treated human mesangial cells, simvastatin has shown to decrease protein expression levels of the proinflammatory cytokines TNF- α , IL-1 β , IL-6 and MCP-1, as well as a reduction in the NF- κ B pathway activation, and oxidative stress reduction by suppression of the NADPH oxidase (NOX2 and p47^{phox}) pathway (113). Likewise, in HK2 proximal tubular epithelial cells, some statins (lovastatin, simvastatin and pravastatin) were reported to reduce the levels of activated cytoplasmatic and membrane associated RhoA and Rac1, leading to a diminish in several factors related to the epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) phenomenon, such as E-cadherin, Cytokeratin-19 and Fn-EDA (114), a process which plays an important role in the initial steps of renal fibrosis (115). In HEK-293 cells treated with advanced glycation end products (AGEs), decreased ROS generation and decreased NF- κ B expression have been also observed after atorvastatin or rosuvastatin treatment (116). In cultured podocytes, pitavastatin treatment significantly inhibited hyperglycemia-induced podocyte injury by reducing apoptotic responses (117).

Moving to *in vivo* studies, HMG-CoA reductase inhibitors have been widely studied in many different renal disease models. Several experimental models of diabetic nephropathy in mice and rats have reported beneficial effects after statin treatment. In streptozotocin induced diabetic rats, pitavastatin showed to decrease transforming growth factor beta (TGF- β) and MCP-1 mRNA expression, and Rho protein expression, overall improving glomerular fibrosis (118). Another study using the same induced-diabetic nephropathy, has shown that simvastatin treated rats presented improved structures of glomeruli, renal tubules and less interstitial



collagen deposition compared to the untreated diabetic rats. Oxidative stress was also ameliorated, malondialdehyde (MDA) and nitric oxide (NO) decreased and glutathione (GSH) increased (119). In db/db mice with early-stage diabetic nephropathy, a similar pattern appeared. Statins reduced glomerular RhoA protein activation and subsequent ROCK1 induction, therefore, reducing endothelial damage in the glomeruli and blocking the permeabilization (120). On the other hand, statins treatment also reduced fibronectin and type IV collagen deposition, inhibiting thus fibrosis (121). In a CKD model induced by unilateral ureteral obstruction (UUO) in rat and mice, simvastatin seemed to attenuate renal interstitial inflammation and fibrosis (122,123), further supporting the anti-inflammatory and antifibrotic actions of statins at kidney level. In a 5/6 nephrectomy induced-renal failure rat CKD model, rosuvastatin has shown to improve fibrotic features, because of the preservation of glomerular structure, and the reduction of tubular atrophy, interstitial fibrosis, and endothelial dysfunction by restoring endothelial nitric oxide synthase (eNOS) protein expression in renal arteries (124). Similar results have been obtained in high-salt-intake rat model (125) and aged rat model (126), backing up the positive result of statins in *in vivo* models of CKD. Accordingly, experiments performed in bigger mammals reported similar results. Hence, in a CKD model of hypertensive and hypercholesterolemic pigs, simvastatin has shown to improve apoptosis imbalance in endothelial progenitor cells (EPCs), without blocking the migration of EPCs, which would consequently ameliorate renal fibrosis (127). Statin effects in acute kidney injury (AKI) has also been extensively studied. Thus, in a model of contrast-agent induced AKI in rats, atorvastatin has demonstrated to decrease ROCK1 protein expression and followed kidney injury, such as tubular vacuolization, degeneration, necrosis and infiltration of mononuclear cells (126). Similar results have been reported in other rat nephrotoxicity studies, in which pretreatment with statins seemed to reduce kidney damage by decreasing inflammation and oxidative stress in radiation-induced nephrotoxicity (128).

Regarding apoptosis, simvastatin treatment decreased Caspase-3 protein expression, and restored BCL-2/BAX balance in streptozotocin induced diabetic rats, showing significant improvement (119). Similarly, during the evaluation of renal damaged induced by aging, some apoptosis-related proteins, such as Caspase-3 and BAX, decreased after statin treatment, as well as the BCL-2/BAX ratio imbalance (126). In this study, some fibrotic markers including MMP-9 and TGF- β protein expression decreased, and protein expression of tissue inhibitors of metalloproteinase (TIMP)-1 increased after statin treatment, suggesting an improvement of the fibrotic process as well (126). In cisplatin-induced nephrotoxicity and in gentamicin-induced nephrotoxicity in rats, statins therapy reduced apop-

tosis via MAPK pathway attenuation (129,130). In the same way, rosuvastatin has shown to reduce proinflammatory and apoptosis-related factors and to attenuate some fibrotic pathways, including the SMAD-dependent and SMAD-independent pathways in cyclosporine-induced nephropathy in rats (131).

At human level, several clinical trials have aimed to prove the potential benefits of statin treatment on renal diseases. Although statins have been demonstrated to be highly effective in early stages of CKD, the effects in patients with advanced CKD have not been appreciated, despite the LDL lowering effect (132). For instance, in the SHARP trial (NCT00125593), statin therapy was shown to modify atherosclerotic events in CKD patients (109). However, other studies were not able to evidence successful results. That is the case of chronic renal failure secondary to Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) clinical trial (NCT02511418), in which simvastatin, apart from decreasing the lipid profile, did not modify renal parameters (133). Similarly, the ESPLANADE trial (NCT00199927) reported that fluvastatin treatment, in combination with an angiotensin-converting enzyme inhibitor and an angiotensin receptor blockade therapy, only reduced lipid concentrations in CKD patients with residual proteinuria, but did not modify renal function (134). Despite this, scientists are trying to search for new alternatives and improvements to tackle these diseases using statins. Therefore, more studies are currently being carried out on ADPKD (NCT03273413 on phase 4 and NCT04284657 on phase 2), with pravastatin, and also in CKD patients with proteinuria (NCT03550859 and NCT03543774) both of them on the recruiting phase, and using rosuvastatin and simvastatin, respectively. A systematic review and meta-analysis suggested that statins slightly reduce proteinuria and estimated glomerular filtration rate (eGFR) in CKD patients, but they did not reduce the risk of kidney failure events (135). In another systematic review and meta-analysis performed with diabetic kidney disease patients, authors suggested that statins might have beneficial effects on reducing albuminuria, but there was no strong evidence that statins had an effect on overt proteinuria or eGFR outcomes in these patients (136).

Considering all these results, further studies are required to demonstrate the potential use of statins in patients with kidney damage. Maybe, the above mentioned ongoing clinical trials are going to contribute to open new avenues in this regard.

2.3. Statins in cancer

Cancer is one of the most important and dreaded diseases along the final of the 20th Century and recent years. Its incidence is far from stopping and it keeps increasing each year, counting more than 17 million of affected people worldwide (137). The risk of suffering cancer exists during the whole lifetime, claiming for high



awareness from the different healthcare systems. Ensuring tumoral prevention, as far as possible, and cancer patients' care comprehend the key points to fulfill the control of this disease. Therefore, a huge range of therapies has been proved, both for preventing and treating the disease, as well as several adjunctive treatments.

In this way, statins have been proposed as potential anti-carcinogenic drugs, both in primary and secondary cancer prevention (38,138,139), due to their properties in modulating cellular cycle and cell death. Some authors have attributed the effects of statins to reducing mesothelioma cells viability *in vitro* by inducing apoptosis (140), and their antiproliferative effects by stopping the transition between G₁-S phases (141) related to the regulation of Ras protein (142). However, other studies showed that this effect was independent on Ras protein pathway (143) so, although several authors have tried to clarify these mechanisms, nowadays they still remain unclear.

BCL-2 family proteins are molecules with the ability of either promote or inhibit apoptosis. These proteins control the intrinsic apoptotic pathway by regulating mitochondrial membrane permeability (144). Different studies with statins demonstrated an increase in apoptosis induced by downregulation of BCL-2 expression levels (145). Although statin pro-apoptotic effects have been reported both in cancer and non-cancer cells, some tumoral cells types appear to be more suitable to HMG-CoA reductase inhibitors-induced apoptosis (146). Accordingly, statins seemed to augment apoptosis by reducing levels of BCL2 in different carcinogenic cells such as MCF-7 and MDA-MB-231 (breast cancer cells)(147,148), several osteosarcoma lines cells (149), COLO 205 and HCT 116 (human cancer colon cells)(150) and HepG2, SMMC-7721 and MHCC-97H (hepatocellular carcinoma cells)(151). Interestingly, several of these studies attributed the modulation of apoptosis to RhoA regulation, suggesting that the reduction of RhoA prenylation mediated by statins inhibits their translocation to the membrane, inducing cytosolic accumulation of RhoA where it is able to trigger the intrinsic signaling pathway of apoptosis (148,149). Curiously, another study using simvastatin in MG63 cells (osteosarcoma cell line) described the protective effect from oxidative stress-induced apoptosis by decreasing the caspase-3 and 9 expression and the Bcl2 downregulation induced by H₂O₂ (152). Other authors also demonstrated statins modulation of apoptosis by modulating some other complex mechanisms such as AKT/FOXO1 pathway in prostate cancer cells (153) or PTEN/AKT pathway in breast tumor cells (154). Among isoprenylation processes, geranylgeranylation has been described to be a key mechanism in apoptosis mediated by statins in tumors cell lines. In this way, the addition of geranylgeranyl pyrophosphate (GGPP) abrogated statins-induced apoptosis in human acute myeloid leukemia (155), hepatoma (156) and melanoma cell lines (157). However, another

recent study carried out also in tumor cell lines, reported the participation of both geranylgeranylation and farnesylation depletion in the intrinsic apoptosis activation induced by simvastatin (158). Apart from apoptosis, simvastatin have also showed to activate another cell death response, termed pyroptosis, in non-small cell lung cancer (NSCLC), suggesting an additional potential anti-tumor mechanism for statins by regulating another cell death mechanism (37).

Statins have also been described to exert anti-metastatic effects by modulating autophagy, a very relevant survival cellular process, at different levels (30). In this sense, the activation of the AMPK-TOR signaling pathway induced by cellular geranylgeranyl diphosphate depletion is showed to be the main mechanism of statins-induced autophagy, although some authors have described that statins can also activate this mechanism by inducing accumulation of nuclear p53 and by direct inhibition of histone deacetylases (30). In the same manner, many studies performed in tumoral tissues revealed that statins increased Beclin1 and LC3-II levels, two crucial proteins in the autophagic process (30), suggesting a novel Rho A GTPase-independent mechanism involved in the statin-induced anti-metastasis effects (31–33,159).

In addition to cell death and autophagy processes, another relevant phenomenon implicated in cancer diseases is the cell phenotype switching, since a shift from proliferative to invasive phenotype is one of the critical steps in metastasis (160). Thus, high doses of statins have been reported to influence cell migration and cell invasion in culture melanoma cells and to reduce local tumor growth and pulmonary metastases in nude mice injected with statin-treated melanoma cells (161,162). Interestingly, The Cancer Genome Atlas (TCGA) project, which profiled the mutational status and expression levels of all the genes in diverse cancers, revealed changes in genes implicated in cholesterol metabolism (163), suggesting a control of them during phenotype changes. Considering the latter and the anti-hypercholesterolemic effects of statins, this mechanism could also be promoting its anti-cancerogenic effects. Supporting this theory, cholesterol synthesis inhibitors, including statins, are reported to counteract CD271/Trk-A-dependent dissemination of melanoma cells associated to increased cholesterol synthesis (164). The neurotrophin receptor CD271 seems to confer a kind of therapy resistance and it is crucial in controlling melanoma growth vs. invasiveness (164,165) and, although it was identified as melanoma-initiating cell marker, high levels of CD271 have been also correlated to metastasis (166,167). The EMT is one of the most studied cellular-phenotype-switching processes, and it is considered pivotal for driving metastasis. In several *in vitro* studies performed in lung adenocarcinoma and breast cancer cells, statins have showed to suppress EMT process, diminish cell migration and decrease the metastasis process (168,169).

The potentially beneficial effects of statins in cancer have also been tested in experimental animal models. Consequently with *in vitro* studies, several researchers highlight the modulation of pathways related to cell survival and resistance to apoptosis, such as the AKT pathway, as the potential mechanism implicated in the benefits of statins *in vivo*, although the exact mechanisms involved still remain unclear (170,171). Supporting this theory, simvastatin treatment reduced breast tumor growth in a mouse model inoculated with MDA-MB-231 breast cancer cells by reducing AKT phosphorylation and Bcl-xL (an antiapoptotic factor) levels by NF- κ B pathway inhibition (172). Similarly, in an experimental mice model of colon cancer, simvastatin administration promoted smaller cancer volume, larger necrotic areas and high apoptotic scores (150). In the same way, in a murine pulmonary metastasis model, statin treatment inhibited tumor growth and metastasis, improving the survival rate (173). Another study, performed in an experimental mice model of B16BL6 melanoma cells injection, demonstrated that statins administration reduced lung metastasis, cell migration, invasion, and adhesion by suppressing Rho/RhoA/ROCK pathway (174).

Despite all the aforementioned, the attempts to translate these beneficial results to humans have reported controversial results. Therefore, while some meta-analyses have concluded that statins have neutral or no effects in cancer incidence or progression (175,176) and the addition of statins to standard anti-cancer therapy did not appear to improve overall survival or progression-free survival in patients with advanced cancer (177), other authors indicated an association between statin use and reduced mortality in 13 cancer types (178). Interestingly, a report performed in lung adenocarcinoma patients after lung resection, showed an opposite effect of statins treatment depending on the presence of p53 mutation (168).

Hence, while in patients with mutant p53, statin users showed significantly better survival than non-statin users, statins significantly worsened the prognosis of patients with wild type p53 (168). Several recently concluded phase 2 clinical trial have evaluated the potential benefits of statins in prostate cancer (NCT01992042) (NCT01759836), although no results have been reported yet. Other active phase 2 clinical trial aims to evaluate whether simvastatin treatment may stop tumor cells growth and reduce the aggressiveness of breast cancer cells (NCT03454529) or may prevent from liver cancer in patients with cirrhosis (NCT02968810). Similarly, there are two ongoing phase 3 clinical trial currently testing statin effects on cancer. One is evaluating atorvastatin use as adjuvant in breast cancer (NCT04601116) and the another one is assessing the potential benefits of statins treatment in breast cancer patients with dyslipidemia (NCT03971019). In addition, one of the most remarkable clinical trials called: "Statins for the Primary Prevention of Heart Failure in Patients Receiving Anthracycline Pilot Study" (SPARE-HF), is evaluating if statin pretreat-

ment could prevent heart failure (HF) incidence induced by the anthracycline chemotherapy, which is used in several common cancers (NCT03186404).

In summary, although preclinical studies indicate that statins can modulate some cancer-related pathways, the current controversial *in vivo* results highlight the necessity of further research in this field to clearly demonstrate a beneficial effect of statins in human cancer. Maybe, future results obtained in all the above-mentioned ongoing clinical trials can throw some light on the potential use of statins in this disease.

2.4. Statins in brain pathologies

Central Nervous System (CNS) constitutes only 2% of total body, but it requires the 25% of total cholesterol, which demonstrates the relevance of cholesterol in this system. Furthermore, considering that cholesterol cannot cross the blood brain barrier (BBB), *de novo* cholesterol synthesis and transport by astrocytes to neurons is especially necessary (179–181). The main function of cholesterol in the CNS is attributable to the lipid rafts, which are necessary for neuronal bodies in the transmission of pre- and post-synaptic connections, and synaptic vesicles formation (179,182,183). Although only lipophilic statins are traditionally thought to cross the BBB, recent evidences showed that also hydrophilic statins may pass through BBB, as demonstrated by statin detection in cerebral spinal fluid (CSF) in humans (184). In this sense, some receptors such as organic anionic transporters or monocarboxylic acid transporters have been suggested to mediate hydrophilic statins transfer through BBB (179,180,184). Due to the wide range of articles studying statins effects in different brain diseases, the studies are listed below in individual sections.

2.4.1. Alzheimer disease

Dementia is a broad term to describe a clinical syndrome of progressive cognitive decline, but there are several subtypes depending of their etiology (185). Among them, the most common neurodegenerative disease responsible for dementia is Alzheimer Disease (AD)(185), which is characterized by the presence of amyloid plaques, composed by Amiloid- β ($A\beta$) peptides generated from amyloid precursor protein, and neurofibrillary tangles (NFT), formed by hyperphosphorylated Tau (p-Tau) proteins on uncommon sites (186,187). Some studies have related AD with an altered cholesterol metabolism and, although the exactly molecular pathways linking cholesterol to AD phenotypes remains unclear(188), the presence of the Apolipoprotein (apo) E4 variant is considered the major genetic risk factor for AD. Supporting these data, some authors have concluded that statins may improve cognitive decline and risk in AD patients, being this protection greater in patients homozygous for ApoE4 (189,190).



At molecular level, statins have showed to reduced p-Tau protein aggregation by inhibiting the mevalonate pathway and decreasing A β secretion in isogenic induced pluripotent stem cell (iPSC)-derived AD neurons *in vitro* (188). In the same way, statins promoted extracellular A β peptide degradation by the microglia, activating the Insulin-Degrading Enzyme (IDE) in association with exosomes *in vitro* (191). Similar results were showed in culture rat neurons and CSF from guinea pig, in which simvastatin decreased A β 40 and A β 42 levels associated to reduced plasma and *de novo* brain cholesterol synthesis (192). On the other hand, statins administration in an experimental Alzheimer model induced by streptozotocin in rats demonstrated neuroprotective effects of statins without reducing plasma cholesterol levels (193). In addition, statins have showed to decreased NFT burden in a mouse model of tauopathy, which was associated to their anti-inflammatory but not to their cholesterol-lowering properties (194). Statins also exhibit a neurotrophic effect in brain cells independent of the mevalonate pathway, as showed by the upregulation of neurotrophins in neurons, microglia, and astrocytes via the PPAR α -CREB pathway (195).

As showed for other drugs, the obtained results from clinical trials using statins in AD and dementia patients become controversial since the outcomes reached in clinical studies depend on multiple factors (196). Thus, a research performed in statin users of 65 years of age or older showed that different exposure to statins was associated to lower AD incidence in women and men, but this reduction varied depending on the race/ethnicity and the type of statin used (196). Another clinical trial showed an improvement in the proinflammatory state of AD associated to statin treatment but there were no differences in the cognitive decline among groups (197). In addition, as observed *in vivo*, simvastatin treatment reduced brain cholesterol levels in AD patients within 12 weeks, but there were no modifications in AD markers levels (198).

Studies evaluating statins safety in this pathology showed also controversial results, while some authors associated statins with dementia risk (199), different reports affirmed the cognitive safety of these drugs (200). Accordingly, there are more recent works about cognitive effects of statins showing opposite results. Thus, while some authors observed and proposed a mechanism by which statins induce cognitive decline (201), other studies evaluated statin use during six years and cognition in the elderly, and concluded that statins could not increase the risk of dementia (202). In a similar way that the former, a systematic review including the most relevant articles about statins and AD determined that there are not clear evidences showing an improvement in cognition and, therefore, there are not major clinical benefits from statins in the treatment of AD (203). Contrary, and supporting the latter article, an observational study re-analyzing previous studies in AD patients suggested that statins

may benefit AD patients even more those homozygous for ApoE4 (189). Thus, although statins use in AD patients could be a promising option, further studies are necessary to confirm this hypothesis.

2.4.2. Parkinson disease

Parkinson Disease (PD) is another neurodegenerative affection in which the dopaminergic neurons from *substantia nigra* progressively lose their function because of the accumulation of the α -synuclein originating the Lewy bodies (204). Some studies have associated α -synuclein aggregations with cholesterol and lipid levels (205), as well as with oxidative stress and inflammation. Accordingly, several authors suggested that statins could be a potential therapeutic target for PD (204,206).

In addition to dopamine and *substantia nigra*, other neurotransmitters and brain areas are involved in the pathophysiology of PD, including the hippocampus and cerebral cortex (207). Atorvastatin treatment reduced 6-hydroxydopamine (6-OHDA)-induced toxicity and ROS production in cortical, hippocampal and striatal brain sections from rat *ex vivo*, suggesting that statins could contribute to the decrease of neuroinflammation and ROS production in PD in a cholesterol-independent manner (208). At molecular level, simvastatin reversed the downregulation of PI3K/Akt phosphorylation, and reduced neuroinflammatory mediators and caspase-3 activation induced by 6-OHDA in PC-12 cells (209). Accordingly, high doses of atorvastatin and simvastatin improved, at short and long term, the total locomotor activity in an experimental rat model of PD induced by 6-OHDA (210).

Another potential mechanism implicated in PD and other neurodegenerative diseases is autophagy downregulation (211). Human neuroblastoma cultured cells treated with rosuvastatin showed increased gene levels of Beclin-1 in a dose-dependent manner. In the same way, in an *in vitro* model of PD induced by rotenone, treatment with rosuvastatin increased autophagy and diminished the α -synuclein aggregations (212). Regarding the latter, in other *in vitro* PD models, statins administration showed to diminish the accumulation of α -synuclein by a cholesterol-dependent process (213). These effects were also studied in animal models of PD, in which lovastatin administration was associated to lower brain oxidized cholesterol levels, decreased α -synuclein aggregates and improved the neurological function in mice (205).

Contrary to these results, clinical trials and meta-analyses studies about the role of statins in PD remains controversial. Recent research highlighted the complexity of statins and PD showing that short-term use of statins were associated with an increased risk of PD, but the long-term use were not (214,215). However, in another recent meta-analysis, authors observed that statins can reduce the risk of PD, but concluded that additional randomized controlled trials and observational studies are necessary (216).

In conclusion, although there are clear *in vitro* and *in vivo* evidences suggesting beneficial effects of statins in PD patients, the controversial clinical results make necessary further studies. Maybe, the two ongoing clinical trials testing the potential benefit of statin therapy in PD patients (NCT04064294, NCT02787590) could clarify this concept.

2.4.3. Stroke

According to the World Health Organization, stroke is defined as a "rapidly developing clinical signs of focal (or global) disturbance of cerebral function, with symptoms lasting 24 hours or longer, or leading to death, with no apparent cause other than of vascular origin (217). However, the American Stroke Association for the 21st century has expanded this definition (proposed in 1970) including any objective evidence of permanent brain, spinal cord, or retinal cell death that could be attributed to a vascular etiology using pathological or imaging evidence with or without clinical symptoms (218). Interestingly, brain nitric oxide (NO) levels have been proposed to play a dual effect in stroke depending of their source. In this sense, while NO derived from inducible or neuronal nitric oxide synthases (iNOS and nNOS respectively) demonstrated to exert neuronal injury in the early and late stage of ischemic stroke, NO derived from the eNOS plays a neuroprotective effect (219). At this point, statins have showed to increase eNOS synthesis by both cholesterol-dependent and non-dependent regulation (220). Regarding this, elevated LDL and oxidized LDL downregulated eNOS expression in human and bovine endothelial cells *in vitro*, which was prevented by statins treatment (221,222). On the other hand, statins can also modulate eNOS expression by inhibiting RhoA geranylgeranylation and, consequently, the eNOS negative synthesis promoted by this factor. According to these results, experimental mice models of cerebral ischemia suggested an improvement in stroke outcome mediated by statins-induced eNOS upregulation and stabilization via FFPP and GPP inhibition (223–225).

The relevance of MMPs activity in the initial neuro-inflammatory cascade and in recovery phases of stroke has been also widely reported (226). Interestingly, statins decrease tissue plasminogen activator (tPA)-induced MMP-9 levels in culture astrocytes by inhibiting Rho activity (227), as well as MMP-2 and MMP-9 levels in a rat model of cerebral infarction induced by middle cerebral artery occlusion (MCAO)(228). Another important mechanism implicated in stroke severity is the exacerbated ROS production. In this point, statins have showed to play beneficial effects in the cerebrovascular function in a MCAO model and in obese Zucker rats, in both cases by inhibiting NADPH oxidase activity (229,230).

The potential effects of statins in stroke have been tested in several clinical trials during the last decades. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial, performed in patients with recent stroke or transient ischemic attack,

showed that statin use prevented strokes (231,232). At molecular level, despite articles suggesting that beneficial effects of statins in stroke are mediated by both lipid lowering and pleiotropic effects (233), other recent studies attribute these effects only to LDL cholesterol reduction, highlighting the difficulty in separating cholesterol levels reduction from pleiotropic effects (234,235). Therefore, even though the beneficial effects of statins in stroke seems to be clear, future studies evaluating the role of the pleiotropic effects of statins are necessary.

2.4.4. Depression

Although the molecular mechanisms underlying the physiological symptoms of depression remain unclear, some evidences suggest that serotonergic dysfunctions and cortisol dysregulation, loss of neuroplasticity and neuroprotection, or microglia and their associated cytokines, among others, could play a key role in this pathology. Major depressive disorder course with neuroinflammation and ROS exacerbation which causes the subsequent impairment of the neurotransmitters system (236–238). The ability of statins regulating the proinflammatory response has led to some studies testing the potential role of these drugs in depression treatment (184,239). Simvastatin treatment ameliorated depression and anxiety-like behaviors in experimental models of depression induced by chronic mild stress and LPS by decreasing neuroinflammation (240). Additionally, statins reduced oxidative stress and, as was previously demonstrated *in vitro* (195), prevented brain-derived neurotrophic factor (BDNF) reduction in an LPS-induced depression mice model (241). All together, these results suggest a potentially beneficial role of statins in depression-like animal models in an independent-cholesterol way.

Despite some controversial results (184), a vast number of studies claim the beneficial effects of statins in various psychiatric disorders including depression, in combination with conventional psychotropic medication (239). Although previous studies suggested that lipophilic statins could increase depression risk, a cohort study did not found differences between hydrophilic and lipophilic statins and the risk of incident depression (242). Accordingly, a recent systematic review revealed the effectivity of statins in the treatment of depression, as well as no higher risk of suffering depressive symptoms in statin-users (243). Although all these data support the beneficial effects of using statins in mood-related problems such as depression and anxiety, there are some recent completed or recruiting clinical trials (NCT03435744, NCT04301271) that could shed light on this topic in the future.

Finally, even though there are less data about the role of statins in other brain diseases, their potential role in many other neurological affections and pathologies have been suggested in epilepsy, schizophrenia, spinal cord injuries, CNS cancers, Autism, Huntington disease, Rett Syndrome and X Fragile syndrome (179,180,184).



2.5. Statins in autoimmune diseases

Autoimmune diseases include those disorders in which immune system fails to differentiate its own healthy tissues from foreign, inducing an immune response to self-tissue triggering an abnormal inflammatory response (244). Some of the most common autoimmune diseases are celiac disease, rhabdomyolysis, autoimmune hepatitis, systemic lupus erythematosus (SLE), psoriasis, rheumatoid arthritis (RA), Crohn's disease (CD) or multiple sclerosis (MS). Taking into account the described potential anti-inflammatory properties of statins, some investigations have tested their use as adjunctive therapy in some autoimmune diseases.

In this sense, an *in vitro* study suggested that statins could improve thyroid function in patients with Hashimoto's thyroiditis by lymphocyte apoptosis activation (245). Another study performed in cultured peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from RA patients showed that atorvastatin treatment decreased the expression of several proinflammatory cytokines such as IL-17A, TNF α and IL-6 (246). In agreement with these reports, statins diminished spleen TNF α , IL-6, IFN-gamma and MCP-1 expression in a murine collagen-induced arthritis (CIA) experimental model, as well as delayed CIA development (247,248). Similar results were found in other experimental models miming autoimmune disorders such as experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), MS or SLE in which statins showed to exert anti-inflammatory effects (249–251). However, other authors concluded that atorvastatin did not have protective effects in a SLE mice model (252), although these differences could be attributed to the different SLE model used and/or the kind of statin. Despite these preclinical evidences, statin effects in human autoimmune disorders remain unclear. Some statins have showed to promote an improvement in SLE patients by reducing TNF- α expression, improving endothelial function and decreasing plasma CRP concentration, which lead into better managing of the related cardiovascular complications associated to this pathology (253,254). Similar results were observed in RA patients, whose levels of CRP, Th1/Th2 and CD4/CD8 ratios, and cytokine production and NF-kB activation in cultured IL-1 β -stimulated synoviocytes were reduced after statin treatment (255–257).

Several clinical trials have tested statins use in autoimmune diseases. In this sense, high-dose of simvastatin showed to reduce secondary progressive MS development without changes in immune system and was well tolerated and safe in a phase 2 clinical trial (NCT00647348)(258). Similarly, a recruiting phase 2 clinical trial aimed to evaluate the mechanisms implicated in these benefits (NCT03896217), but the current status of this study is unknown. In relapsing-remitting MS patients, another phase 2 clinical trial using high-dose of atorvastatin has also showed to exert beneficial effects alone or in combination with interferon (INF)- β , by increasing the

expression of the anti-inflammatory cytokine IL-10 (NCT00616187)(259). In RA, there is a concluded phase 4 clinical trial in which the use of methotrexate in combination with statins in comparison to methotrexate alone has been evaluated, although not results have been published yet (NCT04177173). Similarly, in other autoimmune diseases, such as celiac disease (NCT03011931) or psoriasis (NCT02432040), several completed clinical trials have tried to test the potential beneficial effects of statins, but there are not results published.

To sum up, despite the experimental evidences suggesting statins as a potential adjunctive therapy in autoimmune disorders, mainly based in their anti-inflammatory and immune-modulatory effects, more clinical studies are necessary to confirm this principle.

2.6. Statins in infectious diseases

Apart from non-communicable diseases, statin beneficial effects have been also proposed to treat infectious diseases induced by bacteria, fungi, parasites or viruses, (260–262). A summary of studies evaluating the potential effects of statins in different types of pathogen infections are showed below.

2.6.1. Bacterial infections

The antibacterial properties of statins have been reported in a wide variety of studies. Several authors have attributed the statins-associated antibacterial properties to their basic activity as HMG-CoA reductase inhibitors, since this enzyme is essential in the isoprene biosynthesis in bacterial cells. However, other pleiotropic effects, such as cell growth regulation or apoptosis induction, have also been proposed (263).

The effect of statins have been directly demonstrated in *Staphylococcus aureus* by affecting bacterial viability and biofilm formation, by inhibiting multiple macromolecular synthesis pathways (264,265). In this line, recent *in vitro* studies postulated statins as potential topical antibacterial agents to treat skin infections induced by *S. aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* or *Serratia marcescens*, proposing different mechanism of action such as teichoic acid structures disruption or decreasing cell surface alanine residues surfaces (266). Other *in vitro* studies, showed that statins may reduce *Mycobacterium tuberculosis* burden in human and mice macrophages by enhancing autophagy and phagosome maturation, being proposed as adjuvants agents in the treatment of *M. tuberculosis* infection (267,268). Similarly, the interference of statins with host nonsterol intermediates of cholesterol biosynthetic pathway in *Salmonella Typhimurium* have been proposed as a potential mechanism to reduce infection in host cells (269). In addition, the antibacterial properties of statins have also been described in other bacteria including *Enterobacter cloacae*, *Streptococcus pneumoniae* or *Haemophilus influenzae* (270).

Similar results were found for some bacteria in experimental mice models. Thus, treatment of experimental skin infection by methicillin-resistant *S. aureus* with statins significantly reduced the bacterial burden and inflammatory cytokines in the infected wounds (265). Statin treatment also reduced viable chlamydial counts as well as inflammatory cell infiltrates in the lung tissue in experimental *Chlamydia pneumoniae* infection in mice (271).

The association of reduced bacterial infection in patients with previous statin therapy was demonstrated in the early 2000s. Thereby, in 2005 a study demonstrated that prior therapy with statins may be associated with a reduced rate of severe sepsis and intensive care unit admission, suggesting the development of prospective controlled trials to further demonstrate whether statins may have a role in the primary prevention of sepsis (272). In 2006, in a retrospective cohort analysis, authors showed a significant survival benefit associated with continuing statin therapy in bacteraemic patients, supporting new studies using these drugs as adjuvant agents in sepsis (273). Similarly, another study performed ten years later also highlighted that prior therapy with statins was associated with reduced onset of acute bacterial infections and better outcome in adult patients (274). An additional research concluded that an appropriate antibiotic therapy in combination with statins were associated with lower risk of mortality from bloodstream infections in solid-organ transplant recipients (275). In the same way, and more recently, a meta-analysis approach concluded that there is a reduced risk of *Clostridium difficile* infection among patients using statins versus non-users (276). Similarly, another recent article based on the current antimicrobial resistance era, proposed the potential use of several non-antibiotic agents with antimicrobial activity, including statins, to help clinicians to combat problematic infections (263). Studies comparing anti-bacterial effects of different statins demonstrated that simvastatin generally exerted the greatest antibacterial activity against Gram-positive bacteria compared to atorvastatin, rosuvastatin, and fluvastatin. However, against Gram-negative bacteria, atorvastatin generally exhibited similar or slightly better activity compared to simvastatin, and both were more potent than rosuvastatin and fluvastatin (277).

Despite all these results suggesting the potential use of statins as a novel adjuvant antibiotic, ironically, some authors suggested that the current extensive use of statins for cardiovascular protection might result in selective pressures for antimicrobial resistance (277). Therefore, elucidating the exact mechanism implicated in the antibacterial activity of statins is essential prior to repurposing statins as a novel adjuvant antibiotic.

2.6.2. Fungal infections

HMG-CoA conversion to mevalonate plays a key role in ergosterol biosynthesis, the major sterol of the yeast cell membrane in fungi, being therefore this step considered a potential therapeutic target to treat fungal infections (278). The number of available antifungal agents is limited, which difficult the treatment of opportunistic fungal infections (279). Some authors have reported the antifungal activity of statins against a wide range of pathogenic yeasts and molds, especially *Candida*, *Aspergillus* and *Zygomycetes* (280–283). In some studies, statins have showed to potentiate the efficacy of available antifungal drugs. In this sense, rosuvastatin and fluvastatin acted synergistically and additively with amphotericin B in inhibiting the fungal growth of *Zygomycetes* species (281). Similarly, statins potentiated the efficacy of other antifungal drugs, azoles (miconazole, ketoconazole, itraconazole and fluconazole) in a synergistic fashion against a wide range of fungi organisms including some *Candida* and *Aspergillus* species (279). In addition, lovastatin synergized with itraconazole against planktonic cells and biofilms of *Candida albicans* through the regulation on ergosterol biosynthesis pathway (284), as well as simvastatin synergized with fluconazole against *Candida* species (285). Additionally, simvastatin inhibits *Candida glabrata* growth and affect the maintenance of mitochondrial DNA (286), possibly by mechanisms involving the interference with ergosterol biosynthesis, the major sterol of the yeast cell membrane (287).

In the clinic, several observational cohort studies have showed that patients using statins have a reduced risk of candidemia-related complications (283). In this sense, in patients with type 2 diabetes mellitus who underwent gastrointestinal surgery, statins administration correlated with lower incidence of cultures positive for *Candida* species (288). In a single-center matched-cohort study, the obtained results suggested that statins may provide a survival benefit in candidemia (289). Similarly, in a multicenter cohort study of hospitalized adults with candidemia, authors postulated that the use of statins might have a beneficial effect on outcomes of patients with candidemia (290). However, although all these studies describe the positive role of statins in fungal infections, there are some other studies reporting no effects of these drugs in fungal infections. In a retrospective case-control study, authors determined that statins did not decrease risk of invasive mold infections (291). In the same way, a retrospective study showed that statins use did not improve candidemia (292).

Altogether, despite all these promising results, additional prospective, randomized controlled clinical trials are necessary to investigate the real clinical benefit of statins on fungal infections.



2.6.3. Protozoan Parasite infections

Several reports claim the beneficial effects of the use of statins in the battle against parasite infections, in their majority, in combination with other drugs better than alone. In the case of *Trypanosoma cruzi* infection, known for provoking Chagas disease, an interesting study described that atorvastatin treatment reduced parasite infection *in vitro*, and showed that the combination of this statin with the current therapeutic option used in this infection (Benznidazole) gave synergistic effects against both blood (trypomastigotes) and intracellular (amastigotes) forms of the parasite (293). Beyond the *in vitro* studies, simvastatin treatment for one month diminished the infection-produced cardiac leukocyte infiltration and inflammatory mediators, as well as reduced the presence of blood trypomastigotes and heart amastigotes during the acute phase of Chagas disease of the Colombian strain of *Trypanosoma cruzi* in mice (294). However, authors stated that only simvastatin was not enough for decreasing mortality, pointing out the absence of a combination with a drug used to treat this disease as a limitation of the study (294). Markedly, a phase 2 clinical trial for Chagas disease using antichagasic therapy plus atorvastatin is now in recruiting phase (NCT04984616), and aims to evaluate whether this combined treatment is safe and more efficacious in reducing general inflammation than an antiparasitic therapy alone, by improving endothelial and cardiac functions.

Shifting to leishmaniasis, caused by the parasite *Leishmania*, different grades of the disease can be observed, from skin lesions to severe organ damage and failure. In several leishmaniasis experimental mouse models, the use of simvastatin was evaluated. Thus, topical simvastatin diminished the severity of the ear swelling, and pre-treatment with a low cholesterol diet and systemic simvastatin reduced footpad lesions in footpad infection (295). In both therapies, the parasite load was lessened, thus diminishing the severity of leishmaniasis. The mechanism proposed by the authors was through the ability of statins to inhibit the HMG-coA inside the macrophages, main objective of leishmania parasite (295). However, the authors did not explore a combination of simvastatin with other drugs, which could be interesting for future studies.

Another parasitic disease that could be treated with statins is toxoplasmosis, induced by *Toxoplasma gondii*. This parasite uses and accumulates isoprenoids from the host, and can produce their own isoprenoids. Atorvastatin treatment inhibit host isoprenoids formation in cultured fibroblast, thus increasing parasite production of isoprenoids, which could be blocked using zoledronic acid or fosmidomycin (296). The combination of these drugs showed a synergistic effect, ceasing parasite growth. Moreover, in the same study, the administration of atorvastatin in a mouse model infected with

null *Toxoplasma* mutants for the enzyme responsible of isoprenoid synthesis, showed a markedly increase in mice survival when comparing to the infected mice with the not mutated *Toxoplasma gondii* (296). Considering these results, authors proposed a therapeutic approach with a combination of both treatments against host and parasite isoprenoids synthesis (296).

On the other hand, Malaria is an acute febrile illness caused by *Plasmodium* parasites, and one of the most severe complication of this infection is cerebral malaria, which has been associated with cerebral endothelial dysfunction and increase mortality of patients (297). Considering the previous described effects of statins, the use of these drugs and Ang II receptor blockers (ARB) to diminish hypertension and protect the cerebral endothelium has been assessed in mice (298). Thus, *Plasmodium berghei*-infected mice treated with an antimalarial drug plus combination of atorvastatin and ARB showed increase survival rates when compared to those only treated with the antimalarial drug (298). Moreover, endothelial activation markers in mice treated with the combining therapy were lower, as well as cerebral hemorrhages (298). To further study these promising results in patients, two clinical trials testing statins in malaria disease have been performed. Firstly, a phase 1 study evaluating the use of rosuvastatin combined with other drugs terminated due to toxicity problems with the main drug, a new antimalarial therapeutic option (NCT00811356). Secondly, another phase 1 study evaluating the combination of antimalarial and several drugs, including rosuvastatin, is currently in recruiting state (NCT05236530).

As a conclusion, all these studies bring to light that the novel combining therapy of a statin with an antiparasitic drug offers promising effects as a treatment of these diseases, although further studies are necessary to better clarify this idea.

2.6.4. Viral infections

Several evidences demonstrated the inhibitory effects of statins on viral infections by targeting specific mechanisms of the mevalonate pathway. In this sense, statins were able to interrupt the replication of hepatitis C virus (HCV) RNA in cultured hepatoma cells through the inhibition of a necessary geranylgeranylated host protein (299). Similarly, another study demonstrated that statins inhibited human immunodeficiency virus (HIV)-1 infection in cultured primary cells, in animal models and in chronically infected individuals, suggesting the decrease of Rho activity as the potential mechanism (300). HIV-1 replication was also reduced in culture CD4 T cells treated with statins by an increase in the levels of cyclin-dependent kinase inhibitor 1, also called p21cip1, related to mevalonate pathway and independent of p53 (301). Likewise, Dengue virus replication was decreased in human cultured PBMCs treated with statins, in this case thought their interference in the cholesterol

biosynthesis (302). A posterior study performed in endothelial and epithelial cultured cells reported a higher effect of statins on dengue virus virion assembly than on replication, and suggested other mechanisms independent of isoprenoid levels (303). Experiments in cultured human endothelial cells demonstrated an antiviral activity of statins against human cytomegalovirus (CMV) also suggesting the involvement of the non-sterol isoprenoid arm of the mevalonate pathway as a potential mechanism (304). More recently, an *in-silico* prediction highlighted the potential beneficial effects of statins in several viral infections by interfering in the prenylation of viral proteins (305).

Apart from the traditional modulation of cholesterol levels, the anti-inflammatory effects of statins have also been postulated to be involved in their antiviral activity. Thus, statins impaired CMV replication in cultured endothelial cells by inhibiting viral antigen expression, DNA synthesis and viral particle production, all of them conceivably by reducing NF- κ B pathway activation (306). Similar results were obtained in Epstein-Barr virus (EBV), in which statin administration inhibited NF- κ B activation, induced apoptosis and interrupted alternative splicing genes, cell cycle and cell-cell interaction in cultured B lymphocytes (307,308). The translation of these results to experimental mice models, reported a delayed development of EBV-lymphomas in severe combined immunodeficiency mice treated with statins (307).

It is also worth noting the postulation of statins in other relevant and lethal diseases induced by virus that can result in epidemic or even in pandemic situations, such as Ebola virus disease (EVD), Influenza virus infections or Coronavirus infections (MERS, SARS-CoV1 and SARS-CoV2). In this sense, some authors have demonstrated that statin treatment suppress Ebola virus infectivity by interfering glycoprotein processing, which open new avenues for further studies in adequate animal models of EVD (309). Based on the anti-inflammatory and immunomodulatory effects of statins, some authors postulated the use of these drugs both in treatment and prophylaxis of the Influenza virus (310). In the same way, statins have been also postulated as vaccine adjuvant against influenza HA1 in mice and cynomolgus monkeys considering its ability to prolong antigen retention, enhance antigen presentation and T cell activation (311). Contrary, a recent study concluded that there was no significant difference in influenza vaccine efficiency by statin use in acute myocardial infarction patients (312). On the other hand, some authors postulated that treatment with statins could be a new approach to reduce mortality caused by seasonal and pandemic influenza (313). In a clinical trial performed in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) (HARP-2, ISRCTN88244364), the use of statins did not show clinical benefits (314), although it is important to highlight that this disease can be induced by other causes different than virus infections. Despite these results, a later study of the HARP-2 trial, that classified ARDS patients into hyper-

inflammatory and hypo-inflammatory sub-phenotypes, showed that simvastatin treatment was associated with improved survival in the hyper-inflammatory but not in the hypo-inflammatory sub-phenotype group (315). Regarding coronavirus infections, some authors postulated the potential use of statins in the treatment of the Middle East Respiratory Syndrome (MERS) infection based on the potential of statins modulating MYD88 levels and inhibiting NF- κ B pathway activation (316), but there are no studies evaluating this hypothesis. Nevertheless, the potential benefits of statins treatment in the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV2) infection, that result in the recent COVID-19 pandemic, have been explored. Our group postulated, for the first time, that statins can help in the fight against COVID-19 by interfering in virus-receptors expression and function, lipid raft disruption, autophagy activation, and attenuation of both inflammatory response and coagulation (317). Subsequent studies have demonstrated some of our proposed mechanisms *in vitro* (318,319) and showed that the use of statins for primary prevention was associated with lower risks of hospitalization for COVID-19 and of in-hospital death from COVID-19 (320). There are also several completed and ongoing clinical trials evaluating the potential use of statins treatment in COVID-19 patients (NCT04952350; NCT05542095; NCT04348695), whose results could further define if statins are really a therapeutic option in COVID-19 disease.

3. CONCLUSIONS

Based on the large number of studies included in this review, it might be stated that the potential beneficial effects of statins have been evaluated in almost all human diseases, from the CVDs to the recently described COVID-19 disease (Figure 3). The suggested effects of statins in all these pathologies have been attributed not only on its ability to inhibit HMG-CoA reductase activity, but also on its anti-inflammatory and pro-apoptotic effects among others. It is also relevant to highlight that, except to CVDs, the high number of studies demonstrating the virtues of statins *in vitro* and in experimental models *in vivo* have not been reflected in strong evidences in patients, being necessary new clinical trials to further confirm this point in some pathologies. However, considering all these promising previous studies, the need to bring global accessible treatments, and the relatively safety and low-cost production-related of statins, we consider that repurposing statins as adjuvant and/or additional treatment in cancer, brain pathologies, auto-immune and infectious diseases is a hypothesis worthy of consideration.

Conflict of interest

None

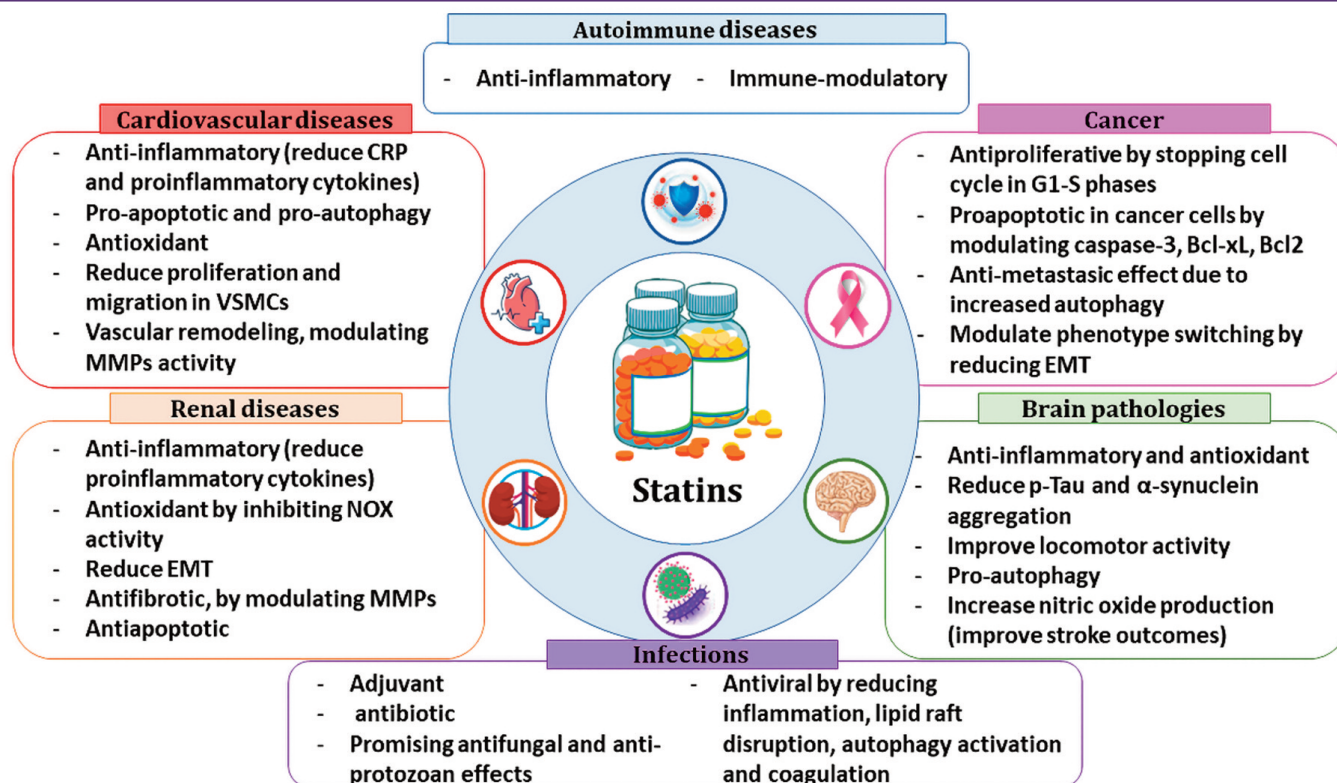


Figure 3. Representative scheme of the beneficial effects of statins in several human diseases. The beneficial effects of statins have been postulated in a broad range of pathologies including cardiovascular diseases, renal diseases, cancer, brain pathologies, autoimmune diseases and infections. The mechanisms implicated in the effects induced by statins include mainly anti-inflammatory responses and regulation of cell death mechanisms.

Acknowledgements

RRRD, ATM and MRO are financially supported by grants from *Instituto de Salud Carlos III* (ISCIII). Sara Borrell program (grant number CD20/00042) to RRRD; grant number PI20/000140 to MRO and *Red de Investigación Renal RICORS2040 KIDNEY DISEASE* (ISCIII) RD21/0005/0002 to MRO; PFIS program (grant number F118/00222) to ATM. LME is financially supported by *Comunidad Autónoma de Madrid* (CAM) FEDER-a way to build Europe (B2017/BMD-3751 NOVELREN-CM) granted to MRO.

4. REFERENCIAS

- Kantor ED, Rehm CD, Haas JS, Chan AT, Giovannucci EL. Trends in Prescription Drug Use Among Adults in the United States From 1999-2012. *JAMA*. 2015 Nov;314(17):1818–31.
- Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature*. 1990 Feb;343(6257):425–30.
- Rodwell VW, Nordstrom JL, Mitschelen JJ. Regulation of HMG-CoA reductase. *Adv Lipid Res*. 1976;14:1–74.
- Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterol synthesis produced by *Penicillium citrinum*. *J Antibiot (Tokyo)*. 1976 Dec;29(12):1346–8.
- Illingworth DR, Tobert JA. HMG-CoA reductase inhibitors. *Adv Protein Chem*. 2001;56:77–114.
- Corsini A, Bellotti S, Baetta R, Fumagalli R, Paoletti R, Bernini F. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther*. 1999 Dec;84(3):413–28.
- Bytçi I, Bajraktari G, Bhatt DL, Morgan CJ, Ahmed A, Aronow WS, et al. Hydrophilic vs lipophilic statins in coronary artery disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Lipidol*. 2017;11(3):624–37.
- Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001 Nov;21(11):1712–9.
- Reiner DJ, Lundquist EA. Small GTPases. *WormBook*. 2018 Aug;2018:1–65.
- Iannelli F, Lombardi R, Milone MR, Pucci B, De Rienzo S, Budillon A, et al. Targeting Mevalonate Pathway in Cancer Treatment: Repurposing of Statins. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*. 2018;13(2):184–200.
- Nakagomi A, Shibui T, Kohashi K, Kosugi M, Kusama Y, Atarashi H, et al. Differential Effects of Atorvastatin and Pitavastatin on Inflammation, Insulin Resistance, and the Carotid Intima-Media Thickness in Patients with Dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(11):1158–71.
- Ascer E, Bertolami MC, Venturinelli ML, Buccheri V, Souza J, Nicolau JC, et al. Atorvastatin reduces proinflammatory markers in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis*. 2004 Nov;177(1):161–



- 6.
13. Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, Kamata T, Kallen J, Bruns C, et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med.* 2001 Jun;7(6):687–92.
14. Montaner S, Perona R, Saniger L, Lacal JC. Multiple signalling pathways lead to the activation of the nuclear factor kappaB by the Rho family of GTPases. *J Biol Chem.* 1998 May;273(21):12779–85.
15. Khurana S, Gupta S, Bhalla H, Nandwani S, Gupta V. Comparison of anti-inflammatory effect of atorvastatin with rosuvastatin in patients of acute coronary syndrome. *J Pharmacol Pharmacother.* 2015;6(3):130–5.
16. van de Ree MA, Huisman M V, Princen HMG, Meinders AE, Kluft C. Strong decrease of high sensitivity C-reactive protein with high-dose atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis.* 2003 Jan;166(1):129–35.
17. Freeman JL, Abo A, Lambeth JD. Rac “insert region” is a novel effector region that is implicated in the activation of NADPH oxidase, but not PAK65. *J Biol Chem.* 1996 Aug;271(33):19794–801.
18. Ando S, Kaibuchi K, Sasaki T, Hiraoka K, Nishiyama T, Mizuno T, et al. Post-translational processing of rac p21s is important both for their interaction with the GDP/GTP exchange proteins and for their activation of NADPH oxidase. *J Biol Chem.* 1992 Dec;267(36):25709–13.
19. Lambeth JD. NOX enzymes and the biology of reactive oxygen. *Nat Rev Immunol.* 2004 Mar;4(3):181–9.
20. Delbosc S, Morena M, Djouad F, Ledoucen C, Descomps B, Cristol J-P. Statins, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors, are able to reduce superoxide anion production by NADPH oxidase in THP-1-derived monocytes. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2002 Oct;40(4):611–7.
21. Wood WG, Igbavboa U, Muller WE, Eckert GP. Statins, Bcl-2, and apoptosis: cell death or cell protection? *Mol Neurobiol.* 2013 Oct;48(2):308–14.
22. Ashrafizadeh M, Ahmadi Z, Farkhondeh T, Samarghandian S. Modulatory effects of statins on the autophagy: A therapeutic perspective. *J Cell Physiol.* 2020 Apr;235(4):3157–68.
23. Wu L-M, Wu S-G, Chen F, Wu Q, Wu C-M, Kang C-M, et al. Atorvastatin inhibits pyroptosis through the lncRNA NEXN-AS1/NEXN pathway in human vascular endothelial cells. *Atherosclerosis.* 2020 Jan;293:26–34.
24. Dong Q, Yang Y, Song L, Qian H, Xu Z. Atorvastatin prevents mesenchymal stem cells from hypoxia and serum-free injury through activating AMP-activated protein kinase. *Int J Cardiol.* 2011 Dec;153(3):311–6.
25. Xu SZ, Zhong W, Watson NM, Dickerson E, Wake JD, Lindow SW, et al. Fluvastatin reduces oxidative damage in human vascular endothelial cells by upregulating Bcl-2. *J Thromb Haemost.* 2008 Apr;6(4):692–700.
26. Mück AO, Seeger H, Wallwiener D. Class-specific pro-apoptotic effect of statins on human vascular endothelial cells. *Z Kardiol.* 2004 May;93(5):398–402.
27. Patassini S, Giampà C, Martorana A, Bernardi G, Fusco FR. Effects of simvastatin on neuroprotection and modulation of Bcl-2 and BAX in the rat quinolinic acid model of Huntington’s disease. *Neurosci Lett.* 2008 Dec;448(1):166–9.
28. Rajtík T, Čarnická S, Szobi A, Mesárošová L, Mátyuš M, Švec P, et al. Pleiotropic effects of simvastatin are associated with mitigation of apoptotic component of cell death upon lethal myocardial reperfusion-induced injury. *Physiol Res.* 2012;61(Suppl 2):S33–41.
29. Doyon M, Hale TM, Huot-Marchand J-E, Wu R, de Champlain J, DeBlois D. Does atorvastatin induce aortic smooth muscle cell apoptosis in vivo? *Vascul Pharmacol.* 2011;54(1–2):5–12.
30. Zhang J, Yang Z, Xie L, Xu L, Xu D, Liu X. Statins, autophagy and cancer metastasis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013 Mar;45(3):745–52.
31. Shi Y, Felley-Bosco E, Marti TM, Stahel RA. Differential effects of lovastatin on cisplatin responses in normal human mesothelial cells versus cancer cells: implication for therapy. *PLoS One.* 2012;7(9):e45354.
32. Hu M-B, Zhang J-W, Gao J-B, Qi Y-W, Gao Y, Xu L, et al. Atorvastatin induces autophagy in MDA-MB-231 breast cancer cells. *Ultrastruct Pathol.* 2018;42(5):409–15.
33. Al-Qatati A, Aliwaini S. Combined pitavastatin and dacarbazine treatment activates apoptosis and autophagy resulting in synergistic cytotoxicity in melanoma cells. *Oncol Lett.* 2017 Dec;14(6):7993–9.
34. Yang Z, Su Z, DeWitt JP, Xie L, Chen Y, Li X, et al. Fluvastatin Prevents Lung Adenocarcinoma Bone Metastasis by Triggering Autophagy. *EBioMedicine.* 2017 May;19:49–59.
35. Vosper J, Masuccio A, Kullmann M, Ploner C, Geley S, Hengst L. Statin-induced depletion of geranylgeranyl pyrophosphate inhibits cell proliferation by a novel pathway of Skp2 degradation. *Oncotarget.* 2015 Feb;6(5):2889–902.
36. Wang S-T, Ho HJ, Lin J-T, Shieh J-J, Wu C-Y. Simvastatin-induced cell cycle arrest through inhibition of STAT3/SKP2 axis and activation of AMPK to promote p27 and p21 accumulation in hepatocellular carcinoma cells. *Cell Death Dis.* 2017 Feb;8(2):e2626.
37. Wang F, Liu W, Ning J, Wang J, Lang Y, Jin X, et al. Simvastatin



- Suppresses Proliferation and Migration in Non-small Cell Lung Cancer via Pyroptosis. *Int J Biol Sci*. 2018;14(4):406–17.
38. Ahmadi M, Amiri S, Pecic S, Machaj F, Rosik J, Łos MJ, et al. Pleiotropic effects of statins: A focus on cancer. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020 Dec;1866(12):165968.
39. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res*. 2017 Jan;120(1):229–43.
40. Mendis S, Davis S, Norrving B. Organizational update: the world health organization global status report on noncommunicable diseases 2014; one more landmark step in the combat against stroke and vascular disease. *Stroke*. 2015 May;46(5):e121–2.
41. Ortego M, Bustos C, Hernandez-Presa MA, Tunon J, Diaz C, Hernandez G, et al. Atorvastatin reduces NF-kappaB activation and chemokine expression in vascular smooth muscle cells and mononuclear cells. *Atherosclerosis*. 1999 Dec;147(2):253–61.
42. Bruder-Nascimento T, Callera GE, Montezano AC, Belin de Chantemele EJ, Tostes RC, Touyz RM. Atorvastatin inhibits pro-inflammatory actions of aldosterone in vascular smooth muscle cells by reducing oxidative stress. *Life Sci*. 2019 Mar;221:29–34.
43. Ortego M, Gomez-Hernandez A, Vidal C, Sanchez-Galan E, Blanco-Colio LM, Martin-Ventura JL, et al. HMG-CoA reductase inhibitors reduce I kappa B kinase activity induced by oxidative stress in monocytes and vascular smooth muscle cells. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2005 May;45(5):468–75.
44. Li J, Li J-J, He J-G, Nan J, Guo Y, Xiong C. Atorvastatin decreases C-reactive protein-induced inflammatory response in pulmonary artery smooth muscle cells by inhibiting nuclear factor-kappaB pathway. *Cardiovasc Ther*. 2010;28(1):8–14.
45. Dichtl W, Dulak J, Frick M, Alber HF, Schwarzacher SP, Ares MPS, et al. HMG-CoA reductase inhibitors regulate inflammatory transcription factors in human endothelial and vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003 Jan;23(1):58–63.
46. Yoon S-J, Yoon YW, Lee BK, Kwon HM, Hwang K-C, Kim M, et al. Potential role of HMG CoA reductase inhibitor on oxidative stress induced by advanced glycation endproducts in vascular smooth muscle cells of diabetic vasculopathy. *Exp Mol Med*. 2009 Nov;41(11):802–11.
47. Tristano AG, Castejon AM, Castro A, Cubeddu LX. Effects of statin treatment and withdrawal on angiotensin II-induced phosphorylation of p38 MAPK and ERK1/2 in cultured vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007 Feb;353(1):11–7.
48. Hwang A-R, Han J-H, Lim JH, Kang YJ, Woo C-H. Fluvastatin inhibits AGE-induced cell proliferation and migration via an ERK5-dependent Nrf2 pathway in vascular smooth muscle cells. *PLoS One*. 2017;12(5):e0178278.
49. Kaneyuki U, Ueda S, Yamagishi S, Kato S, Fujimura T, Shibata R, et al. Pitavastatin inhibits lysophosphatidic acid-induced proliferation and monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic smooth muscle cells by suppressing Rac-1-mediated reactive oxygen species generation. *Vascul Pharmacol*. 2007 Apr;46(4):286–92.
50. Fukuda K, Matsumura T, Senokuchi T, Ishii N, Kinoshita H, Yamada S, et al. Statins mediate anti-atherosclerotic action in smooth muscle cells by peroxisome proliferator-activated receptor- γ activation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015 Jan;457(1):23–30.
51. Seymour K, Stein J, Han X, Maier KG, Gahtan V. Statins and nitric oxide donors affect thrombospondin 1-induced chemotaxis. *Vasc Endovascular Surg*. 2014;48(7–8):470–5.
52. Helkin A, Bruch D, Wilson DR, Gruessner AC, Bader RR, Maier KG, et al. Intraluminal Delivery of Simvastatin Attenuates Intimal Hyperplasia After Arterial Injury. *Vasc Endovascular Surg*. 2019 Jul;53(5):379–86.
53. Katsumoto M, Shingu T, Kuwashima R, Nakata A, Nomura S, Chayama K. Biphasic effect of HMG-CoA reductase inhibitor, pitavastatin, on vascular endothelial cells and angiogenesis. *Circ J*. 2005 Dec;69(12):1547–55.
54. Porter KE, Turner NA, O'Regan DJ, Balmforth AJ, Ball SG. Simvastatin reduces human atrial myofibroblast proliferation independently of cholesterol lowering via inhibition of RhoA. *Cardiovasc Res*. 2004 Mar;61(4):745–55.
55. Rizvi F, Siddiqui R, DeFranco A, Homar P, Emelyanova L, Holmuhamedov E, et al. Simvastatin reduces TGF- β 1-induced SMAD2/3-dependent human ventricular fibroblasts differentiation: Role of protein phosphatase activation. *Int J Cardiol*. 2018 Nov;270:228–36.
56. Guizarro C, Blanco-Colio LM, Ortego M, Alonso C, Ortiz A, Plaza JJ, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and isoprenylation inhibitors induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in culture. *Circ Res*. 1998 Sep;83(5):490–500.
57. Blanco-Colio LM, Villa A, Ortego M, Hernández-Presa MA, Pascual A, Plaza JJ, et al. 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, induce apoptosis of vascular smooth muscle cells by downregulation of Bcl-2 expression and Rho A prenylation. *Atherosclerosis*. 2002 Mar;161(1):17–26.
58. Guizarro C, Blanco-Colio LM, Massy ZA, O'Donnell MP, Kasiske BL, Keane WF, et al. Lipophilic statins induce apoptosis of human vascular smooth muscle cells. *Kidney Int Suppl*. 1999 Jul;71:S88–91.
59. Kang S, Kim K, Noh J-Y, Jung Y, Bae O-N, Lim K-M, et al. Simvastatin induces the apoptosis of normal vascular smooth muscle through the disruption of actin integrity via the impairment of RhoA/Rac-1 activity. *Thromb Haemost*. 2016 Aug;116(3):496–



- 505.
60. Zhao W-B, Fu H, Chang F, Liu J, Wang J, Li F, et al. Effects of various doses of atorvastatin on vascular endothelial cell apoptosis and autophagy in vitro. *Mol Med Rep.* 2019 Mar;19(3):1919–25.
61. Copaja M, Venegas D, Aránguiz P, Canales J, Vivar R, Catalán M, et al. Simvastatin induces apoptosis by a Rho-dependent mechanism in cultured cardiac fibroblasts and myofibroblasts. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2011 Aug;255(1):57–64.
62. Fouty BW, Rodman DM. Mevastatin can cause G1 arrest and induce apoptosis in pulmonary artery smooth muscle cells through a p27Kip1-independent pathway. *Circ Res.* 2003 Mar;92(5):501–9.
63. Wei Y-M, Li X, Xu M, Abais JM, Chen Y, Riebling CR, et al. Enhancement of autophagy by simvastatin through inhibition of Rac1-mTOR signaling pathway in coronary arterial myocytes. *Cell Physiol Biochem.* 2013;31(6):925–37.
64. Liu D, Cui W, Liu B, Hu H, Liu J, Xie R, et al. Atorvastatin protects vascular smooth muscle cells from TGF- β 1-stimulated calcification by inducing autophagy via suppression of the β -catenin pathway. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol.* 2014;33(1):129–41.
65. Bustos C, Hernández-Presa MA, Ortego M, Tuñón J, Ortega L, Pérez F, et al. HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Dec;32(7):2057–64.
66. Hernández-Presa MA, Martín-Ventura JL, Ortego M, Gómez-Hernández A, Tuñón J, Hernández-Vargas P, et al. Atorvastatin reduces the expression of cyclooxygenase-2 in a rabbit model of atherosclerosis and in cultured vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis.* 2002 Jan;160(1):49–58.
67. Hernández-Presa MA, Ortego M, Tuñón J, Martín-Ventura JL, Mas S, Blanco-Colio LM, et al. Simvastatin reduces NF-kappaB activity in peripheral mononuclear and in plaque cells of rabbit atheroma more markedly than lipid lowering diet. *Cardiovasc Res.* 2003 Jan;57(1):168–77.
68. Rikitake Y, Kawashima S, Takeshita S, Yamashita T, Azumi H, Yasuhara M, et al. Anti-oxidative properties of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, contribute to prevention of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis.* 2001 Jan;154(1):87–96.
69. Rodríguez-Vita J, Sánchez-Galán E, Santamaría B, Sánchez-López E, Rodríguez-Díez R, Blanco-Colio LM, et al. Essential role of TGF-beta/Smad pathway on statin dependent vascular smooth muscle cell regulation. *PLoS One.* 2008;3(12):e3959.
70. Lemson MS, Tordoir JH, Daemen MJ, Kitslaar PJ. Intimal hyperplasia in vascular grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg.* 2000 Apr;19(4):336–50.
71. Yamanouchi D, Banno H, Nakayama M, Sugimoto M, Fujita H, Kobayashi M, et al. Hydrophilic statin suppresses vein graft intimal hyperplasia via endothelial cell-tropic Rho-kinase inhibition. *J Vasc Surg.* 2005 Oct;42(4):757–64.
72. Fujita H, Banno H, Yamanouchi D, Kobayashi M, Yamamoto K, Komori K. Pitavastatin inhibits intimal hyperplasia in rabbit vein graft. *J Surg Res.* 2008 Aug;148(2):238–43.
73. Kitahara M, Kanaki T, Toyoda K, Miyakoshi C, Tanaka S, Tamaki T, et al. NK-104, a newly developed HMG-CoA reductase inhibitor, suppresses neointimal thickening by inhibiting smooth muscle cell growth and fibronectin production in balloon-injured rabbit carotid artery. *Jpn J Pharmacol.* 1998 Jun;77(2):117–28.
74. Mulvany MJ. Small artery remodeling in hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2002 Feb;4(1):49–55.
75. Ruperez M, Rodrigues-Díez R, Blanco-Colio LM, Sanchez-Lopez E, Rodriguez-Vita J, Esteban V, et al. HMG-CoA reductase inhibitors decrease angiotensin II-induced vascular fibrosis: role of RhoA/ROCK and MAPK pathways. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 2007 Aug;50(2):377–83.
76. Ricca RJ. Infected mesenteric lymphangioma. *N Y State J Med.* 1991 Aug;91(8):359–61.
77. Rodríguez Díez R, Rodríguez-Díez R, Lavoz C, Rayego-Mateos S, Civantos E, Rodríguez-Vita J, et al. Statins inhibit angiotensin II/Smad pathway and related vascular fibrosis, by a TGF-beta-independent process. *PLoS One.* 2010 Nov;5(11):e14145.
78. Satoh M, Ogita H, Takeshita K, Mukai Y, Kwiatkowski DJ, Liao JK. Requirement of Rac1 in the development of cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 May;103(19):7432–7.
79. Kang L, Fang Q, Hu S-J. Regulation of phospholamban and sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase by atorvastatin: implication for cardiac hypertrophy. *Arch Pharm Res.* 2007 May;30(5):596–602.
80. Kang L, Ge C-J, Hu S-J. Beneficial effect of atorvastatin on left ventricular remodeling in spontaneously hypertensive rats. *Pharmacology.* 2007;80(2–3):120–6.
81. Tea BS, Dam T V, Moreau P, Hamet P, deBlois D. Apoptosis during regression of cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. Temporal regulation and spatial heterogeneity. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 1999 Aug;34(2):229–35.
82. Chen H, Yao L, Chen T, Yu M, Wang L, Chen J. Atorvastatin prevents connexin43 remodeling in hypertrophied left ventricular myocardium of spontaneously hypertensive rats. *Chin Med J (Engl).* 2007 Nov;120(21):1902–7.
83. Severs NJ. Pathophysiology of gap junctions in heart disease. *J Car-*



- diovasc Electrophysiol. 1994 May;5(5):462–75.
84. Yao L, Chen G-P, Lu X, Zheng L-R, Mou Y, Hu S-J. Effects of atorvastatin on calcium-regulating proteins: a possible mechanism to repair cardiac dysfunction in spontaneously hypertensive rats. *Basic Res Cardiol*. 2009 May;104(3):258–68.
85. Chemaly ER, Troncone L, Lebeche D. SERCA control of cell death and survival. *Cell Calcium*. 2018 Jan;69:46–61.
86. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Bad-dour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Dec;76(25):2982–3021.
87. Jones SP, Trocha SD, Lefer DJ. Pretreatment with simvastatin attenuates myocardial dysfunction after ischemia and chronic reperfusion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001 Dec;21(12):2059–64.
88. Di Napoli P, Taccardi AA, Grilli A, De Lutiis MA, Barsotti A, Felaco M, et al. Chronic treatment with rosuvastatin modulates nitric oxide synthase expression and reduces ischemia-reperfusion injury in rat hearts. *Cardiovasc Res*. 2005 Jun;66(3):462–71.
89. Tiefenbacher CP, Kapitzka J, Dietz V, Lee C-H, Niroomand F. Reduction of myocardial infarct size by fluvastatin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003 Jul;285(1):H59–64.
90. Filusch A, Buss S, Hardt S, Katus HA, Kuecherer HF, Hansen A. Evaluation cardioprotective effects of atorvastatin in rats by real time myocardial contrast echocardiography. *Echocardiography*. 2008 Oct;25(9):974–81.
91. Bulhak A, Roy J, Hedin U, Sjöquist P-O, Pernow J. Cardioprotective effect of rosuvastatin in vivo is dependent on inhibition of geranylgeranyl pyrophosphate and altered RhoA membrane translocation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007 Jun;292(6):H3158–63.
92. Bulhak AA, Gourine A V, Gonon AT, Sjöquist P-O, Valen G, Pernow J. Oral pre-treatment with rosuvastatin protects porcine myocardium from ischaemia/reperfusion injury via a mechanism related to nitric oxide but not to serum cholesterol level. *Acta Physiol Scand*. 2005 Feb;183(2):151–9.
93. Martín-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Gómez-Hernández A, Muñoz-García B, Vega M, Serrano J, et al. Intensive treatment with atorvastatin reduces inflammation in mononuclear cells and human atherosclerotic lesions in one month. *Stroke*. 2005 Aug;36(8):1796–800.
94. Rashid M, Tawara S, Fukumoto Y, Seto M, Yano K, Shimokawa H. Importance of Rac1 signaling pathway inhibition in the pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Circ J*. 2009 Feb;73(2):361–70.
95. Parisi V, Petraglia L, D'Esposito V, Cabaro S, Rengo G, Caruso A, et al. Statin therapy modulates thickness and inflammatory profile of human epicardial adipose tissue. *Int J Cardiol*. 2019 Jan;274:326–30.
96. McFadyen JD, Kiefer J, Braig D, Loseff-Silver J, Potempa LA, Eisenhardt SU, et al. Dissociation of C-Reactive Protein Localizes and Amplifies Inflammation: Evidence for a Direct Biological Role of C-Reactive Protein and Its Conformational Changes. *Front Immunol*. 2018;9:1351.
97. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KAA, White HD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*. 2004 Sep;292(11):1307–16.
98. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001 Apr;285(13):1711–8.
99. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AMJ, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008 Nov;359(21):2195–207.
100. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016 May;374(21):2021–31.
101. Bos MJ, Schipper CMA, Koudstaal PJ, Wittteman JCM, Hofman A, Breteler MMB. High serum C-reactive protein level is not an independent predictor for stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2006 Oct;114(15):1591–8.
102. Ahmadi-Ahangar A. Predictive ability of C-reactive protein for stroke. Vol. 7, *Caspian journal of internal medicine*. 2016. p. 151–2.
103. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019 Jan;42(Suppl 1):S103–23.
104. Oesterle A, Liao JK. The Pleiotropic Effects of Statins - From Coronary Artery Disease and Stroke to Atrial Fibrillation and Ventricular Tachyarrhythmia. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;17(3):222–32.
105. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet (London, England)*. 2018 Nov;392(10159):2052–90.
106. Ortiz A, Sanchez-Niño MD, Crespo-Barrio M, De-Sequera-Ortiz P, Fernández-Giráldez E, García-Maset R, et al. The Spanish Society of Nephrology (SENEFRO) commentary to the Spain GBD 2016 report: Keeping chronic kidney disease out of sight of health authorities will only magnify the problem. *Nefrologia [Internet]*. 2019



- Jan [cited 2021 Dec 21];39(1):29–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30503082/>
107. Webster AC, Nagler E V, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet* (London, England). 2017 Mar;389(10075):1238–52.
108. Duni A, Dounousi E, Pavlakou P, Eleftheriadis T, Liakopoulos V. Hypertension in Chronic Kidney Disease: Novel Insights. *Curr Hypertens Rev* [Internet]. 2020 Apr 16 [cited 2022 Nov 7];16(1):45–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30987570/>
109. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* (London, England). 2011 Jun;377(9784):2181–92.
110. Fried LF. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) on progression of kidney disease. *Kidney Int*. 2008 Sep;74(5):571–6.
111. Navaneethan SD, Pansini F, Perkovic V, Manno C, Pellegrini F, Johnson DW, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane database Syst Rev*. 2009 Apr;(2):CD007784.
112. Haynes R, Lewis D, Emberson J, Reith C, Agodoa L, Cass A, et al. Effects of lowering LDL cholesterol on progression of kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Aug;25(8):1825–33.
113. Zhang F, Sun D, Chen J, Guan N, Huo X, Xi H. Simvastatin attenuates angiotensin II-induced inflammation and oxidative stress in human mesangial cells. *Mol Med Rep*. 2015 Feb;11(2):1246–51.
114. Patel S, Mason RM, Suzuki J, Imaizumi A, Kamimura T, Zhang Z. Inhibitory effect of statins on renal epithelial-to-mesenchymal transition. *Am J Nephrol*. 2006;26(4):381–7.
115. Kalluri R, Neilson EG. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. *J Clin Invest*. 2003 Dec;112(12):1776–84.
116. Nabi R, Alvi SS, Shah A, Chaturvedi CP, Iqbal D, Ahmad S, et al. Modulatory role of HMG-CoA reductase inhibitors and ezetimibe on LDL-AGEs-induced ROS generation and RAGE-associated signalling in HEK-293 Cells. *Life Sci*. 2019 Oct;235:116823.
117. Ohigashi M, Kobara M, Takahashi T, Toba H, Wada T, Nakata T. Pitavastatin suppresses hyperglycaemia-induced podocyte injury via bone morphogenetic protein-7 preservation. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2017 Mar;44(3):378–85.
118. Ohigashi M, Imai N, Toba H, Kobara M, Nakata T. Pitavastatin Exhibits Protective Effects on Podocytes Accompanied by BMP-7 Up-Regulation and Rho Suppression. *Pharmacology*. 2016;97(5–6):265–76.
119. Al-Rasheed NM, Al-Rasheed NM, Bassiouni YA, Hasan IH, Al-Amin MA, Al-Ajmi HN, et al. Simvastatin ameliorates diabetic nephropathy by attenuating oxidative stress and apoptosis in a rat model of streptozotocin-induced type 1 diabetes. *Biomed Pharmacother*. 2018 Sep;105:290–8.
120. Peng H, Luo P, Li Y, Wang C, Liu X, Ye Z, et al. Simvastatin alleviates hyperpermeability of glomerular endothelial cells in early-stage diabetic nephropathy by inhibition of RhoA/ROCK1. *PLoS One*. 2013;8(11):e80009.
121. Kolavennu V, Zeng L, Peng H, Wang Y, Danesh FR. Targeting of RhoA/ROCK signaling ameliorates progression of diabetic nephropathy independent of glucose control. *Diabetes*. 2008 Mar;57(3):714–23.
122. Vieira JMJ, Mantovani E, Rodrigues LT, Dellê H, Noronha IL, Fujihara CK, et al. Simvastatin attenuates renal inflammation, tubular trans-differentiation and interstitial fibrosis in rats with unilateral ureteral obstruction. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2005 Aug;20(8):1582–91.
123. Michli E, Gulmi FA, Chou S-Y, Mooppan UMM, Kim H. Atorvastatin preserves renal function in chronic complete unilateral ureteral obstruction. *J Urol*. 2007 Feb;177(2):781–5.
124. Liu Y, Liu M, Zhang Y, Kang L, Chen P, Wang Z, et al. Protective effects of rosuvastatin in experimental renal failure rats via improved endothelial function. *Biol Res Nurs*. 2013 Jul;15(3):356–64.
125. Fiore MC, Jimenez PM, Cremonesi D, Juncos LI, García NH. Statins reverse renal inflammation and endothelial dysfunction induced by chronic high salt intake. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011 Aug;301(2):F263–70.
126. Zhao J, Cheng Q, Ye P, Yang G, Liu S, Ao Q, et al. Atorvastatin improves pathological changes in the aged kidney by upregulating peroxisome proliferator-activated receptor expression and reducing matrix metalloproteinase-9 and transforming growth factor- β 1 levels. *Exp Gerontol*. 2016 Feb;74:37–42.
127. Lavi R, Zhu X-Y, Chade AR, Lin J, Lerman A, Lerman LO. Simvastatin decreases endothelial progenitor cell apoptosis in the kidney of hypertensive hypercholesterolemic pigs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010 May;30(5):976–83.
128. Talebpour Amiri F, Hamzeh M, Naeimi RA, Ghasemi A, Hosseini-mehr SJ. Radioprotective effect of atorvastatin against ionizing radiation-induced nephrotoxicity in mice. *Int J Radiat Biol*. 2018 Feb;94(2):106–13.
129. Kaushik S, Tomar A, Puthanmadhom Narayanan S, Nag TC, Arya DS, Bhatia J. Pitavastatin attenuates cisplatin-induced renal injury by targeting MAPK and apoptotic pathways. *J Pharm Pharmacol*. 2019 Jul;71(7):1072–81.



130. Jaikumkao K, Pongchaidecha A, Thongnak L-O, Wanchai K, Arijanajarn P, Chatsudthipong V, et al. Amelioration of Renal Inflammation, Endoplasmic Reticulum Stress and Apoptosis Underlies the Protective Effect of Low Dosage of Atorvastatin in Gentamicin-Induced Nephrotoxicity. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164528.
131. Nam HK, Lee SJ, Kim MH, Rho JH, Son YK, Lee SM, et al. Rosuvastatin attenuates inflammation, apoptosis and fibrosis in a rat model of cyclosporine-induced nephropathy. *Am J Nephrol*. 2013;37(1):7–15.
132. Deshmukh A, Mehta JL. Statins and renal disease: friend or foe? *Curr Atheroscler Rep*. 2011 Feb;13(1):57–63.
133. Zand L, Torres VE, Larson TS, King BF, Sethi S, Bergstralh EJ, et al. Renal hemodynamic effects of the HMG-CoA reductase inhibitors in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant [Internet]*. 2016 Aug 1 [cited 2022 Nov 7];31(8):1290–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26614268/>
134. Ruggerenti P, Perna A, Tonelli M, Loriga G, Motterlini N, Rubis N, et al. Effects of add-on fluvastatin therapy in patients with chronic proteinuric nephropathy on dual renin-angiotensin system blockade: the ESPLANADE trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Nov;5(11):1928–38.
135. Su X, Zhang L, Lv J, Wang J, Hou W, Xie X, et al. Effect of Statins on Kidney Disease Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2016 Jun;67(6):881–92.
136. Qin X, Dong H, Fang K, Lu F. The effect of statins on renal outcomes in patients with diabetic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017 Sep;33(6).
137. Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, Al Lami FH, Alam T, Alizadeh-Navaei R, Allen C, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol*. 2018 Nov;4(11):1553–68.
138. Chan KKW, Oza AM, Siu LL. The statins as anticancer agents. *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res*. 2003 Jan;9(1):10–9.
139. Katz MS. Therapy insight: Potential of statins for cancer chemoprevention and therapy. *Nat Clin Pract Oncol*. 2005 Feb;2(2):82–9.
140. Rubins JB, Greatens T, Kratzke RA, Tan AT, Polunovsky VA, Bitterman P. Lovastatin induces apoptosis in malignant mesothelioma cells. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 May;157(5 Pt 1):1616–22.
141. Keyomarsi K, Sandoval L, Band V, Pardee AB. Synchronization of tumor and normal cells from G1 to multiple cell cycles by lovastatin. *Cancer Res*. 1991 Jul;51(13):3602–9.
142. Bouterfa HL, Sattelmeyer V, Czub S, Vordermark D, Roosen K, Tonn JC. Inhibition of Ras farnesylation by lovastatin leads to downregulation of proliferation and migration in primary cultured human glioblastoma cells. *Anticancer Res*. 2000;20(4):2761–71.
143. DeClue JE, Vass WC, Papageorge AG, Lowy DR, Willumsen BM. Inhibition of cell growth by lovastatin is independent of ras function. *Cancer Res*. 1991 Jan;51(2):712–7.
144. Kale J, Osterlund EJ, Andrews DW. BCL-2 family proteins: changing partners in the dance towards death. *Cell Death Differ [Internet]*. 2018 [cited 2022 Nov 7];25(1):65–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29149100/>
145. Agarwal B, Bhendwal S, Halmos B, Moss SF, Ramey WG, Holt PR. Lovastatin augments apoptosis induced by chemotherapeutic agents in colon cancer cells. *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res*. 1999 Aug;5(8):2223–9.
146. Wong WWL, Dimitroulakos J, Minden MD, Penn LZ. HMG-CoA reductase inhibitors and the malignant cell: the statin family of drugs as triggers of tumor-specific apoptosis. *Leukemia*. 2002 Apr;16(4):508–19.
147. Mück AO, Seeger H, Wallwiener D. Inhibitory effect of statins on the proliferation of human breast cancer cells. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2004 Dec;42(12):695–700.
148. Aberg M, Wickström M, Siegbahn A. Simvastatin induces apoptosis in human breast cancer cells in a NFκB-dependent manner and abolishes the anti-apoptotic signaling of TF/FVIIa and TF/FVIIa/FXa. *Thromb Res*. 2008;122(2):191–202.
149. Fromigüé O, Haÿ E, Modrowski D, Bouvet S, Jacquelin A, Auberger P, et al. RhoA GTPase inactivation by statins induces osteosarcoma cell apoptosis by inhibiting p42/p44-MAPKs-Bcl-2 signaling independently of BMP-2 and cell differentiation. *Cell Death Differ*. 2006 Nov;13(11):1845–56.
150. Cho S-J, Kim JS, Kim JM, Lee JY, Jung HC, Song IS. Simvastatin induces apoptosis in human colon cancer cells and in tumor xenografts, and attenuates colitis-associated colon cancer in mice. *Int J cancer*. 2008 Aug;123(4):951–7.
151. Zhang W, Wu J, Zhou L, Xie H-Y, Zheng S-S. Fluvastatin, a lipophilic statin, induces apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells through mitochondria-operated pathway. *Indian J Exp Biol*. 2010 Dec;48(12):1167–74.
152. Zhao X-H, Xu Z-R, Zhang Q, Yang Y-M. Simvastatin protects human osteosarcoma cells from oxidative stress-induced apoptosis through mitochondrial-mediated signaling. *Mol Med Rep*. 2012 Feb;5(2):483–8.
153. Deng J-L, Zhang R, Zeng Y, Zhu Y-S, Wang G. Statins induce cell apoptosis through a modulation of AKT/FOXO1 pathway in prostate cancer cells. *Cancer Manag Res*. 2019;11:7231–42.



154. Ma Q, Gao Y, Xu P, Li K, Xu X, Gao J, et al. Atorvastatin Inhibits Breast Cancer Cells by Downregulating PTEN/AKT Pathway via Promoting Ras Homolog Family Member B (RhoB). *Biomed Res Int*. 2019;2019:3235021.
155. Xia Z, Tan MM, Wong WW, Dimitroulakos J, Minden MD, Penn LZ. Blocking protein geranylgeranylation is essential for lovastatin-induced apoptosis of human acute myeloid leukemia cells. *Leukemia*. 2001 Sep;15(9):1398–407.
156. Kah J, Wüstenberg A, Keller AD, Sirma H, Montalbano R, Ocker M, et al. Selective induction of apoptosis by HMG-CoA reductase inhibitors in hepatoma cells and dependence on p53 expression. *Oncol Rep*. 2012 Sep;28(3):1077–83.
157. Saito A, Saito N, Mol W, Furukawa H, Tsutsumida A, Oyama A, et al. Simvastatin inhibits growth via apoptosis and the induction of cell cycle arrest in human melanoma cells. *Melanoma Res*. 2008 Apr;18(2):85–94.
158. Alizadeh J, Zeki AA, Mirzaei N, Tewary S, Rezaei Moghadam A, Glogowska A, et al. Mevalonate Cascade Inhibition by Simvastatin Induces the Intrinsic Apoptosis Pathway via Depletion of Isoprenoids in Tumor Cells. *Sci Rep*. 2017 Mar;7:44841.
159. Semenzato G, Amadori G, Tosato F, Sarasin P, Cazzaro G, Gasparotto G. Letter: Lymphocytes in chronic lymphatic leukaemia. *Lancet (London, England)*. 1976 Jan;1(7952):207.
160. Kumar N, Cramer GM, Dahaj SAZ, Sundaram B, Celli JP, Kulkarni R V. Stochastic modeling of phenotypic switching and chemoresistance in cancer cell populations. *Sci Rep*. 2019 Jul;9(1):10845.
161. Glynn SA, O'Sullivan D, Eustace AJ, Clynes M, O'Donovan N. The 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors, simvastatin, lovastatin and mevastatin inhibit proliferation and invasion of melanoma cells. *BMC Cancer*. 2008 Jan;8:9.
162. Pich C, Teiti I, Rochaix P, Mariamé B, Couderc B, Favre G, et al. Statins Reduce Melanoma Development and Metastasis through MICA Overexpression. *Front Immunol*. 2013;4:62.
163. Kuzu OF, Noory MA, Robertson GP. The Role of Cholesterol in Cancer. *Cancer Res [Internet]*. 2016 Apr 15 [cited 2022 Nov 7];76(8):2063–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27197250/>
164. Restivo G, Diener J, Cheng PF, Kiowski G, Bonalli M, Biedermann T, et al. low neurotrophin receptor CD271 regulates phenotype switching in melanoma. *Nat Commun*. 2017 Dec;8(1):1988.
165. Lehraiki A, Cerezo M, Rouaud F, Abbe P, Allegra M, Kluza J, et al. Increased CD271 expression by the NF- κ B pathway promotes melanoma cell survival and drives acquired resistance to BRAF inhibitor vemurafenib. *Cell Discov*. 2015;1:15030.
166. Quintana E, Shackleton M, Foster HR, Fullen DR, Sabel MS, Johnson TM, et al. Phenotypic heterogeneity among tumorigenic melanoma cells from patients that is reversible and not hierarchically organized. *Cancer Cell*. 2010 Nov;18(5):510–23.
167. Civenni G, Walter A, Kobert N, Mihic-Probst D, Zipser M, Belloni B, et al. Human CD271-positive melanoma stem cells associated with metastasis establish tumor heterogeneity and long-term growth. *Cancer Res*. 2011 Apr;71(8):3098–109.
168. Nishikawa S, Menju T, Takahashi K, Miyata R, Chen-Yoshikawa TF, Sonobe M, et al. Statins may have double-edged effects in patients with lung adenocarcinoma after lung resection. *Cancer Manag Res*. 2019;11:3419–32.
169. Koohestanimobarhan S, Salami S, Imeni V, Mohammadi Z, Bayat O. Lipophilic statins antagonistically alter the major epithelial-to-mesenchymal transition signaling pathways in breast cancer stem-like cells via inhibition of the mevalonate pathway. *J Cell Biochem*. 2018 Sep;
170. Testa JR, Tsichlis PN. AKT signaling in normal and malignant cells. *Oncogene*. 2005 Nov;24(50):7391–3.
171. Manning BD, Cantley LC. AKT/PKB signaling: navigating downstream. *Cell*. 2007 Jun;129(7):1261–74.
172. Ghosh-Choudhury N, Mandal CC, Ghosh-Choudhury N, Ghosh Choudhury G. Simvastatin induces derepression of PTEN expression via NF κ B to inhibit breast cancer cell growth. *Cell Signal*. 2010 May;22(5):749–58.
173. Tsubaki M, Takeda T, Kino T, Obata N, Itoh T, Imano M, et al. Statins improve survival by inhibiting spontaneous metastasis and tumor growth in a mouse melanoma model. *Am J Cancer Res*. 2015;5(10):3186–97.
174. Kidera Y, Tsubaki M, Yamazoe Y, Shoji K, Nakamura H, Ogaki M, et al. Reduction of lung metastasis, cell invasion, and adhesion in mouse melanoma by statin-induced blockade of the Rho/Rho-associated coiled-coil-containing protein kinase pathway. *J Exp Clin Cancer Res*. 2010 Sep;29(1):127.
175. Dale KM, Coleman CI, Henyan NN, Kluger J, White CM. Statins and cancer risk: a meta-analysis. *JAMA*. 2006 Jan;295(1):74–80.
176. He Y, Li X, Gasevic D, Brunt E, McLachlan F, Millenson M, et al. Statins and Multiple Noncardiovascular Outcomes: Umbrella Review of Meta-analyses of Observational Studies and Randomized Controlled Trials. *Ann Intern Med*. 2018 Oct;169(8):543–53.
177. Farooqi MAM, Malhotra N, Mukherjee SD, Sanger S, Dhesy-Thind SK, Ellis P, et al. Statin therapy in the treatment of active cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2018;13(12):e0209486.
178. Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med*. 2012 Nov;367(19):1792–



- 802.
179. Fracassi A, Marangoni M, Rosso P, Pallottini V, Fioramonti M, Siteni S, et al. Statins and the Brain: More than Lipid Lowering Agents? *Curr Neuroparmacol*. 2019;17(1):59–83.
180. Ling Q, Tejada-Simon M V. Statins and the brain: New perspective for old drugs. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016 Apr;66:80–6.
181. Dietschy JM, Turley SD. Cholesterol metabolism in the brain. *Curr Opin Lipidol*. 2001 Apr;12(2):105–12.
182. Hering H, Lin C-C, Sheng M. Lipid rafts in the maintenance of synapses, dendritic spines, and surface AMPA receptor stability. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2003 Apr;23(8):3262–71.
183. Sooksawate T, Simmonds MA. Effects of membrane cholesterol on the sensitivity of the GABA(A) receptor to GABA in acutely dissociated rat hippocampal neurones. *Neuropharmacology*. 2001;40(2):178–84.
184. McFarland AJ, Anoopkumar-Dukie S, Arora DS, Grant GD, McDermott CM, Perkins A V, et al. Molecular mechanisms underlying the effects of statins in the central nervous system. *Int J Mol Sci*. 2014 Nov;15(11):20607–37.
185. Duong S, Patel T, Chang F. Dementia: What pharmacists need to know. *Can Pharm J (Ott)*. 2017;150(2):118–29.
186. Di Paolo G, Kim T-W. Linking lipids to Alzheimer's disease: cholesterol and beyond. *Nat Rev Neurosci*. 2011 May;12(5):284–96.
187. Vanden Dries V, Stygelbout V, Pierrot N, Yilmaz Z, Suain V, De Deker R, et al. Amyloid precursor protein reduction enhances the formation of neurofibrillary tangles in a mutant tau transgenic mouse model. *Neurobiol Aging*. 2017 Jul;55:202–12.
188. van der Kant R, Langness VF, Herrera CM, Williams DA, Fong LK, Leestemaker Y, et al. Cholesterol Metabolism Is a Druggable Axis that Independently Regulates Tau and Amyloid- β in iPSC-Derived Alzheimer's Disease Neurons. *Cell Stem Cell*. 2019 Mar;24(3):363–375.e9.
189. Geifman N, Brinton RD, Kennedy RE, Schneider LS, Butte AJ. Evidence for benefit of statins to modify cognitive decline and risk in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2017 Feb;9(1):10.
190. Wang C, Najm R, Xu Q, Jeong D-E, Walker D, Balestra ME, et al. Gain of toxic apolipoprotein E4 effects in human iPSC-derived neurons is ameliorated by a small-molecule structure corrector. *Nat Med*. 2018 May;24(5):647–57.
191. Tamboli IY, Barth E, Christian L, Siepmann M, Kumar S, Singh S, et al. Statins promote the degradation of extracellular amyloid {beta}-peptide by microglia via stimulation of exosome-associated insulin-degrading enzyme (IDE) secretion. *J Biol Chem*. 2010 Nov;285(48):37405–14.
192. Fassbender K, Simons M, Bergmann C, Stroick M, Lutjohann D, Keller P, et al. Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta -amyloid peptides Abeta 42 and Abeta 40 in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 May;98(10):5856–61.
193. Tramontina AC, Wartchow KM, Rodrigues L, Biasibetti R, Quincozes-Santos A, Bobermin L, et al. The neuroprotective effect of two statins: simvastatin and pravastatin on a streptozotocin-induced model of Alzheimer's disease in rats. *J Neural Transm*. 2011 Nov;118(11):1641–9.
194. Boimel M, Grigoriadis N, Lourbopoulos A, Touloumi O, Rosenmann D, Abramsky O, et al. Statins reduce the neurofibrillary tangle burden in a mouse model of tauopathy. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2009 Mar;68(3):314–25.
195. Roy A, Jana M, Kundu M, Corbett GT, Rangaswamy SB, Mishra RK, et al. HMG-CoA Reductase Inhibitors Bind to PPARalpha to Upregulate Neurotrophin Expression in the Brain and Improve Memory in Mice. *Cell Metab*. 2015 Aug;22(2):253–65.
196. Zissimopoulos JM, Barthold D, Brinton RD, Joyce G. Sex and Race Differences in the Association Between Statin Use and the Incidence of Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*. 2017 Feb;74(2):225–32.
197. Pressman P, Gottfried JA. Journal Club: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of simvastatin to treat Alzheimer disease. *Neurology*. 2012 Jul;79(4):e33–6.
198. Serrano-Pozo A, Vega GL, Lutjohann D, Locascio JJ, Tennis MK, Deng A, et al. Effects of simvastatin on cholesterol metabolism and Alzheimer disease biomarkers. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2010;24(3):220–6.
199. Orsi A, Sherman O, Woldelessie Z. Simvastatin-associated memory loss. *Pharmacotherapy*. 2001 Jun;21(6):767–9.
200. Rojas-Fernandez CH, Goldstein LB, Levey AI, Taylor BA, Bittner V. An assessment by the Statin cognitive safety task force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014;8(3 SUPPL):S5–16.
201. Tan B, Rosenfeldt F, Ou R, Stough C. Evidence and mechanisms for statin-induced cognitive decline. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019 Apr;1–10.
202. Samaras K, Makkar SR, Crawford JD, Kochan NA, Slavin MJ, Wen W, et al. Effects of Statins on Memory, Cognition, and Brain Volume in the Elderly. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Nov;74(21):2554–68.
203. Mejías-Trueba M, Pérez-Moreno MA, Fernández-Arche MÁ. Systematic review of the efficacy of statins for the treatment of Alzheimer's disease. *Clin Med*. 2018 Feb;18(1):54–61.
204. Gelders G, Baekelandt V, Van der Perren A. Linking Neuroinflammation and Neurodegeneration in Parkinson's Disease. *J Immunol Res*. 2018;2018:4784268.
205. Koob AO, Ubhi K, Paulsson JF, Kelly J, Rockenstein E, Mante M, et



- al. Lovastatin ameliorates alpha-synuclein accumulation and oxidation in transgenic mouse models of alpha-synucleinopathies. *Exp Neurol*. 2010 Feb;221(2):267–74.
206. Saeedi Saravi SS, Saeedi Saravi SS, Khoshbin K, Dehpour AR. Current insights into pathogenesis of Parkinson's disease: Approach to mevalonate pathway and protective role of statins. *Biomed Pharmacother*. 2017 Jun;90:724–30.
207. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*. 2004 Oct;318(1):121–34.
208. Massari CM, Castro AA, Dal-Cim T, Lanznaster D, Tasca CI. In vitro 6-hydroxydopamine-induced toxicity in striatal, cerebrocortical and hippocampal slices is attenuated by atorvastatin and MK-801. *Toxicol Vitro an Int J Publ Assoc with BIBRA*. 2016 Dec;37:162–8.
209. Xu Y-Q, Long L, Yan J-Q, Wei L, Pan M-Q, Gao H-M, et al. Simvastatin induces neuroprotection in 6-OHDA-lesioned PC12 via the PI3K/AKT/caspase 3 pathway and anti-inflammatory responses. *CNS Neurosci Ther*. 2013 Mar;19(3):170–7.
210. Kumar A, Sharma N, Gupta A, Kalonia H, Mishra J. Neuroprotective potential of atorvastatin and simvastatin (HMG-CoA reductase inhibitors) against 6-hydroxydopamine (6-OHDA) induced Parkinson-like symptoms. *Brain Res*. 2012 Aug;1471:13–22.
211. Tan C-C, Yu J-T, Tan M-S, Jiang T, Zhu X-C, Tan L. Autophagy in aging and neurodegenerative diseases: implications for pathogenesis and therapy. *Neurobiol Aging*. 2014 May;35(5):941–57.
212. Kang SY, Lee S-B, Kim HJ, Kim H-T, Yang HO, Jang W. Autophagic modulation by rosuvastatin prevents rotenone-induced neurotoxicity in an in vitro model of Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2017 Mar;642:20–6.
213. Bar-On P, Crews L, Koob AO, Mizuno H, Adame A, Spencer B, et al. Statins reduce neuronal alpha-synuclein aggregation in in vitro models of Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2008 Jun;105(5):1656–67.
214. Carroll CB, Wyse RKH, Grosset DG. Statins and Parkinson's: A complex interaction. Vol. 34, *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. United States; 2019. p. 934–5.
215. Jeong S-M, Jang W, Shin DW. Association of statin use with Parkinson's disease: Dose-response relationship. *Mov Disord*. 2019 Jul;34(7):1014–21.
216. Yan J, Qiao L, Tian J, Liu A, Wu J, Huang J, et al. Effect of statins on Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Mar;98(12):e14852.
217. Donkor ES. Stroke in the 21(st) Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. *Stroke Res Treat*. 2018;2018:3238165.
218. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJB, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Jul;44(7):2064–89.
219. Chen Z-Q, Mou R-T, Feng D-X, Wang Z, Chen G. The role of nitric oxide in stroke. *Med Gas Res*. 2017;7(3):194–203.
220. Laufs U. Beyond lipid-lowering: effects of statins on endothelial nitric oxide. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003 Mar;58(11):719–31.
221. Hernández-Perera O, Pérez-Sala D, Navarro-Antolín J, Sánchez-Pascuala R, Hernández G, Díaz C, et al. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest*. 1998 Jun;101(12):2711–9.
222. Martínez-González J, Raposo B, Rodríguez C, Badimon L. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibition prevents endothelial NO synthase downregulation by atherogenic levels of native LDLs: balance between transcriptional and posttranscriptional regulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001 May;21(5):804–9.
223. Endres M, Laufs U, Liao JK, Moskowitz MA. Targeting eNOS for stroke protection. *Trends Neurosci*. 2004 May;27(5):283–9.
224. Endres M, Laufs U, Huang Z, Nakamura T, Huang P, Moskowitz MA, et al. Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Jul;95(15):8880–5.
225. Sawada N, Liao JK. Targeting eNOS and beyond: emerging heterogeneity of the role of endothelial Rho proteins in stroke protection. *Expert Rev Neurother*. 2009 Aug;9(8):1171–86.
226. Montaner J, Ramiro L, Simats A, Hernández-Guillamon M, Delgado P, Bustamante A, et al. Matrix metalloproteinases and ADAMs in stroke. *Cell Mol Life Sci*. 2019 Aug;76(16):3117–40.
227. Wang S, Lee S-R, Guo S-Z, Kim WJ, Montaner J, Wang X, et al. Reduction of tissue plasminogen activator-induced matrix metalloproteinase-9 by simvastatin in astrocytes. *Stroke*. 2006 Jul;37(7):1910–2.
228. Liu XS, Zhang ZG, Zhang L, Morris DC, Kapke A, Lu M, et al. Atorvastatin downregulates tissue plasminogen activator-aggravated genes mediating coagulation and vascular permeability in single cerebral endothelial cells captured by laser microdissection. *J Cereb blood flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2006 Jun;26(6):787–96.
229. Hong H, Zeng J-S, Kreulen DL, Kaufman DI, Chen AF. Atorvastatin protects against cerebral infarction via inhibition of NADPH oxi-



- dase-derived superoxide in ischemic stroke. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006 Nov;291(5):H2210-5.
230. Erdős B, Snipes JA, Tulbert CD, Katakam P, Miller AW, Busija DW. Rosuvastatin improves cerebrovascular function in Zucker obese rats by inhibiting NAD(P)H oxidase-dependent superoxide production. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006 Mar;290(3):H1264-70.
231. Amarenco P, Benavente O, Goldstein LB, Callahan A 3rd, Sillese H, Hennerici MG, et al. Results of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial by stroke subtypes. *Stroke*. 2009 Apr;40(4):1405-9.
232. Tramacere I, Boncoraglio GB, Banzi R, Del Giovane C, Kwag KH, Squizzato A, et al. Comparison of statins for secondary prevention in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med*. 2019 Mar;17(1):67.
233. Aznaouridis K, Masoura C, Vlachopoulos C, Tousoulis D. Statins in Stroke. *Curr Med Chem*. 2019;26(33):6174-85.
234. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Béjot Y, et al. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2020 Jan;382(1):9.
235. Wechsler LR. Statins and Stroke - It's Complicated. Vol. 382, *The New England journal of medicine*. United States; 2020. p. 81-2.
236. Brites D, Fernandes A. Neuroinflammation and Depression: Microglia Activation, Extracellular Microvesicles and microRNA Dysregulation. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:476.
237. Horowitz MA, Zunszain PA. Neuroimmune and neuroendocrine abnormalities in depression: two sides of the same coin. *Ann N Y Acad Sci*. 2015 Sep;1351:68-79.
238. Bakunina N, Pariante CM, Zunszain PA. Immune mechanisms linked to depression via oxidative stress and neuroprogression. *Immunology*. 2015 Mar;144(3):365-73.
239. Kim S-W, Kang H-J, Jhon M, Kim J-W, Lee J-Y, Walker AJ, et al. Statins and Inflammation: New Therapeutic Opportunities in Psychiatry. *Front psychiatry*. 2019;10:103.
240. Yu X-B, Zhang H-N, Dai Y, Zhou Z-Y, Xu R-A, Hu L-F, et al. Simvastatin prevents and ameliorates depressive behaviors via neuroinflammatory regulation in mice. *J Affect Disord*. 2019 Feb;245:939-49.
241. Taniguti EH, Ferreira YS, Stupp IJ V, Fraga-Junior EB, Doneda DL, Lopes L, et al. Atorvastatin prevents lipopolysaccharide-induced depressive-like behaviour in mice. *Brain Res Bull*. 2019 Mar;146:279-86.
242. Dave C V, Winterstein AG, Park H, Cook RL, Hartzema AG. Comparative risk of lipophilic and hydrophilic statins on incident depression: A retrospective cohort study. *J Affect Disord*. 2018 Oct;238:542-6.
243. Yatham MS, Yatham KS, Ravindran A V., Sullivan F. Do statins have an effect on depressive symptoms? A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2019;257(June):55-63.
244. Duan L, Rao X, Sigdel KR. Regulation of Inflammation in Autoimmune Disease. Vol. 2019, *Journal of immunology research*. 2019. p. 7403796.
245. Gullu S, Emral R, Bastemir M, Parkes AB, Lazarus JH. In vivo and in vitro effects of statins on lymphocytes in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Endocrinol*. 2005 Jul;153(1):41-8.
246. de Oliveira PSS, da Paixão ABF, da Rocha Junior LF, Branco Pinto Duarte AL, Pereira MC, Barreto de Melo Rêgo MJ, et al. Atorvastatin inhibits IL-17A, TNF, IL-6, and IL-10 in PBMC cultures from patients with severe rheumatoid arthritis. *Immunobiology*. 2020 May;225(3):151908.
247. Leung BP, Sattar N, Crilly A, Prach M, McCarey DW, Payne H, et al. A novel anti-inflammatory role for simvastatin in inflammatory arthritis. *J Immunol*. 2003 Feb;170(3):1524-30.
248. Yamagata T, Kinoshita K, Nozaki Y, Sugiyama M, Ikoma S, Funachi M. Effects of pravastatin in murine collagen-induced arthritis. *Rheumatol Int*. 2007 May;27(7):631-9.
249. de Oliveira DM, de Oliveira EML, Ferrari M de FR, Semedo P, Hiyane MI, Cenedeze MA, et al. Simvastatin ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting Th1/Th17 response and cellular infiltration. *Inflammopharmacology*. 2015 Dec;23(6):343-54.
250. Nath N, Giri S, Prasad R, Singh AK, Singh I. Potential targets of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor for multiple sclerosis therapy. *J Immunol*. 2004 Jan;172(2):1273-86.
251. Aprahamian T, Bonegio R, Rizzo J, Perlman H, Lefer DJ, Rifkin IR, et al. Simvastatin treatment ameliorates autoimmune disease associated with accelerated atherosclerosis in a murine lupus model. *J Immunol*. 2006 Sep;177(5):3028-34.
252. Graham KL, Lee LY, Higgins JP, Steinman L, Utz PJ, Ho PP. Failure of oral atorvastatin to modulate a murine model of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008 Jul;58(7):2098-104.
253. Ferreira GA, Navarro TP, Telles RW, Andrade LEC, Sato EI. Atorvastatin therapy improves endothelial-dependent vasodilation in patients with systemic lupus erythematosus: an 8 weeks controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Oct;46(10):1560-5.
254. Sahebkar A, Rathouska J, Derosa G, Maffioli P, Nachtigal P. Statin impact on disease activity and C-reactive protein concentrations in systemic lupus erythematosus patients: A systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Autoimmun Rev*. 2016 Apr;15(4):344-53.



255. An J, Alemão E, Reynolds K, Kawabata H, Solomon DH, Liao KP, et al. Cardiovascular Outcomes Associated with Lowering Low-density Lipoprotein Cholesterol in Rheumatoid Arthritis and Matched Non-rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2016 Nov;43(11):1989–96.
256. Kanda H, Yokota K, Kohno C, Sawada T, Sato K, Yamaguchi M, et al. Effects of low-dosage simvastatin on rheumatoid arthritis through reduction of Th1/Th2 and CD4/CD8 ratios. *Mod Rheumatol*. 2007;17(5):364–8.
257. Lazzerini PE, Lorenzini S, Selvi E, Capecci PL, Chindamo D, Bisogno S, et al. Simvastatin inhibits cytokine production and nuclear factor- κ B activation in interleukin 1 β -stimulated synoviocytes from rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(5):696–700.
258. Chataway J, Schuerer N, Alsanousi A, Chan D, MacManus D, Hunter K, et al. Effect of high-dose simvastatin on brain atrophy and disability in secondary progressive multiple sclerosis (MS-STAT): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet (London, England)*. 2014 Jun;383(9936):2213–21.
259. Paul F, Waiczies S, Wuerfel J, Bellmann-Strobl J, Dörr J, Waiczies H, et al. Oral high-dose atorvastatin treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *PLoS One*. 2008 Apr;3(4):e1928.
260. Parihar SP, Guler R, Brombacher F. Statins: a viable candidate for host-directed therapy against infectious diseases. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2022 Nov 7];19(2):104–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30487528/>
261. Miró-Canturri A, Ayerbe-Algaba R, Smani Y. Drug Repurposing for the Treatment of Bacterial and Fungal Infections. *Front Microbiol* [Internet]. 2019 [cited 2022 Nov 7];10(JAN). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30745898/>
262. Hui DS, Lee N, Chan PK, Beigel JH. The role of adjuvant immunomodulatory agents for treatment of severe influenza. *Antiviral Res* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2022 Nov 7];150:202–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29325970/>
263. Lagadinou M, Onisor MO, Rigas A, Musetescu D-V, Gkentzi D, Assimakopoulos SF, et al. Antimicrobial Properties on Non-Antibiotic Drugs in the Era of Increased Bacterial Resistance. *Antibiot (Basel, Switzerland)*. 2020 Mar;9(3).
264. Graziano TS, Cuzzullin MC, Franco GC, Schwartz-Filho HO, de Andrade ED, Groppo FC, et al. Statins and Antimicrobial Effects: Simvastatin as a Potential Drug against *Staphylococcus aureus* Biofilm. *PLoS One*. 2015;10(5):e0128098.
265. Thangamani S, Mohammad H, Abushahba MFN, Hamed MI, Sobreira TJP, Hedrick VE, et al. Exploring simvastatin, an antihyperlipidemic drug, as a potential topical antibacterial agent. *Sci Rep*. 2015 Nov;5:16407.
266. Ko HHT, Lareu RR, Dix BR, Hughes JD. In vitro antibacterial effects of statins against bacterial pathogens causing skin infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2018 Jun;37(6):1125–35.
267. Parihar SP, Guler R, Khutlang R, Lang DM, Hurdal R, Mhlango MM, et al. Statin therapy reduces the mycobacterium tuberculosis burden in human macrophages and in mice by enhancing autophagy and phagosome maturation. *J Infect Dis*. 2014 Mar;209(5):754–63.
268. Guerra-De-Blas PDC, Torres-González P, Bobadilla-Del-Valle M, Sada-Ovalle I, Ponce-De-León-Garduño A, Sifuentes-Osorio J. Potential Effect of Statins on Mycobacterium tuberculosis Infection. *J Immunol Res*. 2018;2018:7617023.
269. Catron DM, Lange Y, Borensztajn J, Sylvester MD, Jones BD, Haldar K. Salmonella enterica serovar Typhimurium requires nonsterol precursors of the cholesterol biosynthetic pathway for intracellular proliferation. *Infect Immun*. 2004 Feb;72(2):1036–42.
270. Masadeh M, Mhaidat N, Alzoubi K, Al-Azzam S, Alnasser Z. Antibacterial activity of statins: a comparative study of atorvastatin, simvastatin, and rosuvastatin. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2012 May;11:13.
271. Erkkilä L, Jauhiainen M, Laitinen K, Haasio K, Tirola T, Saikku P, et al. Effect of simvastatin, an established lipid-lowering drug, on pulmonary Chlamydia pneumoniae infection in mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Sep;49(9):3959–62.
272. Almog Y, Shefer A, Novack V, Maimon N, Barski L, Eizinger M, et al. Prior statin therapy is associated with a decreased rate of severe sepsis. *Circulation*. 2004 Aug;110(7):880–5.
273. Kruger P, Fitzsimmons K, Cook D, Jones M, Nimmo G. Statin therapy is associated with fewer deaths in patients with bacteraemia. *Intensive Care Med*. 2006 Jan;32(1):75–9.
274. Nassaji M, Ghorbani R, Afshar RK. The Effect of Statins Use on the Risk and Outcome of Acute Bacterial Infections in Adult Patients. *J Clin Diagn Res*. 2015 Nov;9(11):OC09–12.
275. Hsu J, Andes DR, Knasinski V, Pirsch J, Safdar N. Statins are associated with improved outcomes of bloodstream infection in solid-organ transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2009 Nov;28(11):1343–51.
276. Wijarnpreecha K, Panjawanat P, Thongprayoon C, Ungprasert P. Statins & risk of Clostridium difficile infection: A meta-analysis. *Indian J Med Res*. 2019 Oct;150(4):359–64.
277. Ko HHT, Lareu RR, Dix BR, Hughes JD. Statins: antimicrobial resistance breakers or makers? *PeerJ*. 2017;5:e3952.
278. Andrade-Pavón D, Sánchez-Sandoval E, Rosales-Acosta B, Ibarra JA, Tamariz J, Hernández-Rodríguez C, et al. The 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A reductases from fungi: a proposal as a



- therapeutic target and as a study model. *Rev Iberoam Micol.* 2014;31(1):81–5.
279. Nyilasi I, Kocsuó S, Krizsán K, Galgóczy L, Pesti M, Papp T, et al. In vitro synergistic interactions of the effects of various statins and azoles against some clinically important fungi. *FEMS Microbiol Lett.* 2010 Jun;307(2):175–84.
280. Qiao J, Kontoyiannis DP, Wan Z, Li R, Liu W. Antifungal activity of statins against *Aspergillus* species. *Med Mycol.* 2007 Nov;45(7):589–93.
281. Galgóczy L, Lukács G, Nyilasi I, Papp T, Vágvölgyi C. Antifungal activity of statins and their interaction with amphotericin B against clinically important Zygomycetes. *Acta Biol Hung.* 2010 Sep;61(3):356–65.
282. Macreadie IG, Johnson G, Schlosser T, Macreadie PI. Growth inhibition of *Candida* species and *Aspergillus fumigatus* by statins. *FEMS Microbiol Lett.* 2006 Sep;262(1):9–13.
283. Tavakkoli A, Johnston TP, Sahebkar A. Antifungal effects of statins. *Pharmacol Ther.* 2020;208:107483.
284. Zhou Y, Yang H, Zhou X, Luo H, Tang F, Yang J, et al. Lovastatin synergizes with itraconazole against planktonic cells and biofilms of *Candida albicans* through the regulation on ergosterol biosynthesis pathway. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2018 Jun;102(12):5255–64.
285. Menezes EA, Vasconcelos Júnior AA de, Silva CLF, Plutarco FX, Cunha M da C dos SO, Cunha FA. In vitro synergism of simvastatin and fluconazole against *Candida* species. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2012 Aug;54(4):197–9.
286. Westermeyer C, Macreadie IG. Simvastatin reduces ergosterol levels, inhibits growth and causes loss of mtDNA in *Candida glabrata*. *FEMS Yeast Res.* 2007 May;7(3):436–41.
287. Liu G, Vellucci VF, Kyc S, Hostetter MK. Simvastatin inhibits *Candida albicans* biofilm in vitro. *Pediatr Res.* 2009 Dec;66(6):600–4.
288. Spanakis EK, Kourkoumpetis TK, Livanis G, Peleg AY, Mylonakis E. Statin therapy and decreased incidence of positive *Candida* cultures among patients with type 2 diabetes mellitus undergoing gastrointestinal surgery. *Mayo Clin Proc.* 2010 Dec;85(12):1073–9.
289. Forrest GN, Kopack AM, Perencevich EN. Statins in candidemia: clinical outcomes from a matched cohort study. *BMC Infect Dis.* 2010 Jun;10:152.
290. Cuervo G, Garcia-Vidal C, Nucci M, Puchades F, Fernández-Ruiz M, Mykietiuik A, et al. Effect of statin use on outcomes of adults with candidemia. *PLoS One.* 2013;8(10):e77317.
291. Thompson JN, Huycke MM, Greenfield RA, Kurdgelashvili G, Gentry CA. Case-control study of statin prevention of mould infections. *Mycoses.* 2011 Sep;54(5):e481–5.
292. Welch ML, Liappis AP, Kan VL. Candidemia outcomes not improved with statin use. *Med Mycol.* 2013 Feb;51(2):219–22.
293. Araujo-Lima CF, Peres RB, Silva PB, Batista MM, Aiub CAF, Felzenszwalb I, et al. Repurposing Strategy of Atorvastatin against *Trypanosoma cruzi*: In Vitro Monotherapy and Combined Therapy with Benznidazole Exhibit Synergistic Trypanocidal Activity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 Sep;62(9).
294. Silva RR, Shrestha-Bajracharya D, Almeida-Leite CM, Leite R, Bahia MT, Talvani A. Short-term therapy with simvastatin reduces inflammatory mediators and heart inflammation during the acute phase of experimental Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2012 Jun;107(4):513–21.
295. Parihar SP, Hartley M-A, Hurdal R, Guler R, Brombacher F. Topical Simvastatin as Host-Directed Therapy against Severity of Cutaneous Leishmaniasis in Mice. *Sci Rep.* 2016 Sep;6:33458.
296. Li Z-H, Ramakrishnan S, Striepen B, Moreno SNJ. Toxoplasma gondii relies on both host and parasite isoprenoids and can be rendered sensitive to atorvastatin. *PLoS Pathog.* 2013;9(10):e1003665.
297. Luzolo AL, Ngoyi DM. Cerebral malaria. *Brain Res Bull [Internet].* 2019 Feb 1 [cited 2022 Nov 7];145:53–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30658131/>
298. Mota S, Bensalel J, Park DH, Gonzalez S, Rodriguez A, Gallego-Delgado J. Treatment Reducing Endothelial Activation Protects against Experimental Cerebral Malaria. *Pathog (Basel, Switzerland).* 2022 Jun;11(6).
299. Ye J, Wang C, Sumpter RJ, Brown MS, Goldstein JL, Gale MJ. Disruption of hepatitis C virus RNA replication through inhibition of host protein geranylgeranylation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Dec;100(26):15865–70.
300. del Real G, Jiménez-Baranda S, Mira E, Lacalle RA, Lucas P, Gómez-Moutón C, et al. Statins inhibit HIV-1 infection by down-regulating Rho activity. *J Exp Med.* 2004 Aug;200(4):541–7.
301. Elahi S, Weiss RH, Merani S. Atorvastatin restricts HIV replication in CD4+ T cells by upregulation of p21. *AIDS.* 2016 Jan;30(2):171–83.
302. Rothwell C, Lebreton A, Young Ng C, Lim JYH, Liu W, Vasudevan S, et al. Cholesterol biosynthesis modulation regulates dengue viral replication. *Virology.* 2009 Jun;389(1–2):8–19.
303. Martínez-Gutiérrez M, Castellanos JE, Gallego-Gómez JC. Statins reduce dengue virus production via decreased virion assembly. *Intervirology.* 2011;54(4):202–16.
304. Ponroy N, Taveira A, Mueller NJ, Millard A-L. Statins demonstrate a broad anti-cytomegalovirus activity in vitro in ganciclovir-susceptible and resistant strains. *J Med Virol.* 2015 Jan;87(1):141–53.
305. Marakasova ES, Eisenhaber B, Maurer-Stroh S, Eisenhaber F, Ba-



- ranova A. Prenylation of viral proteins by enzymes of the host: Virus-driven rationale for therapy with statins and FT/GGT1 inhibitors. *Bioessays*. 2017 Oct;39(10).
306. Potena L, Frascaroli G, Grigioni F, Lazzarotto T, Magnani G, Tomasi L, et al. Hydroxymethyl-glutaryl coenzyme a reductase inhibition limits cytomegalovirus infection in human endothelial cells. *Circulation*. 2004 Feb;109(4):532–6.
 307. Cohen JL. HMG CoA reductase inhibitors (statins) to treat Epstein-Barr virus-driven lymphoma. *Br J Cancer*. 2005 May;92(9):1593–8.
 308. Bolotin E, Armendariz A, Kim K, Heo S-J, Boffelli D, Tantisira K, et al. Statin-induced changes in gene expression in EBV-transformed and native B-cells. *Hum Mol Genet*. 2014 Mar;23(5):1202–10.
 309. Shrivastava-Ranjan P, Flint M, Bergeron E, McElroy AK, Chatterjee P, Albarino CG, et al. Statins Suppress Ebola Virus Infectivity by Interfering with Glycoprotein Processing. *MBio*. 2018 May;9(3).
 310. Fedson DS. Pandemic influenza: a potential role for statins in treatment and prophylaxis. *Clin Infect Dis*. 2006 Jul;43(2):199–205.
 311. Xia Y, Xie Y, Yu Z, Xiao H, Jiang G, Zhou X, et al. The Mevalonate Pathway Is a Druggable Target for Vaccine Adjuvant Discovery. *Cell*. 2018 Nov;175(4):1059–1073.e21.
 312. MacIntyre CR, Chughtai AA, Das A, Rahman B, Moa AM, Gan CH, et al. Effect of statin use on the risk of influenza and influenza vaccine effectiveness. *Int J Cardiol*. 2021 Jun;332:205–8.
 313. Fedson DS. Treating influenza with statins and other immunomodulatory agents. *Antiviral Res*. 2013 Sep;99(3):417–35.
 314. McAuley DF, Laffey JG, O’Kane CM, Perkins GD, Mullan B, Trinder TJ, et al. Simvastatin in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2014 Oct;371(18):1695–703.
 315. Calfee CS, Delucchi KL, Sinha P, Matthay MA, Hackett J, Shankar-Hari M, et al. Acute respiratory distress syndrome subphenotypes and differential response to simvastatin: secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018 Sep;6(9):691–8.
 316. Yuan S. Statins May Decrease the Fatality Rate of Middle East Respiratory Syndrome Infection. *MBio* [Internet]. 2015 Aug 11 [cited 2022 Nov 7];6(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26265720/>
 317. Rodríguez-Díez RR, Tejera-Muñoz A, Marquez-Exposito L, Rayego-Mateos S, Santos Sanchez L, Marchant V, et al. Statins: Could an old friend help in the fight against COVID-19? *Br J Pharmacol*. 2020 Nov;177(21):4873–86.
 318. Teixeira L, Temerozo JR, Pereira-Dutra FS, Ferreira AC, Mattos M, Gonçalves BS, et al. Simvastatin Downregulates the SARS-CoV-2-Induced Inflammatory Response and Impairs Viral Infection Through Disruption of Lipid Rafts. *Front Immunol*. 2022;13:820131.
 319. Fiore D, Proto MC, Franceschelli S, Pascale M, Bifulco M, Gazzero P. In Vitro Evidence of Statins’ Protective Role against COVID-19 Hallmarks. *Biomedicines*. 2022 Aug;10(9).
 320. Bouillon K, Baricault B, Semenzato L, Botton J, Bertrand M, Drouin J, et al. Association of Statins for Primary Prevention of Cardiovascular Diseases With Hospitalization for COVID-19: A Nationwide Matched Population-Based Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2022 Jun;11(12):e023357.

Si desea citar nuestro artículo:

Repurposing statins for different pathologies.

A jack-of-all-trades drug?

Raúl R. Rodríguez-Díez, Antonio Tejera Muñoz,
Laura Márquez-Expósito y Marta Ruíz-Ortega

An Real Acad Farm (Internet].

An. Real Acad. Farm.Vol. 89. nº1 (2023) · pp. 23 - 51

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2023.89.01.02>

PROPUESTA DE UNA NUEVA FORMA FARMACÉUTICA BASADA EN COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES PARA LA OPTIMIZACIÓN TERAPÉUTICA Y EL TRATAMIENTO DE LA DIARREA AGUDA INESPECÍFICA EN ZONA DE OPERACIONES

PROPOSAL FOR A NEW PHARMACEUTICAL FORM BASED ON ORODISPERSIBLE TABLETS FOR THERAPEUTIC OPTIMIZATION AND TREATMENT OF NON-SPECIFIC ACUTE DIARRHEA IN THE OPERATING AREA

Alejandro Blasco Barbero, Ángeles Peña Fernández y Guillermo Torrado

Departamento de Ciencias Biomédicas. Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia de la Universidad de Alcalá.

corresponding author: alexxxblasco@gmail.com

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Premio CINFA del Concurso Científico de la RANF 2022

RESUMEN

La principal misión de la Farmacia Militar es el mantenimiento de la fuerza operativa desplegada en misiones. Con este fin tras el estudio del Petitorio de las Fuerzas Armadas Españolas (FFAA), se decidió modernizar los comprimidos tradicionales de loperamida a la forma farmacéutica de comprimidos bucodispersables. Este cambio, así como el proceso tecnológico de fabricación ha sido posible gracias a los avances en equipamientos de fabricación y control además de los modernos excipientes. Los farmacéuticos militares actualizan a una forma farmacéutica fácil de emplear por el combatiente en todas las situaciones del despliegue, incluidas las iniciales en las que el acceso al agua está comprometido. La fabricación por compresión directa y el empleo de superdisgregantes permite ahorros en el tiempo y coste de producción, gracias a su inmediata liberación de la forma farmacéutica aumenta la eficacia y rapidez de efectos del medicamento. Por estos motivos la actualización constante al estado de la ciencia, permite en los despliegues tácticos la total disponibilidad de la fuerza operativa sin bajas transitorias de especialistas difícilmente reemplazables y de su cohesión en los modernos grupos de combate.

ABSTRACT

The main mission of the Military Pharmacy is the maintenance of the operational force deployed in missions. To this end, after the study of the Request of the Spanish Armed Forces (FFAA), it was decided to modernize the traditional loperamide tablets to the pharmaceutical form of orodispersible tablets. This change, as well as the technological manufacturing process, has been possible thanks to advances in manufacturing and control equipment and modern excipients. Military pharmacists upgrade to a combatant-friendly dosage form in all deployment situations, including initial ones where access to water is engaged. The manufacture by direct compression and the use of superdisintegrants allows savings in production time and cost and, thanks to its immediate release from the pharmaceutical form, increases the efficacy and rapidity of the drug's effects. For these reasons, constant updating to the state of the science allows for the total availability of the operational force in tactical deployments without temporary casualties of specialists that are difficult to replace and their cohesion in modern combat groups.

Palabras Clave:

mantenimiento de la fuerza operativa
desarrollo galénico de comprimidos bucodispersables de loperamida
fabricación y control farmacéutico
análisis de riesgo del nuevo proceso tecnológico

Keywords:

military task force maintenance
galenic development of loperamide orodispersible tablets
manufacturing and control of pharmaceutical products
new technological process risk analysis



I. INTRODUCCIÓN

Las Fuerzas Armadas Españolas (FFAA) disponen de un Petitorio que engloba un arsenal terapéutico considerado básico para la atención a la salud de los miembros de las FFAA en los campos logístico-operativos y asistenciales (1). En el Petitorio mencionado está incluido el fármaco antidiarreico loperamida bajo la forma farmacéutica comprimido. En la búsqueda de una mejora de la forma farmacéutica de este fármaco, se realiza un desarrollo galénico que incluye el escalado industrial de un nuevo comprimido bucodispersable de loperamida hidrocloreto (CBD-LH), que permite abordar, con un prisma más operativo dada sus múltiples ventajas (2), los problemas ocasionados por episodios de diarrea en zonas hostiles de despliegue táctico de tropas militares.

En el año 2021, las FFAA participaron en 17 misiones internacionales desplegadas en cuatro continentes, con la previsión de no superar los 2.900 militares, sin descartar ajustes derivados del ejercicio temporal del mando de las fuerzas internacionales, o bien, debido a la situación sanitaria y de seguridad (3-4). En la Tabla I.1 se detalla la distribución de los efectivos militares españoles desempeñando sus funciones en diversos países, clasificados de acuerdo con el criterio del Banco Mundial (según ingresos nacionales brutos). En base a la clasificación mencionada se distinguen las economías del mundo en cuatro grupos, bajos, medianos bajos, medianos altos y altos (5-6).

Las enfermedades diarreicas constituyeron en el año 2019 la octava causa de muerte en el mundo, siendo la quinta en los países de ingresos bajos y la sexta en los de ingresos medianos-bajos (5), afectando especialmente a la población infantil, que se sitúa como la principal causa de mortalidad y morbilidad a nivel mundial (7-8). Desde una perspectiva militar, el apoyo sanitario es un pilar fundamental para el desarrollo de toda operación (9), y se entiende como el «conjunto de acciones encaminadas a garantizar la protección de la salud de los miembros de la Fuerza, para mantener su capacidad de combate» (10). La novedosa propuesta tratada en el presente estudio, los CBD-LH, puede emplearse sola o combinada con otros fármacos, según el cuadro clínico, como el antibiótico azitromicina, presente también en el actual Petitorio de la Sanidad Militar Española.

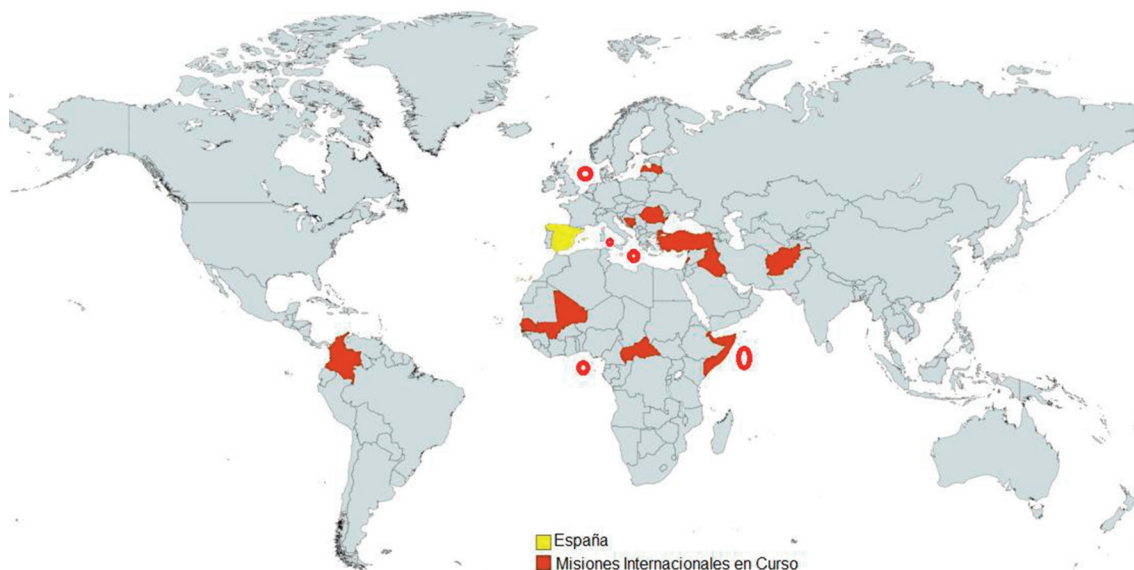
La loperamida es un fármaco considerado esencial por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (11) y, además, en la actualidad tienen un importante uso clínico en el tratamiento de los problemas asociados a las afecciones intestinales que provoca la Covid-19 (12-14). Por otro lado, los comprimidos bucodispersables (CBD) son formas de dosificación sólidas que se disgregan rápidamente, en menos de un minuto, en la cavidad bucal en presencia de saliva sin ninguna dificultad para tragar.

En un escenario táctico y operativo donde cabe la posibilidad de no disponer de agua potable o de tener que racionar su consumo, los CBD-LH podrían proporcionar una alternativa ideal por no necesitar la ingesta de tal recurso crítico, unido también a un rápido inicio de acción, por su absorción sublingual. Conjuntamente, se evita la deglución de comprimidos que puede resultar de mayor utilidad, no sólo en personal militar, sino en otro abanico de pacientes como niños, ancianos o con patologías, tales como la disfagia, que impide o dificulta la deglución, lo que supone que los CBD tendrían una gran aceptación y una mayor adhesión al tratamiento (2). Además, es preciso mencionar que el aporte hídrico en las fases iniciales de la diarrea aguda inespecífica contribuye a facilitar la evacuación, por lo que, con la toma de CBD-LH sin necesidad de ingesta de agua, supone otra ventaja en una situación de emergencia táctica.

Todo ello puede ser de suma importancia en realidades donde las capacidades sanitarias están limitadas y que, pueden verse mermadas en una situación pandémica como la sufrida actualmente (15). Esto implica otras significativas y variadas ventajas, asociadas a una dosificación precisa, fácil adherencia al tratamiento gracias, en parte, a sus propiedades organolépticas y, finalmente, a la fácil elaboración de la forma farmacéutica propuesta, la compresión directa, en situaciones de fabricación urgentes o dando respuesta a una necesidad imperativa.

Desde un punto de vista clínico la diarrea es una alteración intestinal que se caracteriza por un aumento en la frecuencia, peso y/o contenido de agua en las heces (16). La OMS hace referencia a la frecuencia de deposiciones de baja consistencia (sueltas o líquidas), estableciendo un rango de tres o más veces al día o en las que se observa pus, sangre o moco (16-17). En términos generales, la diarrea suele ser un síntoma de una infección del tracto digestivo que puede estar ocasionada por diversos agentes biológicos, bacterias, virus y parásitos (17), o por la administración de determinados fármacos, o bien, por patologías como la inflamación intestinal (16). En cuanto a su clasificación se puede distinguir entre diarrea aguda y crónica. La diarrea crónica se extiende a un período de más de 3 o 4 semanas de duración y generalmente es una consecuencia derivada de otras patologías de tipo congénito (véase intolerancia a la lactosa, enfermedad celíaca, malabsorción primaria de ácidos biliares, etc.) o adquiridas (enfermedad inflamatoria intestinal, carcinomas, insuficiencia pancreática o hepática, etc.) (16). En cambio, la diarrea aguda es un proceso, generalmente autolimitado, en el que se produce un aumento en el volumen y número de las deposiciones y una disminución de su consistencia habitual con una duración inferior a dos semanas (16, 18), puede ser causada por una infección o por fármacos. Este tipo se produce por una disminución del proceso de

Tabla 1.1. Misiones internacionales en curso FFAA españolas en el año 2021



MISIÓN	LUGAR	ECONOMÍA LUGAR	Nº EFECTIVOS/ INFORMACIÓN ADICIONAL
POLICÍA AÉREA REFORZADA	RUMANÍA	DE ALTO INGRESO	130
POLICÍA AÉREA DEL BÁLTIKO (PAB)	PAÍSES BÁLTIOS	DE ALTOS INGRESOS	CAZAS F-18 Y EUROFIGHTER
EUTM RCA	REPÚBLICA CENTROAFRICANA	DE BAJOS INGRESOS	8
EUTM-SOMALIA	SOMALIA	DE BAJOS INGRESOS	20
EUTM-MALÍ	MALÍ	DE BAJOS INGRESOS	530
APOYO A IRAK	IRAK	DE INGRESOS MEDIANOS ALTOS	275
DESTACAMENTO MARFIL (SENEGAL)	SENEGAL	DE INGRESOS MEDIANOS BAJOS	90
ATALANTA	OCEANO ÍNDICO (1)	DE INGRESOS MEDIOS BAJOS (YIBUTI)	375
APOYO A TURQUÍA	TURQUÍA	DE INGRESOS MEDIANOS ALTOS	146
EUFOR ALTHEA BIH	BOSNIA Y HERZEGOVINA	DE INGRESOS MEDIANOS ALTOS	3
GRUPOS NAVALES PERMANENTES DE LA OTAN	VARIAS ZONAS	NO APLICA	BUQUES INTEGRADOS EN LAS AGRUPACIONES PERMANENTES DE LA OTAN
LÍBANO (FINUL)	LÍBANO	DE INGRESOS MEDIANOS ALTOS	830
ONU-ACUERDO DE LA PAZ EN COLOMBIA	COLOMBIA	DE INGRESOS MEDIANOS ALTOS	5
PRESENCIA AVANZADA REFORZADA- LETONIA	LETONIA	DE ALTOS INGRESOS	350
RESOLUTE SUPPORT (AFGANISTÁN)	AFGANISTÁN (2)	DE BAJOS INGRESOS	27
SEA GUARDIAN	VARIAS ZONAS	NO APLICA	BUQUES Y SUBMARINOS
DIPLOMACIA DE LA DEFENSA Y SEGURIDAD COOPERATIVA	GOLFO DE GUINEA	DE BAJOS INGRESOS (LIBERIA, TOGO), DE INGRESOS MEDIANOS	5 MARZO 2021. BUQUE DE ACCIÓN MARÍTIMA 'FUROR'
		BAJOS (COSTA MARFIL, GHANA, BENÍN, NIGERIA, CAMERÚN, SANTO TOMÉ Y PRÍNCIPE), DE INGRESOS MEDIANOS	
		ALTOS (GUINEA ECUATORIAL, GABÓN)	

(1) UN BUQUE DESPLEGADO EN EL OCEANO ÍNDICO, Y DESTACAMENTO ORION, EN YIBUTI, CON UN AVIÓN DE VIGILANCIA MARÍTIMA.

(2) FINALIZADA MISIÓN EN MAYO DE 2021.



Tabla 1.2. Agentes biológicos causantes de diarrea del viajero (25-26)

AGENTES BIOLÓGICOS		COMENTARIOS
BACTERIAS	<i>Escherichia coli</i> enterotoxigénica	Más común en verano. % casos: 15% Asia, 50% Sudamérica
	<i>Escherichia coli</i> enteroagregativa	Agente patógeno emergente, Distribución mundial. % casos: 20-35%
	<i>Escherichia coli</i> enteroinvasiva	Principales causas de fiebre y disentería. % casos: 10-25%
	<i>Shigella</i>	Principales causas de fiebre y disentería. % casos: 10-25%
	<i>Salmonella</i>	Causas de fiebre y disentería. % casos: 5-10%
	<i>Campylobacter jejuni</i>	Más común en invierno en zonas semitropicales. Más común en Asia. %casos: 3-15%
	<i>Aeromonas</i>	Importancia en Tailandia. Relacionado con viajes tropicales y consumo de marisco. % casos: 5%
	<i>Pleisomonas</i>	Importancia en Tailandia. Relacionado con viajes tropicales y consumo de marisco. % casos: 5%
	<i>Vibrio cholerae</i>	Común en India, Asia, América Central y Sudamérica. % casos: 0-10%
PROTOZOOS	<i>Entamoeba histolytica</i>	Importancia en México y Tailandia. % casos: 5%
	<i>Giardia lamblia</i>	Reservorios zoonóticos en EE. UU. % casos: < 2%
	<i>Cryptosporidium</i>	Importancia en Rusia, México, África. Brotes urbanos en EEUU % casos: 2%
	<i>Cyclospora</i>	Nepal, Haití, Perú. % casos: < 1%
HELMINTOS	<i>Trichinella spiralis</i>	Distribución mundial
	<i>Trichuris trichiura</i>	Distribución mundial
	<i>Strongyloides stercoralis</i>	Distribución mundial. Implicado en variedades de síndromes gastrointestinales incluida malabsorción
	<i>Capillaria philippinensis</i>	Importancia en Filipinas. Consumo de pescado crudo
VIRUS	Rotavirus	Importancia en Sudamérica, Asia y África. % casos: < 1%
	Norovirus	Importancia en Sudamérica, Asia y África. Asociado a consumo mariscos en cruceros. % casos: < 1%
DESCONOCIDO		Enf. mejora con tratamiento antibacteriano en diarreas de origen bacteriano. % casos: 20%

absorción, por una alteración en tal flujo bidireccional presentando un gran volumen de agua en el intestino grueso que supera toda capacidad de absorción (16) y suele ir acompañada de una disminución de peso y una pérdida anormal de agua y electrolitos. Cuando el cuadro diarreico dura más de 14 días la OMS la define como diarrea persistente, y diversos autores la consideran crónica cuando se prolonga o cuando ocurren tres o más episodios de diarrea de corta duración en dos meses (19).

Entre los fármacos que producen diarrea aguda, la que se delimita a la presencia de 3 o más deposiciones de consistencia blanda-liquida en 24 h, destacan los antibióticos de amplio espectro, que modifican la microbiota bacteriana comensal en el intestino, lo cual favorece la proliferación de determinados grupos bacterianos que producen diarrea. En el caso, de la azitromicina, entre sus efectos adversos más frecuentes destacan diarrea (3,6%), náuseas

(2,9%) y dolor abdominal (2,5%), cefalea y vértigo (1,3%) y aumento de transaminasas (1,5%) (20, 21). Por su parte, determinados fármacos laxantes (lactulosa, sorbitol, etc.) y antiácidos que contienen sales de magnesio pueden producir cuadros diarreicos, al producir fenómenos osmóticos en el lumen intestinal. Finalmente, los fármacos que proveen la secreción hidroeléctrica o la motilidad gastrointestinal, incluyendo laxantes estimulantes, fármacos procinéticos, fármacos con propiedades parasimpaticomiméticas y fármacos citostáticos (16).

Una vez aclarada la definición, clasificación y etiopatogenia de la diarrea es conveniente abordar la gastroenteritis aguda, también conocida con el nombre diarrea del viajero. Se trata de una infección del tracto gastrointestinal, habitualmente autolimitada, y cuya manifestación clínica principal es la diarrea. Se adquiere principalmente a través de alimentos y bebidas

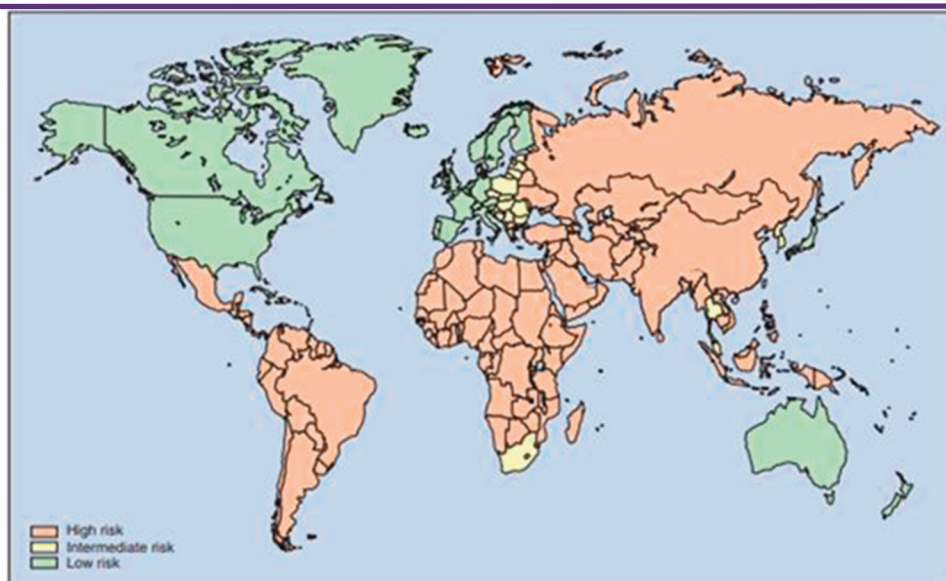


Figura 1.1. Misiones internacionales en curso FFAA españolas en el año 2021

contaminados con patógenos, tales como bacterias, protozoos, helmintos y virus (22-24). En la Tabla 1.2 se recogen y comentan los principales responsables (25-26).

El personal militar español desplegado en misiones internacionales (Tabla 1.1) se encuentra, fundamentalmente, en las áreas donde existe una mayor probabilidad de contraer la diarrea del viajero, ver Figura 1.1.

Desde una perspectiva sanitaria militar, un síndrome como el expuesto, que a priori cursa sin complicaciones, puede entrañar

una disminución de las capacidades del contingente, poniendo en riesgo el correcto desempeño de la misión, lo que se corrobora en diversos estudios de campo en escenarios austeros, tácticos y de combate, donde no siempre se disponen de todos los medios logísticos, de infraestructuras ni de recursos sanitarios (29-31), llegando incluso a situaciones en que se somete al combatiente a situaciones extremas que desencadenan respuestas psicológicas y físicas que incluyen la diarrea (32). Si a lo anterior se le añade el calentamiento climático (33) y los períodos prolongados de tiempo en los que el contingente permanece operativo, se hace evidente el

Tabla 1.3. Clasificación de agentes biológicos (34)

GRUPO	CARACTERÍSTICAS	ENFERMEDADES/ AGENTES BIOLÓGICOS
A	- Fácilmente diseminables o transmisible persona a persona.	Ántrax (<i>Bacillus anthracis</i>)
	- Pueden causar elevada mortalidad y morbilidad.	Botulismo (toxina de <i>Clostridium botulinum</i>) Plaga (<i>Yersinia pestis</i>)
	- Diseminación: alto impacto psicológico y sociológico en la sociedad.	Viruela (<i>Variola major</i>)
	- Requieren medios especiales para su identificación y tratamiento.	Tularemia (<i>Francisella tularensis</i>) Fiebres hemorrágicas virales, que incluyen Filovirus (Ébola, Marburg), Arenavirus (Lassa, Machupo) Brucelosis (especie de <i>Brucella</i>) Toxina épsilon de <i>Clostridium perfringens</i> Amenazas para la seguridad alimentaria (especies de <i>Salmonella</i> , <i>Escherichia coli</i> <i>Shigella</i>)
B	- Moderadamente fáciles de diseminar.	Muermo (<i>Burkholderia mallei</i>) Melioidosis (<i>Burkholderia pseudomallei</i>) Psitacosis (<i>Chlamydia psittaci</i>)
	- Causan moderada morbilidad y mortalidad	Fiebre Q (<i>Coxiella burnetii</i>)
	- Requieren medios diagnósticos especiales.	Toxina de ricina de <i>Ricinus communis</i> (ricino) Enterotoxina B estafilocócica Fiebre tífus (<i>Rickettsia prowazekii</i>)
		Encefalitis viral (alfavirus, como encefalitis equina oriental, encefalitis equina venezolana y encefalitis equina occidental) Amenazas a la seguridad del agua (<i>Vibrio cholerae</i> , <i>Cryptosporidium parvum</i>)
C	- Disponibilidad.	Enfermedades infecciosas emergentes como el virus Nipah y el hantavirus
	- Facilidad de producción y diseminación.	
	- Alta morbilidad.	
	- Diseminación: gran impacto en la salud colectiva.	

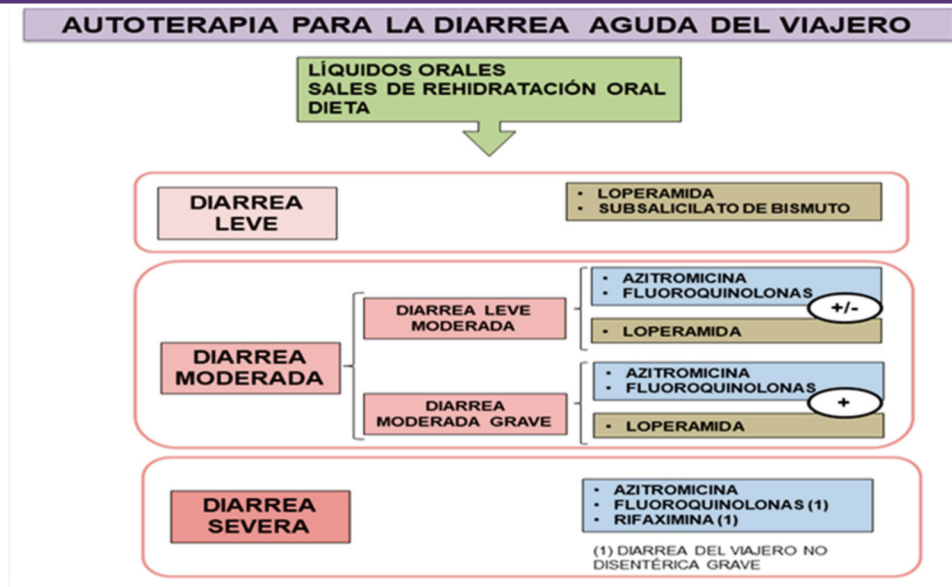


Figura 1.2. Autoterapia para la diarrea del viajero (38-39)

apoyo sanitario requerido para controlar el impacto de la gastroenteritis aguda, ya que puede afectar negativamente, no sólo al transcurso y mantenimiento de la misión, sino a las consecuencias crónicas que se puedan derivar en el paciente o a los costos médicos asociados o a las posibles derivaciones a territorio nacional (27).

Los agentes biológicos se clasifican según la facilidad de diseminación en el medio del agente biológico, su transmisibilidad, impacto sobre la colectividad y sus requerimientos en medios diagnósticos (34), como se observa en la Tabla 1.3. Algunos de los agentes biológicos relacionados con la diarrea del viajero pueden ser métodos estratégicos de diseminación por sabotaje en la contaminación de agua de consumo y alimentos, en cuyo caso la principal defensa contra esta forma de diseminación es el control de ambos recursos (35-37).

En casos de intoxicación alimentaria la ingesta de toxinas con los alimentos, cursan con vómitos y la diarrea que se resuelven espontáneamente en 12 h (38). Las bacterias, como la *Escherichia coli* enterotoxigénica, son la causa más de la diarrea del viajero y dentro de los fármacos empleados para su tratamiento se encuentra la loperamida (ver Figuras 1.2, 1.3 y 1.4). En la Figura 1.2 se visualizan los fármacos empleados en autoterapia, según el grado de gravedad. (38-42).

El subsalicilato de bismuto presenta propiedades antisecretoras y antimicrobianas, pero no debe combinarse con fluoroquinolonas por sus propiedades quelantes. Además, es un fármaco que presenta una comercialización limitada en el mercado internacional. La loperamida, en cambio, cuenta con una mayor expansión en el mercado internacional (39), no obstante, está

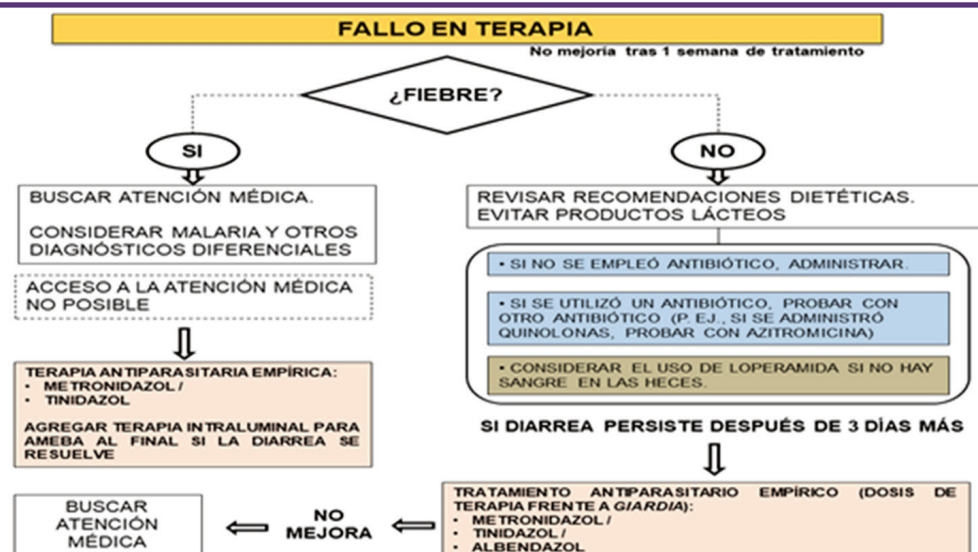


Figura 1.3. Algoritmo tras fallo auto tratamiento inicial diarrea del viajero (39)

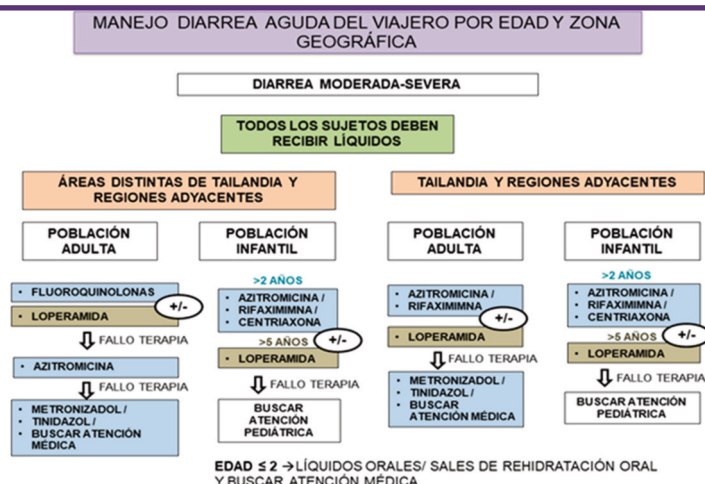


Figura 1.4. Algoritmo para manejo de diarrea del viajero según edad y destino (40)

contraindicada como único tratamiento cuando se sospecha que la diarrea es exudativa. Como única terapia, estos agentes solo deben usarse en casos de diarrea aguda no febril y no disintérica, al igual que en casos de colitis ulcerosa aguda, colitis pseudomembranosa asociada al tratamiento con antibióticos de amplio espectro, y enterocolitis bacteriana causada por organismos invasivos incluyendo *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter* (39, 43). En la Figura 1.3 se representa un algoritmo de actuación en caso de fallo en la terapia inicial, que consiste en persistencia del cuadro diarreico por más de una semana (38-39). Los antibióticos son la piedra angular del tratamiento de la diarrea del viajero, ya que reducen eficazmente la duración de la enfermedad (40). La azitromicina puede emplearse en las diarreas moderadas siendo el antibiótico de elección en las diarreas severas (38), tal acción debe ser considerada para personas con diarrea clásica del viajero que necesitan una pronta resolución de los síntomas (44).

Las resistencias a antibióticos son un elemento a tener en cuenta en el planeamiento de la terapéutica, ver ejemplo en la Figura 1.4 (40).

2. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo es el desarrollo galénico y escalado industrial de un comprimido bucodispersable de loperamida, CBD-LH, mediante tecnología de compresión directa, para abordar los problemas ocasionados por la diarrea en zonas de operaciones de tropas militares.

Para abordar este objetivo general se presentan los siguientes objetivos específicos:

1. Revisión bibliográfica de CBD-LHs comercializados en el mercado farmacéutico español, y de los materiales para el desarrollo galénico de una nueva formulación de CBD-LH.
2. Diseño de una nueva formulación de un CBD-LH.
3. Diseño del proceso de fabricación de un CBD-LH.
4. Análisis de riesgos del proceso de fabricación industrial de un CBD-LH.
5. Realización de controles de calidad en procesos y en producto terminado (control físico, químico y microbiológico).
6. Estudios de compatibilidad de los materiales seleccionados.

Tabla 2.1. Criterios de inclusión/exclusión principales fuentes bibliográficas

	<i>Criterios inclusión</i>	Revistas indexadas. Con índice de impacto. Publicaciones recientes. Artículos completos.
ARTÍCULOS CIENTÍFICOS	<i>Criterios exclusión</i>	Ausencia índice de impacto. Artículos incompletos. Información no contrastada
FUENTES LITERARIAS		Editoriales reconocidas. Publicación reciente. Relacionado con los temas tratados.
		Libros incompletos. Ausencia ISBN.
BUSCADOR DE INTERNET		Organismos, entidades y sociedades científicas oficiales. Webs oficiales. Laboratorios Farmacéuticos/Em-presas distribuidoras. Estudios científicos procedentes de organismos, entidades e instituciones contrastados.
		Webs, blogs, etc. no oficiales. Información no contrastada.

Tabla 2.2. Mapa de valor objetivos del estudio científico

ACCIONES ESTRATÉGICAS	TRATAMIENTO DIARREA ZONA OPERACIONES	SELECCIÓN EXCIPIENTES	SELECCIÓN FÓRMULAS	SELECCIÓN LOTES
	SELECCIÓN MEDICAMENTOS	ESTUDIO FÓRMULAS	APROXIMACIÓN PROCESO TECNOLÓGICO INDUSTRIAL	APROXIMACIÓN TAMIZADO (1)
	ESTUDIO MERCADOS NACIONAL INTERNACIONAL Y PETITORIO FARMACIA MILITAR	DISEÑO PROCESOS PRODUCTIVOS	ESTUDIO DE MEZCLAS Y COMPRESIÓN	ESTUDIO DE MEZCLAS Y COMPRESIÓN
	REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA COMPATIBILIDAD MATERIA PRIMA	ESTUDIO DE MEZCLAS Y COMPRESIÓN	ESTUDIOS CARACTERIZACIÓN	ESTUDIOS CARACTERIZACIÓN
	EXPERIENCIA MATERIA PRIMA EN PROCESOS FABRICACIÓN	ESTUDIOS COMPATIBILIDAD	ESTUDIOS COMPATIBILIDAD	ESTUDIOS COMPATIBILIDAD
ACCIONES OPERATIVAS	PREFORMULACIÓN	FORMULACIÓN	ESCALA PILOTO	ESCALA INDUSTRIAL
ACCIONES DE SOPORTE	FUENTES BIBLIOGRÁFICAS (1)	APLICACIÓN MÉTODO ANALÍTICO HPLC LOPERAMIDA	APLICACIÓN MÉTODO ANALÍTICO HPLC LOPERAMIDA	APLICACIÓN MÉTODO ANALÍTICO HPLC LOPERAMIDA
	DISEÑO MÉTODO HPLC LOPERAMIDA	ESTUDIOS FTIR	ESTUDIOS FTIR	ESTUDIOS FTIR
	ESTUDIOS DSC	ESTUDIOS DSC	ESTUDIOS DSC	ESTUDIOS DSC
	LABORATORIO, MATERIALES Y EQUIPO (2)	LABORATORIO, MATERIALES Y EQUIPO (1)	LABORATORIO, MATERIALES Y EQUIPO (1)	LABORATORIO, MATERIALES Y EQUIPO (2, 3)
NOTAS	(1) VADEMECUM NACIONAL, INTERNACIONAL, PETITORIO FARMACIA MILITAR, KNOWHOW INSTALACIONES FARMACÉUTICAS	(1) CENTRO DE INVESTIGACIÓN	(1) CENTRO DE INVESTIGACIÓN	(1) NO INTERRUPTIR PROCESOS PRODUCTIVOS INSTALACIONES FARMACÉUTICAS
	(2) CENTRO DE INVESTIGACIÓN			(2) CENTRO DE INVESTIGACIÓN
				(3) INSTALACIONES FARMACÉUTICAS

Para dar cumplimiento a los objetivos planteados se consultaron tres fuentes de información principales, cuyos criterios de inclusión/exclusión se ven en la Tabla II.1.

2.1. Plan de trabajo

Para obtener una visión global del estudio se desarrolló un mapa de procesos (Tabla II.2) para el desarrollo galénico y el posterior escalado industrial de un CBD-LH, y se definieron las acciones operativas, estratégicas y de soporte con la intención de trabajar siguiendo un flujo eficiente en la consecución de los objetivos expuestos. Para garantizar su cumplimiento se definieron acciones soporte para cada etapa, como la definición de la necesidad terapéutica en el ámbito militar, la propuesta de una nueva forma farmacéutica en CBD-LH y el desarrollo y validación del método analítico por HPLC, que se demostró su utilidad para la determinación de la cantidad de principio activo en los únicos CBD-LH aprobados y comercializados en España al momento del desarrollo del presente trabajo científico, Salvacolina Flas 2 mg comprimidos bucodispersables (43) de Laboratorios Salvat S.A.

En cuanto al proceso de elaboración se definieron cada una de las etapas de la fabricación industrial previas a su acondicionamiento primario y secundario (pesada, tamizado, mezclado, compresión), se establecieron los atributos críticos de las materias primas, los parámetros críticos del proceso y los atributos de calidad del producto terminado como antesala a la siguiente etapa, la formulación. La selección de excipientes y sus proporciones

se llevó a cabo de acuerdo a su función y a los aspectos tecnológicos propios de la tecnología de compresión directa por lo que se incluyeron aglutinantes, diluyentes, lubricantes, antiadherentes, aditivos y superdisgregantes, a los que se aplicaron estudios de compatibilidad principio activo- excipiente de cara a garantizar buenos resultados en los ensayos de estabilidad. Para ello se emplearon estudios de espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y microscopía electrónica de barrido (SEM).

También se estudió la densidad aparente, densidad golpeada, fluidez, ángulo de reposo, y disgregación en saliva artificial (45) para determinar el comportamiento de cada materia prima y comprender su influencia en el proceso de mezcla. La selección de una fórmula u otra (ambas con 2 mg/ CBD) dependió de los tamaños de punzones disponibles, para que la relación del diámetro-altura del comprimido fuese la adecuada, manteniendo los porcentajes de los excipientes.

Una vez garantizada la homogeneidad del principio activo y compatibilidad de la materia prima en ambas formulaciones se efectuó una prueba piloto previa al escalado industrial con 3 kg de mezcla, y con un muestreo representativo en cuatro puntos distintos de ésta donde se evidenció la homogeneidad del fármaco en la mezcla, y su cantidad en los CBD resultantes tras la fase de compresión. Finalmente, se llevó a cabo un escalado industrial con 20 kg de mezcla para demostrar el cumplimiento con los criterios de calidad de las fórmulas seleccionadas y, se realizó un análisis de riesgos del proceso propuesto.

Tabla 3.1. Condiciones experimentales DSC

EQUIPO METTLER TA 4000 DSC STAR SYSTEM	
Programa de temperatura	20-280°C
Velocidad de calentamiento	10°C / min
Peso muestras	≈ 3 mg
Tipo muestras	API individual, excipiente individual y mezclas binarias 1:1 (p/p) API-excipiente
Gas de purga	20 mL/min
Crisoles	Standard aluminio (40 o 100 µL)

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Reactivos, soluciones, materias primas y equipos

Las materias primas y los reactivos empleados para el estudio fueron adquiridos en proveedores certificados, según la calidad requerida en cada caso. En cuanto a los equipos empleados su selección se hizo conforme a los requerimientos de cada etapa de desarrollo:

Balanzas de precisión Mettler Toledo AG245, PJ 3600 DeltaRange®, PM 480 DeltaRange®, AE 260 DeltaRange®, Sartorius Cubis MSA323S-100-DI. Tamizadora CISA con tamaño tamiz 0,8 mm, 1,00 mm y 1,5 mm. Mezclador en V P Prat tipo B n° 41412 y bicónico Glatt Labortechnik. Máquina de comprimir excéntrica J. Bonals Modelo B n° 508 (punzones 7 mm), rotatoria Kilian RTS 21 (punzones 8 mm).

Se emplearon adicionalmente los siguientes equipos: Calibrador Vernier y equipo Pharmatest PTB 311E, Tambor Pharma Test PTF E®, Mordaza portátil Bonals, durómetro Pharma Test modelo PTB-411E, aparato de disgregación Turu-Grau, Balanza Moisture Analyzer Mettler Toledo LJ16, Hanson Research SR8 SR11 8-Flask dissolution test station. Equipo Mettler TA 4000 DSC Star System, espectrofotómetro infrarrojo por transformada de Fourier Spectrum 2000 spectrometer Perkin Elmer®, y microscopio electrónico Zeiss DSM 950.

3.2. Métodos de caracterización y cuantificación

3.2.1. Métodos de caracterización materias primas

Calorimetría diferencial de barrido (DSC): El análisis térmico diferencial permite investigar posibles incompatibilidades entre el fármaco y los excipientes seleccionados. El equipo empleado es Mettler TA 4000 DSC Star System, calibrado con indio. Las muestras se someten a un calentamiento programado, bajo purga dinámica de gas nitrógeno conforme a las condiciones consignadas en la Tabla III.1.

Espectrofotometría infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR): Los espectros para el fármaco y cada excipiente de las fórmulas seleccionadas, de las mezclas físicas API- excipientes y de los comprimidos finales, se determinaron en el rango de barrido de 500 a 4000 cm⁻¹ en el Espectrómetro Fourier Spectrum 2000 Perkin Elmer® System 20.000 FT-IR con resolución de 1 cm⁻¹. Las muestras en mezcla 1:100 Muestra:KBr, se trituran en mortero de ágata y el polvo se prensa en discos de unos 13 mm de diámetro. Microscopía electrónica de barrido (SEM): Con el microscopio electrónico de barrido Zeiss DSM 950 que aplica una señal de electrones secundarios y una señal de retrodispersión a una resolución de 3 nm, se evaluaron las muestras recubiertas con oro en su proceso de metalización.

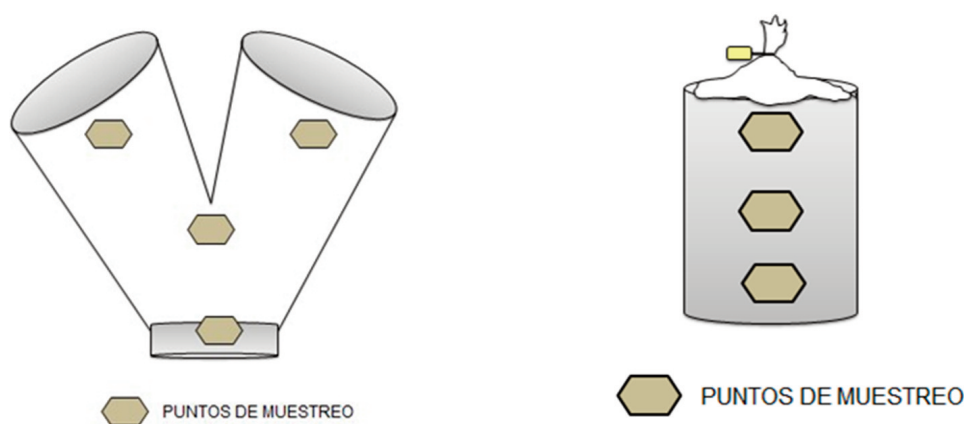


Figura 3.1. Puntos muestreo de mezcla en escalado piloto (izda.) y en escalado industrial (dcha.)

3.2.2. Métodos de elaboración y ensayos de CBD-LH frente a CBD-LH comercial

Pesada: En esta etapa tiene en cuenta la tolerancia de las balanzas analíticas empleadas y de la correcta calibración de las mismas, con tolerancia de $\pm 1\%$ para los excipientes y de un $\pm 0,5\%$ de API.

Tamizado: El propósito de esta operación es una estandarización del tamaño de partícula a fin de asegurar un mezclado controlado y homogéneo del sólido pulverulento caracterizado con estudios de densidad aparente y densidad después del apelmazamiento de los polvos (RFE, 2.9.34), ángulo de reposo y fluidez (RFE, 2.9.36) (46).

Mezclado Se definieron como parámetros críticos del proceso, el orden de incorporación al mezclador, la velocidad y el tiempo de mezclado, para el tamaño del lote piloto de 3 kg en mezclador VP Prat tipo B nº 41412 en el que se muestreó según Figura III.1. Para garantizar una mezcla homogénea y asegurar un enmascaramiento desde un punto de vista organoléptico del principio activo se inicia con el mezclado de los componentes minoritarios (loperamida hidrocloreto, ciclamato sódico, extracto de anís, mentol y almidón glicolato sódico tipo A) 30 rpm, 5 min, seguido por hidrogenofosfato de calcio dihidrato 30 rpm, 5 min, manitol 30 rpm, 5 min, y estearato magnésico 30 rpm, 3 min.

En el escalado industrial con 20 kg de mezcla se empleó un mezclador biconico Glatt Labortechnik. A pesar de ser un equipo distinto al mezclador en uve, presenta una misma rotación en su eje, por lo que los atributos críticos de la mezcla (fluidez, ángulo de reposo, distribución y tamaño de partícula), sus propiedades físicas, biológicas y microbiológicas no se vieron afectadas.

Las condiciones de incorporación fueron: componentes minoritarios 20 rpm, 7 min, hidrogenofosfato de calcio dihidrato 20 rpm, 7 min, manitol 20 rpm, 10 min, y el estearato magnésico 20 rpm, 3 min. Se tomaron las muestras de la parte superior, mitad e inferior de la mezcla en el propio bidón de descarga, ver Figura III.1..

Compresión: El factor crítico en esta etapa es la selección de los ocho excipientes atendiendo a las diferentes propiedades organolépticas de gran relevancia en la palatabilidad de la formulación y farmacotécnicas como el flujo, compresión, lubricación, solubilidad, capacidad de disgregación y de aglutinación (47-61).

La selección del almidón glicolato sódico tipo A y de la hipromelosa fue trascendental, el primero dado su carácter superdisgregante y la segunda por sus propiedades aglutinantes, con miras a evitar posibles problemas tecnológicos, como el

«capping» resultante del tipo de proceso de fabricación seleccionado. Para esta etapa se usa la máquina de comprimir excéntrica J. Bonals Modelo B nº 508 (punzones ranurados 7 mm), teniendo en cuenta que para el escalado industrial los punzones serán ranurados de 8 mm, es decir, en las fases previas a la fase industrial se trabajaron comprimidos de menor diámetro y mayor altura.

Caracteres organolépticos

Caracteres geométricos: Se hizo el estudio para los CBD-LH desarrollado localmente frente al comercializado de importación. Para el diámetro y la altura se emplean 10 unidades. El valor de la altura se relaciona con el peso y dureza del CBD-LH.

Palatabilidad: Al tratarse de un CBD la adecuada palatabilidad ayuda a la adherencia del paciente en el tratamiento farmacológico. Los excipientes seleccionados deben enmascarar el sabor amargo propio de la loperamida hidrocloreto. El primer contacto del paciente con el CBD-LH será en la apertura de su envase primario, luego durante la disgregación (desde su ingreso a la cavidad oral hasta la desintegración de su núcleo) y sensación remanente luego de ingerido. Durante la fase previa a la toma se definieron como índices de calidad el aspecto y el olor, y en la disgregación, tres índices de calidad: tiempo, textura y sabor, en la fase posterior un índice de calidad: el gusto latente en la cavidad bucal.

Características farmacotécnicas

Se hizo un estudio de las características farmacotécnicas tanto de los CBD-LH de las formulaciones seleccionadas como de CBD-LH comercial, con el objetivo de comparar los comprimidos propios con el referente en el mercado nacional español, según los métodos de la RFE: Uniformidad de contenido: 2.9.6 (62), Uniformidad de masa: 2.9.5 (63), Friabilidad: 2.9.7 (64), Dureza: 2.9.8 (65), Ensayo de disgregación: 2.9.1 (66), Ensayo de disolución: 2.9.3 (67), Estudio de divisibilidad: según la «divisibilidad de los comprimidos» de la RFE (68). Disgregación en saliva artificial: En seis unidades independientes (45) empleando una placa Petri de 10 cm de diámetro conteniendo 20 mL en unas condiciones de temperatura de $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ de agua purificada.



Figura 4.1. Loperamida DEF 2 mg comprimidos: estuche, blíster y prospecto

Tabla 4.1. Comprimidos bucodispersables de loperamida hidrocloreto en el mercado internacional (75-76)

MEDICAMENTO (NOMBRE LOCAL)	PAÍS	LABORATORIO
MODIUM AKUT LINGUAL SCHMELZTABLETTE 2 MG	ALEMANIA	EURIM-PHARM ARZNEIMITTEL GMBH
IMODIUM SCHMELZTABLETTE 2 MG	ALEMANIA	JANSSEN-CILAG GMBH
IMODIUM INSTANT COMPRIMÉ ORODISPERSIBLE 2 MG	BÉLGICA	JOHNSON & JOHNSON CONSUMER
SALVACOLINA FLAS COMP. BUCODISPERSABLE 2 MG	ESPAÑA	LABORATORIOS SALVAT
IMODIUM ORODISPERSIBLE TABLET 2 MG	GRECIA	JANSSEN-CILAG AEBE
IMODIUM INSTANT ORODISPERSIBLE TABLET 2 MG	IRLANDA	JANSSEN-CILAG LIMITED
IMODIUM INSTANT COMPRIMÉ ORODISPERSIBLE 2 MG	LUXEMBURGO	JOHNSON & JOHNSON CONSUMER
DIACURE ORODISPERGEERBARE TABLET 2 MG	PAÍSES BAJOS	TAXANDRIA PHARMACEUTICA
IMODIUM RAPID COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEL 2 MG	PORTUGAL	JOHNSON & JOHNSON
IMODIUM INSTANT MELTS ORODISPERSIBLE TABLET 2 MG	REIUNO UNIDO	MCNEIL PRODUCTS LTD
DIARRHOEA RELIEF INSTANT MELTS ORODISPERSIBLE TABLET 2 MG	REINO UNIDO	THE BOOTS COMPANY PLC
LOPERA ORODISPERSIBLE TABLET 0.5 MG	REPÚBLICA DE COREA	KWANG DONG PHARM
IMODIUM COMPRIMAT ORODISPERSABIL 2 MG	RUMANÍA	MCNEIL PRODUCTS LIMITED
IMODIUM MUNSÖNDERFALLANDE TABLET 2 MG	SUECIA	JANSSEN CILAG AB
IMODIUM LINGUAL DIARRHEE AIGUE COMPRIMÉ ORODISPERSIBLE 2 MG	SUIZA	JANSSEN-CILAG AG

Contenido en humedad: Por triplicado en balanza Mettler Toledo LJ16 Moisture Analyzer, empleando 1,5 g. de comprimidos pulverizados.

Identificación

Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)

Aplicando la guía ICH Q2 (R1) (CPMP / ICH / 381/95) (74) para la determinación de los CBD- LH, se empleó una columna ACE Excel 5 C18 150 × 4,6; 5 mm, fase móvil fue ACN: ácido acético 1% a un caudal de 1,2 mL/min. La temperatura de la columna en

25 ± 5°C, la presión en 200 bar, el volumen de inyección de 15 µL, a λ = 224 nm. Equipo Hewlett-Packard GMBH Series 1050. El método tuvo tR de 1,9 min y demostró ser selectivo con una curva de calibración ($y = 15,825 \times + 45,91$), $r^2 = 0,995$ ($n = 9$), para el rango de concentración de 2,0 a 60,0 µg/mL, con un límite de detección de 0,3 ng/mL y un límite de cuantificación de 1,0 ng/mL. La precisión método entre 97,56 - 102,01%, con RSD < 2,8% (69-73).

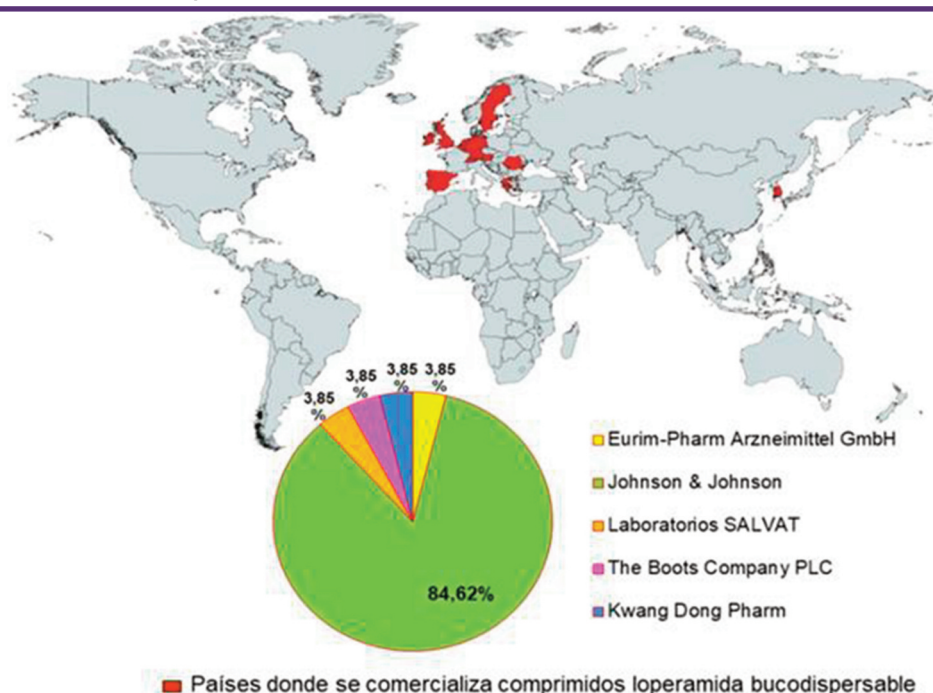


Figura IV.2. Localización geográfica del mercado internacional de comprimidos bucodispersables de Loperamida y sus principales entidades



Tabla 4.2. Excipientes medicamentos de la entidad líder (78-83)

MEDICAMENTO (nombre local)	EXCIPIENTES
Imodium Akut Lingual Schmelztablette 2 mg	Gelatina, manitol (Ph. Eur.), aspartamo, bicarbonato de sodio, aroma de menta (contiene maltodextrina y levomentol).
Imodium Instant Comprimé Orodispersible 2 mg	Gelatina, manitol (E421), aspartamo (E951), aroma de menta y bicarbonato de sodio.
Imodium Instant Orodispersible tablet 2 mg	Gelatina, manitol (E421), aspartamo (E951), aroma de menta e hidrogenocarbonato de sodio.
Imodium Rapid comprimidos orodispersivel 2 mg	Gelatina, manitol (E421), aspartamo (E951), aroma de menta, bicarbonato de sodio, agua purificada.
Imodium Comprimat Orodispersabil 2 mg	Gelatina, manitol, aspartamo (E 951), aroma de menta, hidrógeno de sodio carbonatado.
Imodium Munsönderfallande Tablett 2 mg	Gelatina, manitol (E421), aspartamo (E951), sabor (menta), bicarbonato de sodio.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. CBD-LH: Desde etapa de preformulación hasta el escalado industrial

Preformulación

Del análisis del mercado de CBD-LH, ver Figura IV.1 y Tabla IV.1, se encontró la loperamida en forma farmacéutica CBD se comercializa en trece países, (75-76).

De acuerdo a lo encontrado, el 84,62% de los productos son de la empresa multinacional estadounidense Johnson & Johnson gracias a sus filiales (77), el resto de entidades: Laboratorios Salvat, Eurim-Pharm Arzneimittel GMBH, the Boots Company PLC y Kwng Dong Pharm, abarcan el 15,4% de la totalidad de zona geográfica (75-77), como queda recogido en la Figura IV.2.

Dada la representatividad en el mercado de la loperamida de la entidad líder (78-83), se decidió estudiar detenidamente los excipientes declarados en sus envases (Tabla IV.2).

La gelatina puede emplearse como aglutinante en comprimidos (84-85) y en el caso de CBD junto con el manitol son responsables de generar una matriz altamente porosa (86), al igual que el bicarbonato de sodio (87), que facilita la disgregación de este

en la cavidad bucal. El manitol podría proporcionar, además, una cristalinidad, aspecto, dureza y adecuadas características organolépticas junto con el aspartamo y el aroma de menta. El bicarbonato de sodio, es un compuesto sólido de color blanquecino y cristalino soluble en agua que actúa a modo de disgregante al generar dióxido de carbono en contacto con ésta provocando efervescencia. El empleo de los excipientes analizados se tuvo en cuenta a la hora de la selección en el desarrollo de CBD-LH. En el caso del mercado español, únicamente hay un medicamento: «Salvacolina Flas 2 mg comprimidos bucodispersables», autorizado desde el 11 de septiembre de 2017, alcanza su comercialización durante el desarrollo del presente trabajo científico (76). Las muestras empleadas como referencia se adquirieron en Oficina de Farmacia, y se compararon sus excipientes con los del comprimido de loperamida hidrocloreto del Petitorio de Farmacia Militar (comprimido loperamida DEF) (Tabla IV.3).

En una primera apreciación la diferencia fundamental en ingredientes se encuentra los modificadores de las propiedades organolépticas. Dentro de estos ingredientes, el manitol se comporta adicionalmente como un agente diluyente ideal para compresión directa.

Tabla 4.3. Comparativa excipientes comprimidos bucodispersables loperamida hidrocloreto y comprimido loperamida DEF

NOMBRE	Lab. titular	API	EXC 1	EXC 2	EXC 3	EXC 4	EXC 5	EXC 6	EXC 7
Loperamida def. 2mg/20 comprimidos	CEMILFARDEF	LHCI	Estearato magnésico	Celulosa microcristalina	Fosfato cálcico dibásico dihidrato	Talco	-	-	-
Salvacolina Flas 2mg comprimidos bucodispersable	LABORATORIOS SALVAT, S.A.	LHCI	Estearato magnésico (E-572)	Celulosa microcristalina (E-460 i)	Manitol (E-421)	Cros-carmelosa sódica	Aspartamo (E-951)	Aroma de anís	Aroma de manzana

LEYENDA: API = CTIAVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT; EXC = EXCIPIENTE; LHCI = LOPERAMIDA HIDROCLORURO

Tabla 4. 4. Formulaciones de CBD-LH durante la etapa de formulación

CBD-LH FORMULA	LOPERAMIDA	HFCD	ALMIDON DE MAIZ	TALCO	ESTEARATO MAGNÉSICO	HC	CS	SACARINA SÓDICA	MENTOL	EXTRACTO ANIS	HPMC	XILITOL	CROSPOLVIDONA	MANITOL	ALMIDON GLICOLATO SÓDICO TIPO A	MONOSÓDICO GLUTAMATO	OBJETIVO	FALLOS	FOTOGRAFÍAS
Nº1 150 mg	1.33 %	89.67 %	5.00 %	3.00 %	1.00 %	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	T	CAPPING + CHIPPING	
Nº2 150 mg	1.33 %	79.67 %	5.00 %	3.00 %	1.00 %	10.00 %	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	T	CAPPING	
Nº3 150 mg	1.33 %	89.67 %	-	3.00 %	1.00 %	-	5.00 %	-	-	-	-	-	-	-	-	-	T + AE	DISGREGACIÓN NÚCLEO CBD-LH	
Nº4 150 mg	1.33 %	86.67 %	-	3.00 %	1.00 %	-	5.00 %	1.00 %	1.00 %	1.00 %	-	-	-	-	-	-	T + P	CAPPING + P	
Nº5 150 mg	1.33 %	-	-	3.00 %	1.00 %	-	7.50 %	1.00 %	0.33 %	1.00 %	10.00 %	74.84 %	-	-	-	-	T + P	TEST FRIABILIDAD	
Nº6 150 mg	1.33 %	-	-	3.00 %	1.00 %	-	7.50 %	1.00 %	0.33 %	1.00 %	24.92 %	49.92 %	10.00 %	-	-	-	T	TEST FRIABILIDAD	
Nº7 150 mg	1.33 %	-	-	3.00 %	1.00 %	-	7.50 %	1.00 %	0.33 %	1.00 %	25.00 %	30.00 %	29.84 %	-	-	-	T	TEST DISGREGACIÓN	
Nº8 150 mg	1.33 %	-	-	3.00 %	1.00 %	-	15.00 %	1.00 %	0.33 %	1.00 %	25.00 %	22.50 %	29.84 %	-	-	-	T	TEST DISGREGACIÓN	
Nº9 150 mg	1.33 %	-	15.00 %	3.00 %	1.00 %	-	-	1.00 %	0.33 %	1.00 %	15.00 %	33.34 %	29.00 %	-	-	-	T	CAPPING + CHIPPING	
Nº10 150 mg	1.33 %	44.42 %	-	3.00 %	3.00 %	-	-	1.00 %	0.33 %	1.00 %	-	-	-	44.42 %	1.50 %	-	T	TEST DISGREGACIÓN	
Nº11 150 mg	1.33 %	46.17 %	-	-	1.00 %	-	-	1.00 %	0.33 %	1.00 %	-	-	-	46.17 %	3.00 %	-	% AGS TA	INTERFERENCIA LECTURA HPLC POR SACARINA SÓDICA	
Nº12 150 mg	1.33 %	45.17 %	-	-	1.00 %	-	-	1.00 %	0.33 %	1.00 %	-	-	-	45.17 %	5.00 %	-	% AGS TA	INTERFERENCIA LECTURA HPLC POR SACARINA SÓDICA	
Nº13 150 mg	1.33 %	45.17 %	-	-	1.00 %	-	-	-	0.33 %	1.00 %	-	-	-	45.17 %	5.00 %	1.00 %	T	CAPPING	
Nº14 150 mg	1.33 %	42.67 %	-	-	1.00 %	-	-	-	0.33 %	1.00 %	5.00 %	-	-	42.67 %	5.00 %	1.00 %	T	-	
Nº15 200mg	1.00 %	42.835 %	-	-	1.00 %	-	-	-	0.33 %	1.00 %	5.00 %	-	-	42.835 %	5.00 %	1.00 %	T	-	

AE= AHORRO ECONÓMICO; CBD-LH= COMPRIMIDO BUCODISPERSABLE LOPERAMIDA HIDROCLORURO;
CS= CROSCARMELOSA SÓDICA; HC= HIDROXIPROPIL CELULOSA; HFCD= HIDROGENOFOSFATO DE CALCIO DIHIDRATO
HPMC= HIPROMELOSA; P= PALATABILIDAD; T= TECNOLÓGICO; %AGSTA= %ALMIDÓN GLICOLATO SÓDICO TIPO A

Entre los ingredientes comunes están la celulosa microcristalina y el estearato magnésico. La primera ejerce una acción aglutinante y diluyente con propiedades lubricantes y disgregantes, por lo que es excipiente ideal, en formulaciones por compresión directa, aunque se debe tener en cuenta su higroscopicidad en la adecuada selección del resto de excipientes. Cabe señalar que tal excipiente puede generar un aspecto arenoso a nivel de cavidad bucal debido a la dificultad de que solubilice a 35°C, no obstante, desde un punto de vista militar, priman los costes

y rapidez en fabricación y no un aspecto publicitario como pueda ser el de una distinción de la competencia. En cuanto al estearato magnésico, es un agente lubricante ideal para un proceso de compresión directa. Para la formulación en desarrollo su incorporación contrarresta el carácter abrasivo del fosfato cálcico dibásico dihidrato, también ingrediente común que presenta buenas propiedades de compactación y de flujo, aparte de una fractura fácil, que le permite una adaptación a la escala de producción industrial, el objetivo deseado.

Tabla 4.5. Orden y tiempos mezclado «fórmula propuesta n° 5»

ORDEN MEZCLADO MATERIA PRIMA			TIEMPO
A	CROSCARMELOSA + LOPERAMIDA HIDROCLORURO		3 MINUTOS
B	ADITIVOS *		2 MINUTOS
* Orden aditivos: sacarina sódica, mentol, extracto anís			
C	A + B		3 MINUTOS
D	C + HIDROXIPROPIL METIL CELULOSA		5 MINUTOS
E	D + XILITOL		5 MINUTOS
F	TALCO + ESTEARATO MAGNÉSICO		2 MINUTOS
G	E + F		1 MINUTO

El talco, dadas sus propiedades antiaglomerantes y deslizantes constituye un gran candidato para este tipo de proceso productivo. Por su parte, la croscarmelosa presente en el comprimido comercial resulta un agente de utilidad en procesos por compresión directa siendo compatible con excipientes higroscópicos.

Formulación

Se desarrollaron, analizaron y estudiaron quince formulaciones de CBD-LH, para la consecución final de las fórmulas seleccionadas. En base a los resultados se decidió que el peso final del CBD-LH fuera de 150 mg. A partir de los resultados de la evaluación integral de la Fórmula 1, se preparó una mezcla para 100 comprimidos con el fin de determinar los problemas tecnológicos que pudiesen surgir, y ameritar modificaciones de ingredientes o de proceso productivo. El fenómeno relevante detectado fue el de capping y chipping, el cual puede ser evitado con la incorporación de hidroxipropilcelulosa, por lo cual se elaboró una mezcla añadiendo ésta al 10%, sobre la fórmula 1 y usando punzones ranurados. En este caso se volvió a presentar el fenómeno de

capping y adicionalmente una separación laminar superficial facilitada por la ranura del punzón. El resumen de cada una de las modificaciones realizadas y los resultados obtenidos se encuentran resumidos en la Tabla IV.4, en la que se puede observar que desde las formulaciones 4 en adelante se probaron diferentes proporciones de modificadores organolépticos, y se realizaron ensayos de palatabilidad, las cuales no se incluyeron desde el principio hasta no definir las proporciones de excipientes que daban los mejores resultados farmacotécnicos e incorporando modificaciones en proceso productivo según los resultados. Como ejemplo del orden y condiciones de mezclado en la Tabla IV.5. se presenta el usado para la «fórmula propuesta n° 5».

Escala piloto

Con los resultados prometedores cosechados desde el punto de vista farmacotécnico con la «fórmula propuesta n° 12», y en virtud de la interferencia en lectura por HPLC, se definió la «fórmula propuesta n° 13», sustituyendo la sacarina por el ciclamato mono sódico, usando esta modificación directamente para el primer escalado piloto. El proceso productivo para esta formulación es por

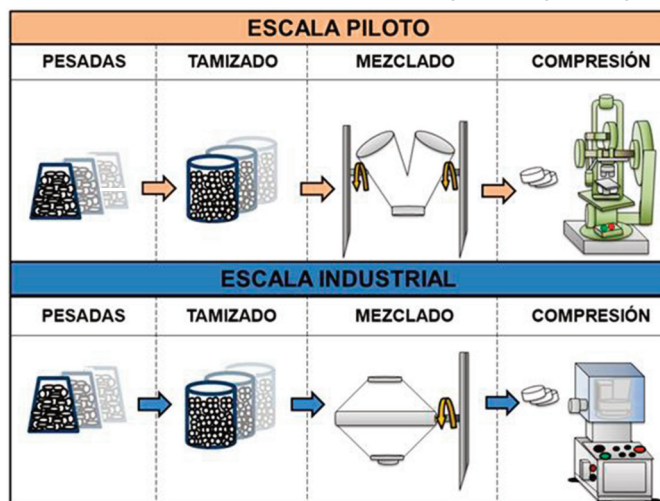


Figura IV.3. Proceso teórico y su comparativa de las etapas de compresión directa entre escala piloto e industrial

Tabla 4.6. Caracterización reológica «fórmula propuesta nº 13» (46-47, 49, 51, 89)

Materia prima	P (g)	Volumen ³		Densidad aparente (g/cm ³)		Volumen apelmazado		Densidad apelmazada		Índice de Carr	Índice de Hausner
		T	R	T	R	T	R	T	R	R	R
MANITOL	50.001	92-106	99	0,430 (46)	0.5051	62-66	64	0,734 (46)	0.7813	35.3513	1.5468
HIDROGENO FOSFATO DE CALCIO DIHIDRATO	50.006	56-70	63	0,78 (49)	0.7937	44-60	52	0,82 (49)	0.9616	17.4605	1.2115
ALMIDÓN GLICOLATO SÓDICO TIPO A	49.9024	60-66	63	GLY: 0,756 PRI: 0,810 TAB: 0,670 (47)	0.7921	ND	54	GLY: 0,945 PRI: 0,980 TAB: 0,830 (47)	0.9241	14.2842	1.1666
ESTEARATO MAGNÉSICO	50.017	202-204	203	0,159 (51)	0.2464	ND	144	0,286 (51)	0.3473	29.0527	1.4095
CICLAMATO MONOSÓDICO	32.5637	ND	68	0.6-0.7	0.4789	ND	50	ND	0.6513	26.4698	1.36
MENTOL	25.8579	60-74	67	ND	0.3864	ND	42	ND	0.6164	37.3134	1.5952
EXTRACTO DE ANÍS	50.001	114-118	116	ND	0.431	70-70	70	ND	0.7143	39.6612	1.6573
LOPERAMIDA HIDRO-CLORURO	50	120-190	195	ND	0.2546	ND	100	ND	0.5	49.08	1.9639

Gly: Glicol. R: Real. T: Teórica. ND: No disponible

compresión directa según el esquema presentado en la Figura IV.3. Figura IV.3. Proceso teórico y su comparativa de las etapas de compresión directa entre escala piloto e industrial.

La densidad se entiende como la relación existente entre la masa y el volumen que ocupa tal masa. No obstante, esta propiedad en los sólidos pulverulentos puede llegar a ser un parámetro variable puesto que se deben tener en cuenta factores como el tamaño de partícula, forma o capacidad de empaquetamiento. Una densidad constante puede indicar un comportamiento de flujo independiente al manejo (presencia en

tolva de alimentación, almacenamiento en bulk, etc.) de la materia prima previo o durante un proceso productivo y este comportamiento puede caracterizarse tanto por la DA como por la densidad apelmazada (DC) (88) y resulta de interés su conocimiento para controlar tales parámetros y disminuir con ello la variabilidad de un futuro proceso productivo de CBD-LH. Paralelamente, se estudió el flujo de la materia prima, se calcularon los índices estrechamente relacionados con las densidades aparente y apelmazada, como son el Índice de Carr y el de Hausner (89). Ver Tabla IV.6.

Tabla 4.7. Estudio ángulo de reposo y fluidez materia prima «fórmula propuesta nº 13»

Materia prima	Θx (mm)	Θy (mm)	Θprom (mm)	Radio prom. (mm)	Radio real (mm)	H (mm)	tan ángulo	Ángulo	Fluidez (20 g)
MANITOL	85	85	85	42.5	38	10	0.267	14.9	3''
HIDROGENO FOSFATO DE CALCIO DIHIDRATO	78	84	81	40.5	36	5	0.141	8	1''
ALMIDÓN GLICOLATO SÓDICO TIPO A	105	110	107.5	53.75	49	3	0.062	3.5	1''
ESTEARATO MAGNÉSICO	no	no	no	no	no	no	no	no	No fluye
CICLAMATO MONOSÓDICO	117	110	113.5	56.75	52	5	0.097	5.5	4''
MENTOL	No	No	No	No	No	No	No	No	No fluye
LOPERAMIDA HIDRO-CLORURO	No	No	No	No	No	No	No	No	No fluye

Tabla 4.8. Orden, tiempo y velocidad de mezclado «fórmula propuesta nº 13»

ORDEN MEZCLADO MATERIA PRIMA			TIEMPO	VELOCIDAD
A	ALMIDÓN GLICOLATO SÓDICO TIPO A		5 MINUTOS	30 RPM
	LOPERAMIDA HIDROCLORURO			
	CICLAMATO MONOSÓDICO			
	EXTRACTO ANIS			
	MENTOL			
B	A +	HIDROGENO FOSFATO DE CALCIO DIHIDRATO	5 MINUTOS	30 RPM
C	B +	MANITOL	5 MINUTOS	30 RPM
D	C +	ESTEARATO MAGNÉSICO	3 MINUTOS	30 RPM

En la loperamida hidroclicloruro, mentol y estearato magnésico presentaron una ausencia de fluidez siendo el resto, en orden decreciente ciclamato monosódico, manitol, hidrógeno fosfato de calcio dihidrato y almidón glicolato sódico tipo A.

Se reservó el extracto de anís para el escalado Industrial. Se obtuvo un mayor ángulo de reposo con manitol, seguido de hidrógeno fosfato de calcio dihidrato, ciclamato monosódico y almidón glicolato sódico tipo A. Tabla IV.7.

Para la etapa de mezclado se empleó la teoría de adiciones sucesivas usando de referencia el principio activo loperamida hidroclicloruro. Tabla IV.8.

En la fase de mezclado se empleó un mezclador en uve P Prat tipo B nº 41412 (Barcelona, España), es decir, un mezclador distinto al que se iba a emplear en la fase industrial (mezclador bicónico), no obstante al presentar una misma rotación en su eje (Figura IV.4) los atributos críticos de la mezcla (fluidez, ángulo de reposo, distribución y tamaño de partícula), sus propiedades físicas, biológicas y microbiológicas no deberían verse afectadas, tal como quedó evidenciado en la etapa del propio escalado industrial.

Con el fin de justificar la homogeneidad de la mezcla se tomaron muestras en una serie de zonas representativas en el



Figura 4.4. Puntos de muestreo mezcla «fórmula propuesta nº 13» (A), mezcla final en equipo mezclador (B) y detalle (C)

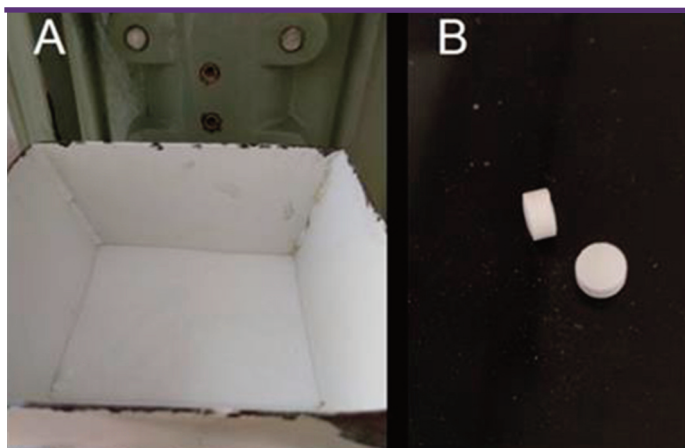


Figura 4.5. Detalle tolva de alimentación mezcla (A) y CBD-LH «fórmula propuesta nº 13» sin defectos tecnológicos (B)



Figura IV.6. Comprimidos bucodispersables loperamida hidroclicloruro de «mezcla 1»

Tabla 4.9. Pesadas materia prima CBD-LH «fórmula propuesta nº 14»

Peso (g)		
MATERIA PRIMA	Cantidad teórica	Cantidad real CBD-LH
MANITOL	8533.33	8533
HIDROGENO FOSFATO DE CALCIO DIHIDRATO	8533.33	8533.3
ALMIDÓN GLICOLATO SÓDICO TIPO A	1000	1000.1
ESTEARATO MAGNÉSICO	200	200.3
CICLAMATO MONOSÓDICO	200	200.1
MENTOL	66.67	66.7
EXTRACTO DE ANÍS	200	200
LOPERAMIDA HIDROCLORURO	266.67	266.7

propio mezclador en uve (Figura IV.5, A), para su análisis de acuerdo con el método HPLC establecido. La mezcla presentó un aspecto homogéneo tanto en el tamaño de partícula como en su color blanquecino. Por otro lado, no se adhirió a las paredes del equipo una vez finalizada la etapa de mezclado (Figura IV.5, B) siendo un indicativo a priori de buena fluidez. En esta línea se estudiaron su DA, DC, IC e IH. Para ello se pesaron 50,0241 g de la mezcla y se obtuvo un volumen en la probeta de 70 mL, DA 0,71469 g/cm³, DC tras 1250 caídas (volumen 56 mL) 0,89329 g/cm³. El IC calculado 19,99 mientras que el IH 1,25.

Durante la etapa de compresión se produjo el fenómeno de «capping» en algunos de los comprimidos. En base a los resultados se decidió la adición de un 5% de hidroxipropilmetil celulosa, un excipiente que se empleó en las «fórmulas propuestas» nº 4 a la nº 9 en unas cantidades muy superiores a la planteada para la nueva fórmula propuesta. Para ello se llevó a cabo una nueva mezcla partiendo de un 95,00% de la mezcla de la «fórmula propuesta nº 13» + 5,00% de hidroxipropilmetil celulosa + 10,00% g loperamida hidrocloreuro siendo la cantidad de API a pesar de 0,13 g. a mezcla generada («mezcla 1») se llevó a cabo con 95,000 g de mezcla «fórmula propuesta nº 13», con 5,0020 g de hidroxipropilmetil celulosa y con 1,3250 g de loperamida hidrocloreuro. Así mismo, se determinó su DA, DC, IC e IH. Para ello se pesaron 50,0623 g de la «mezcla 1» y se obtuvo un volumen en

Tabla 4.11. Distribución tamaño partícula mezcla escala industrial

	Tamiz	Peso (g)	%
1	0.8	2.95	7.85
2	0.6	7.47	19.88
3	0.3	13.87	36.92
4	finos	13.28	35.35
TOTAL		37.57	100

la probeta de 70 mL, DA 0,71517 g/cm³, DC tras 1250 caídas (volumen 56 mL) 0,89397 g/cm³. El IC calculado fue de 20,00 mientras que el IH de 1,25. Valores todos ellos bastante similares a la mezcla de la «fórmula propuesta nº 13». Sin embargo, el proceso de compresión con la mezcla generada, «mezcla 1», aconteció sin ningún defecto tecnológico en los CBD-LH, tal como queda evidenciado en la Figura IV.6.

Con los nuevos datos cosechados se abrió un camino prometedor a la futura «fórmula propuesta nº 14» que se elaboró en el escalado industrial, con la incorporación del aglutinante hidroxipropilmetil celulosa al 5,00% y restando 2,50% a cada excipiente mayoritario de la fórmula propuesta anterior (manitol e hidrogenofosfato de calcio dihidrato), y además, teniendo en cuenta la disposición de un punzón de 8,00 mm en el escalado industrial, que iban a generar un CBD-LH de mayor diámetro y menor altura con el empleo de una máquina de comprimir rotatoria y, probablemente, se obtuvieran mejores resultados desde un punto de vista farmacotécnico.

Escala Industrial

En la Tabla IV.9 se presentan los ingredientes constitutivos de la «fórmula propuesta nº 14» para una mezcla de 20 kg y los resultados del cálculo del ángulo de reposo de la mezcla obtenida se muestran en la Tabla IV.10.

Posteriormente, se tamizó una muestra de mezcla para estudiar la distribución de tamaño de partícula y argumentar con ello su grado de impacto, en los atributos de la calidad de los CBD-LH de la siguiente fase productiva, la compresión (Tabla IV.11).

La etapa de mezclado se realizó con el mismo planteamiento que en la escala piloto introduciendo los ingredientes manualmente, obteniendo los resultados esperados en un mezclador biconico Glatt Labortechnik y la fase de compresión se efectuó en la

Tabla 4.10. Ángulo reposo mezcla escala industrial

θx (mm)	θy (mm)	θProm. (mm)	Radio prom (mm)	Radio real (mm)	H (mm)	tan ángulo	Ángulo
55	57	56	28	23	18	0.783	38
54	54	54	27	22	18	0.818	39.3
55	56	55.5	27.75	23	18	0.791	38.4
Promedio ángulo de reposo							38.36

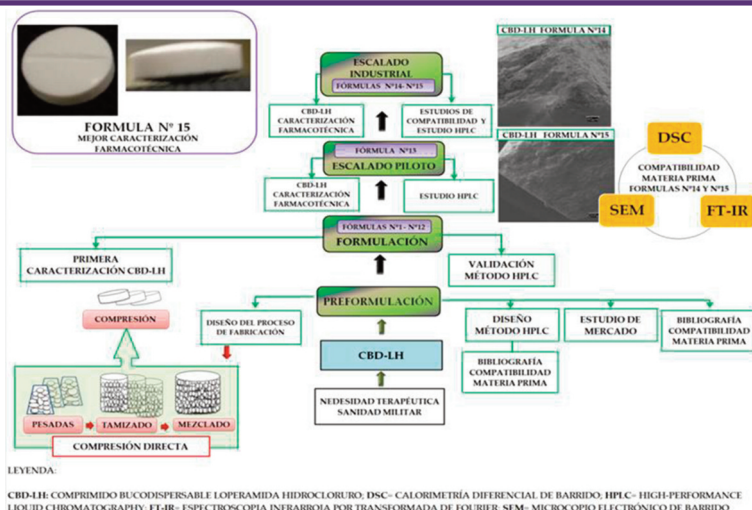


Figura 4.7. Resumen gráfico resultados y discusión

máquina de comprimir rotatoria Kilian RTS 21 con punzones ranurados de 8 mm en las siguientes condiciones: se aplicó una profundidad de 3,5 mm y una presión de 1,8 kN, con una velocidad de 35.000 unidades/ hora.

Una vez obtenidos CBD-LH de 150 mg teóricos (1,33% teórico de principio activo) por unidad tras ajuste inicial del equipo se modificaron las condiciones de compresión con el objetivo de generar CBD-LH de 200 mg. En las nuevas condiciones las únicas modificaciones fueron la aplicación de una profundidad de 5,5 mm y una presión de 2,2 kN siendo el resto de los parámetros idénticos a las condiciones de partida.

Estos nuevos cambios se tradujeron en la fabricación de CBD-LH basados en una nueva formulación, la «fórmula propuesta n° 15», prácticamente igual a la anterior salvo el incremento de los 50 mg teóricos del peso final del CBD-LH, lo que se traduce en que el principio activo supondría un 1,00% de la fórmula y los 0,33% restantes se añadirían en los excipientes mayoritarios, es decir, el manitol y el hidrogenofosfato de calcio dihidrato (ambos tendrían un incremento del 0,165% respectivamente con respecto a la anterior formulación).

Fueron necesarios no sólo la caracterización farmacotécnica del producto terminado de las «fórmulas propuestas n° 14 y n° 15», y del medicamento mencionado, sino de una serie de estudios de caracterización y cuantificación, además de la necesidad de desarrollar y validar métodos analíticos por HPLC para los medicamentos estudiados y paralelamente para comprimidos de azitromicina DEF. Ver Figura IV.7.

Todo ello, permitió proporcionar una base científica basada en la filosofía «Quality by design» (QbD) que incluye la identificación del perfil de calidad del producto objetivo (QTPP por sus siglas en inglés «quality target product profile»), que consta de atributos críticos de calidad (CQA, por sus siglas en inglés «critical quality attributes»), atributos de críticos de la materia prima (CMA, por sus siglas en inglés «critical material attributes») y parámetros críticos del proceso (CPP, por sus siglas en inglés «critical process parameters») mediante evaluación de riesgos para la calidad de acuerdo a la Figura IV.8.

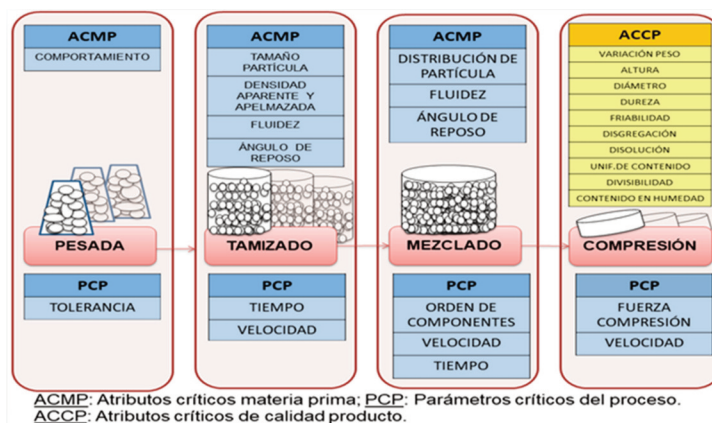


Figura 4.8. Aspectos del proceso productivo CBD-LH por compresión directa

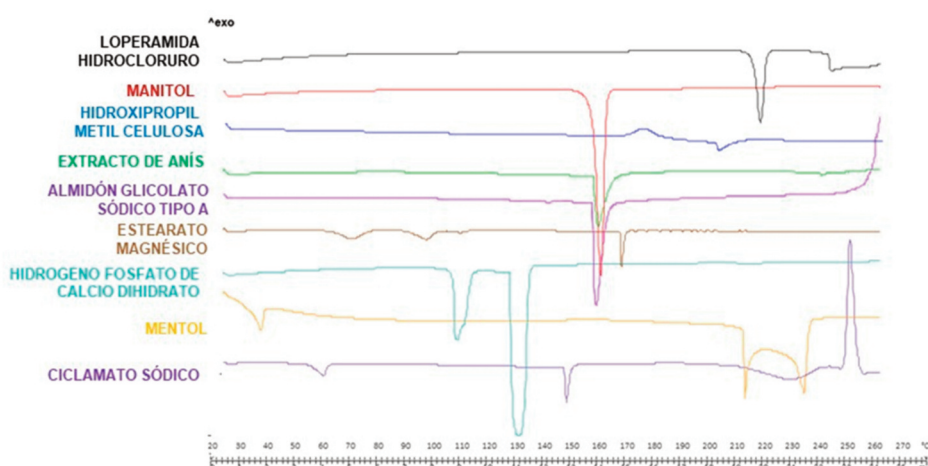


Figura 4.9. DSC de loperamida hidrocloreuro y los excipientes manitol, hidroxipropilmetilcelulosa, extracto anís, almidón glicolato sódico tipo A, estearato magnésico, hidrógeno fosfato de calcio dihidrato, mentol y ciclamato monosódico

4.2. MÉTODOS DE CARACTERIZACIÓN Y CUANTIFICACIÓN

4.2.1. Métodos de caracterización física de materias primas y producto terminado en comprimidos bucodispersables de loperamida hidrocloreuro

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

En la Figura IV.9 se presentan las curvas en DSC de loperamida hidrocloreuro polvo original y de cada uno de los excipientes que formaban parte en la composición del CBD-LH de las «fórmulas propuestas nº 14 y nº 15».

El principio activo puede cristalizar bajo tres formas cristalinas diferentes, una forma polimórfica anhidra I, que representa al polimorfo estable de cristales isométricos y a la forma metaestable (punto de fusión alrededor de 224°C), una forma polimórfica anhidra II (punto de fusión de aproximadamente 218°C) (90-92) y una forma tetrahidratada, de punto de fusión alrededor de 190°C (93-94). El DSC-termograma de la loperamida hidrocloreuro polvo original seleccionada exhibió un único pico endotérmico localizado a $T_{onset} = 229,48^\circ\text{C}$ ($\Delta H_f = 1480,48 \text{ J/g}$), que indica fusión siendo un evento típico de compuestos anhidros cristalinos, en este caso correspondiente a la forma polimórfica I, seguido de un proceso de descomposición endotérmico a temperaturas superiores a la fusión ($T_{onset} = 259,65^\circ\text{C}$). En todo el presente estudio se empleó el dato del «onset» en lugar de la temperatura de fusión o descomposición porque en ese caso la masa no influye.

El manitol presentó un amplio pico endotérmico correspondiente a la fusión a $T_{onset} = 165,81^\circ\text{C}$ y el área bajo pico revela una entalpía de fusión a $286,07 \text{ J/g}$. Es conocido que el manitol coexiste bajo tres modificaciones polimórficas diferentes: forma cristalina I que es termodinámicamente estable y que está monotrópicamente relacionada con la forma II, la forma III es la forma metaestable que revierte a los polimorfos I ó II durante el

calentamiento (puntos de fusión $166,5^\circ\text{C}$, 166°C y 155°C , respectivamente). Se empleó la forma II en esta investigación ($T_{onset} = 165,81^\circ\text{C}$), asimismo la compactabilidad de este polimorfo es más alta en comparación con las otras dos formas cristalinas. Para caracterizar el comportamiento térmico y determinar la transición vítrea de la hidroxipropilmetilcelulosa, se utilizaron nuevas condiciones experimentales, se diseñó un ciclo de 0 a 200°C a una velocidad de calentamiento de 200°C/min , lo que permitió observar que la T_g de la hidroxipropilmetilcelulosa ocurrió a 178°C .

El DSC-extracto de anís y DSC-almidón glicolato sódico tipo A exhibieron un único evento endotérmico localizado a $166,29^\circ\text{C}$ y a $165,83^\circ\text{C}$, respectivamente. Por otro lado, el estearato magnésico presentó varios picos a $62,57^\circ\text{C}$ y $92,73^\circ\text{C}$ debido a la pérdida de agua superficial, y próximo a 112°C debido a la fusión del palmitato magnésico, ya que en su composición aparece ácido esteárico y ácido palmítico (frecuentemente se presenta esta impureza en los lotes comerciales de estearato magnésico), seguido de una degradación a 178°C . El hidrógeno fosfato de calcio dihidrato mostró dos eventos endotérmicos, uno alrededor de 110°C correspondiente al «onset» de la evaporación del agua de hidratación y otro alrededor de 135°C que se puede asociar con una transición de fase del cristal. Por su parte, en los estudios de Landin et al. (95) se afirma que la deshidratación tiene lugar en dos pasos y que se produce de acuerdo con el tamaño de partícula.

El mentol se presenta en dos formas L-mentol y dL-mentol, con diferente polimorfismo α , β , γ y δ para L-mentol y los polimorfos α , β , γ para dL-mentol. Las temperaturas de fusión son para el L-mentol, $42,45^\circ\text{C}$, $36,85^\circ\text{C}$, $35,55^\circ\text{C}$ y $35,15^\circ\text{C}$ y para el dL-mentol, 32°C , $27,55^\circ\text{C}$ y $22,75^\circ\text{C}$. Con respecto al DSC-mentol del presente estudio, dada la endoterma tan amplia que se obtuvo, fue necesario diseñar un nuevo ciclo de calor-frío, a elevadas velocidades de calentamiento y de enfriamiento (100°C/min). Tras el primer

ciclo de calentamiento, la muestra se enfrió a una gran velocidad lo que hizo que no se pudiera cristalizar por completo hasta una temperatura de -60°C . En el segundo ciclo de calentamiento se observó una transición vítrea a aproximadamente -27°C seguida de una fusión que comienza alrededor de los 30°C .

En último lugar, con respecto al ciclamato monosódico, en la bibliografía consultada (96), se describen dos formas pseudopolimórficas, como ciclamato de sodio dihidratado y ciclamato de sodio anhidro. En el termograma apareció una señal endotérmica a $154,8^{\circ}\text{C}$, con un hombro a 55°C , referente al proceso de deshidratación, por tanto, en este estudio se empleó la forma hidratada. La deshidratación del ciclamato sódico es un proceso que transcurre en múltiples pasos de forma espontánea a temperatura ambiente seguido de un proceso de descomposición alrededor de $190-200^{\circ}\text{C}$ debido a un proceso de dimerización que conduce a la formación de N,N'-díciclohexilsulfamida y de sulfato de sodio. Las interacciones entre las mezclas en estos estudios calorimétricos se deducen por la aparición o desaparición de picos, saltos de picos especialmente en el asociado a la fusión y/o variaciones en los valores de entalpía (éstas pueden ser mayores o menores), indistintamente, pueden producirse cambios en la forma del pico (97), aunque hay que tener presente que algunas ampliaciones de

pico se deben a un descenso de la pureza o de la cristalinidad de cada componente en la mezcla.

En la Figura IV.10, se describen los resultados de las mezclas binarias (1:1) del principio activo con cada uno de los excipientes utilizados. Las curvas exhibieron un comportamiento característico para cada compuesto.

En el caso de la mezcla física de loperamida HCl con manitol (Figura IV.10, A) y la mezcla física con estearato magnésico (Figura IV.10, B), se observó un salto a temperaturas inferiores del evento endotérmico correspondiente a la fusión del principio activo, desde $229,48^{\circ}\text{C}$ a $185,73^{\circ}\text{C}$ y $198,75^{\circ}\text{C}$, respectivamente; estos saltos han sido descritos para otros fármacos como la nateglinida o el ibuprofeno con polivinil pirrolidona (PVP) y se pueden atribuir a alguna interacción sólido-sólido o a una reducción de la pureza individual pero no significa necesariamente una incompatibilidad.

Por otro lado, en las Figuras IV.10, F y G se presentan los resultados correspondientes a la mezcla física con ciclamato sódico y el hidrogeno fosfato de calcio dihidrato y se observó un cambio en el evento de fusión correspondiente al principio activo, mucho más notable en el caso del ciclamato sódico, para el hidrogeno fosfato de calcio dihidrato se produjo un salto a temperaturas ligeramente inferiores del evento endotérmico, pero a diferencia de

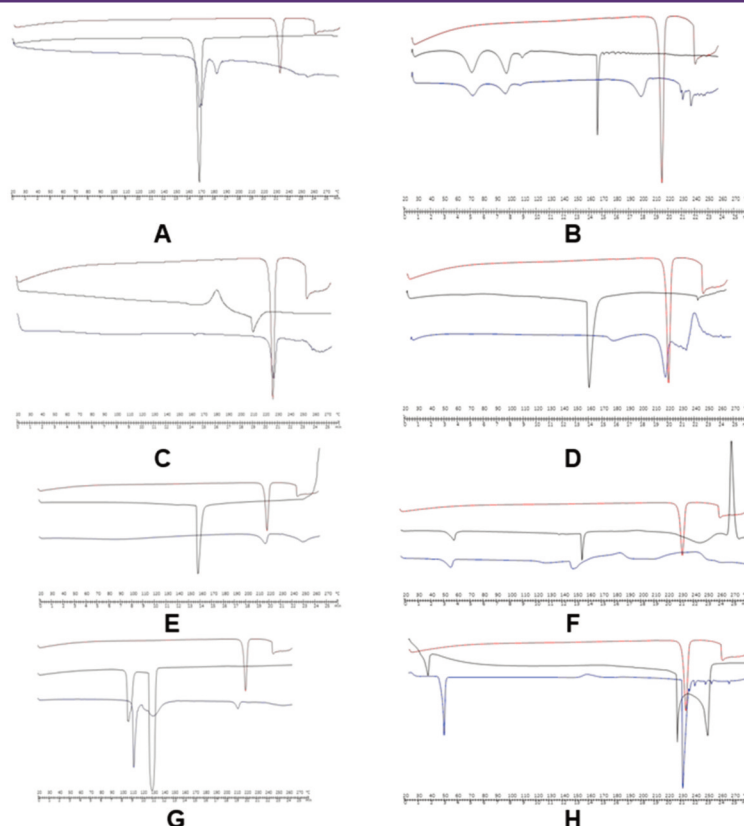


Figura 4.10. DSC de API, manitol y mezcla física (A); DSC de API, estearato magnésico y mezcla física (B); DSC de API, hidroxipropil metil celulosa y mezcla física (C); DSC de API, anís y mezcla física (D); DSC de API, Almidón glicolato sódico tipo A y mezcla física (E); DSC de API, ciclamato sódico y mezcla física (F); DSC de API, hidrogeno fosfato de calcio dihidrato y mezcla física (G); DSC de API, mentol y mezcla física (H)

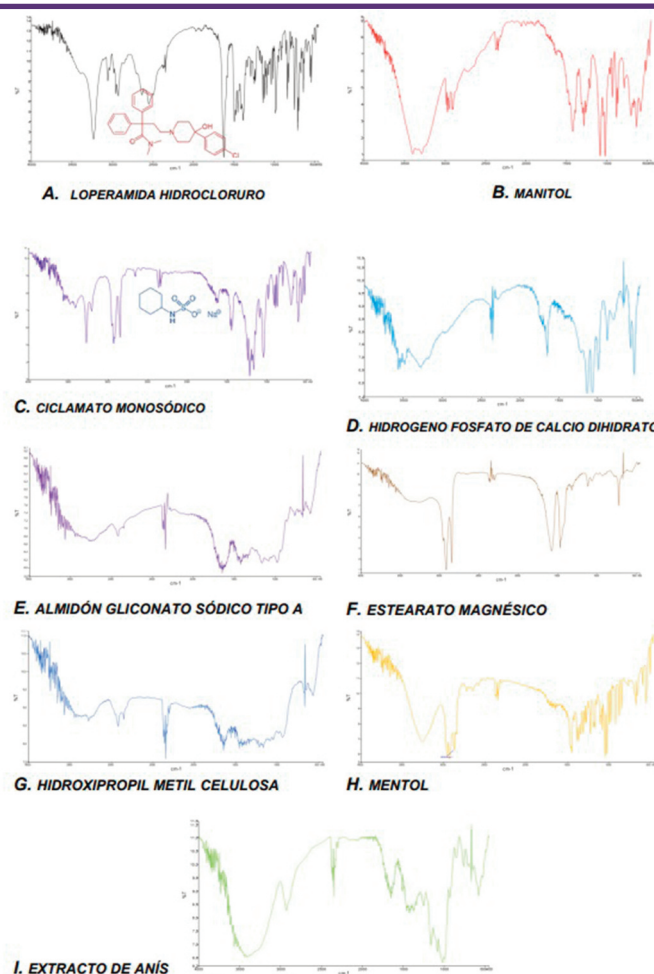


Figura 4.11. IR de loperamida hidrocloreuro y los excipientes seleccionados en KBr en la composición del comprimido bucodispersable diseñado «fórmulas propuestas nº 14 y nº 15»

los excipientes manitol y estearato magnésico, el pico presentó una menor área de fusión, lo que claramente indica que el agua de cristalización del hidrógeno fosfato de calcio disuelve parcialmente al fármaco y el entorno básico resultante podría contribuir a ello. Esto se verificó mediante un nuevo estudio con un segundo calentamiento y éste mostró un amplio pico de fusión correspondiente al fármaco cambiando a una temperatura más baja con un ligero cambio de entalpía asociado. Son muchos los principios activos que son incompatibles con este excipiente como, por ejemplo, la famotidina (100), quinapril (101) o metronidazol (102).

Finalmente, en la Figura IV.10, H se presentan los resultados correspondientes a la mezcla física con mentol, donde la ligera reducción de la temperatura de fusión del fármaco puede representar una interacción física entre ambos elementos sin indicar una incompatibilidad, porque el valor medio de entalpía para la mezcla es estadísticamente igual al encontrado para la loperamida HCl sola. Cambios más significativos en los valores de entalpía indicarían una posible incompatibilidad química entre ellos, lo que podría conducir a la pérdida parcial o total de la actividad farmacológica del futuro medicamento.

Figura IV.10. DSC de API, manitol y mezcla física (A); DSC de API, estearato magnésico y mezcla física (B); DSC de API, hidroxipropil metil celulosa y mezcla física (C); DSC de API, anís y mezcla física (D); DSC de API, Almidón glicolato sódico tipo A y mezcla física (E); DSC de API, ciclamato sódico y mezcla física (F); DSC de API, hidrogeno fosfato de calcio dihidrato y mezcla física (G); DSC de API, mentol y mezcla física (H).

Espectrofotometría infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR)

La utilización de los métodos espectroscópicos como FT-IR en los estudios de preformulación ha contribuido significativamente a una caracterización exacta de posibles interacciones físicas o químicas entre fármaco-excipiente y a ayudar en la selección racionalizada de los excipientes más apropiados en el diseño de las formas de dosificación (103, 104). Se examinaron en el rango de barrido de 500 a 4000 cm^{-1} obtenidos con un Espectrómetro Fourier Spectrum 2000 Perkin Elmer® System 20.000 FT-IR y una resolución de 1 cm^{-1} .

En la Figura IV.11 se presentan los infrarrojos obtenidos para la materia prima correspondiente a las «fórmulas propuestas» n° 14 y n° 15. El espectro IR de la loperamida HCl (Figura IV.11, A) reveló picos de absorción característicos similares a los publicados con anterioridad (105), asegurando la presencia de determinados grupos funcionales.

Se obtuvo un pico muy amplio alrededor de 3200 cm^{-1} , lo que indica la presencia de un estiramiento de protones intercambiables (-OH). Alrededor de 2900 cm^{-1} aparecieron nuevos picos que indican la presencia de carbonos saturados confirmando la presencia del grupo -CH. Por debajo de 2000 cm^{-1} , que es la región de la huella digital, se observaron muchos picos característicos de distintos grupos funcionales de la molécula, como son los grupos -CO (1475 cm^{-1}), -CH₃ (1386 cm^{-1}), -R-Cl (1037 cm^{-1}), y un área característica situada entre $770\text{--}735\text{ cm}^{-1}$ para los hidrocarburos aromáticos.

En las Figuras IV.11, B-I se detallan los infrarrojos de los excipientes seleccionados en las formulaciones mencionadas de los

CBD-LH. Tras realizar una comparativa precisa de los infrarrojos de las mezclas físicas principio activo + excipientes y los obtenidos para las materias primas individuales se evidenció que los infrarrojos de manitol, ciclamato sódico e hidrogeno fosfato de calcio mostraron las mayores diferencias con una clara ampliación de la región más alta, posiblemente debida a una superposición fármaco-excipiente (106-107).

Figura IV.11. IR de loperamida hidrocloreuro y los excipientes seleccionados en KBr en la composición del comprimido bucodispersable diseñado «fórmulas propuestas n° 14 y n° 15»

Microscopía electrónica de barrido (SEM).

La combinación de estudios SEM con otras técnicas térmicas y espectroscópicas, como, por ejemplo, las ya expuestas en torno a DSC o FT-IR proporciona interesantes oportunidades para la caracterización de incompatibilidades entre materias primas (103). Por ello, con el fin de asegurar que las partículas mantuvieran las características físicas deseadas durante la fase de compresión directa de acuerdo al diseño de fabricación, se realizó una prueba SEM. Esta técnica también facilitó

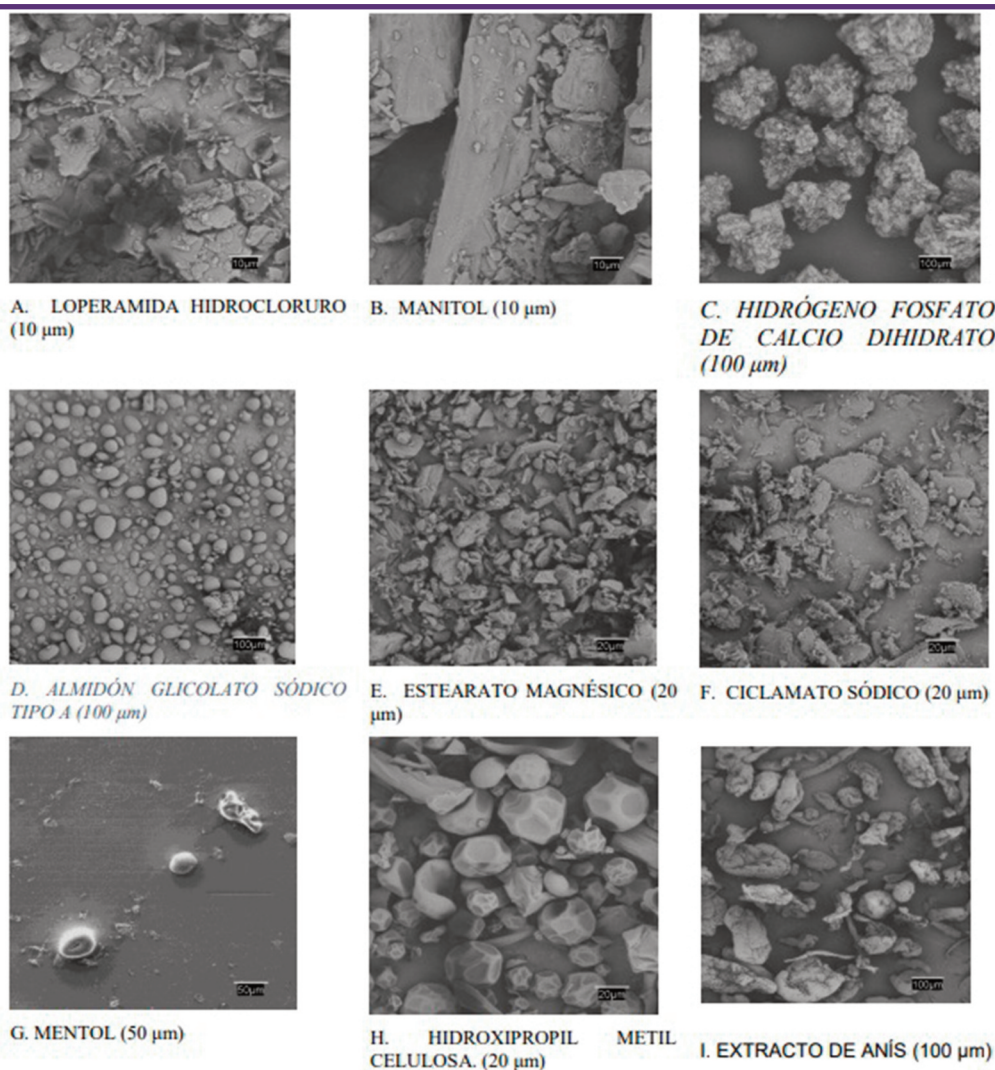


Figura 4.11. SEM de loperamida hidrocloreuro y los excipientes seleccionados en la composición del CBD-LH para las «fórmulas propuestas n° 14 y n° 15»

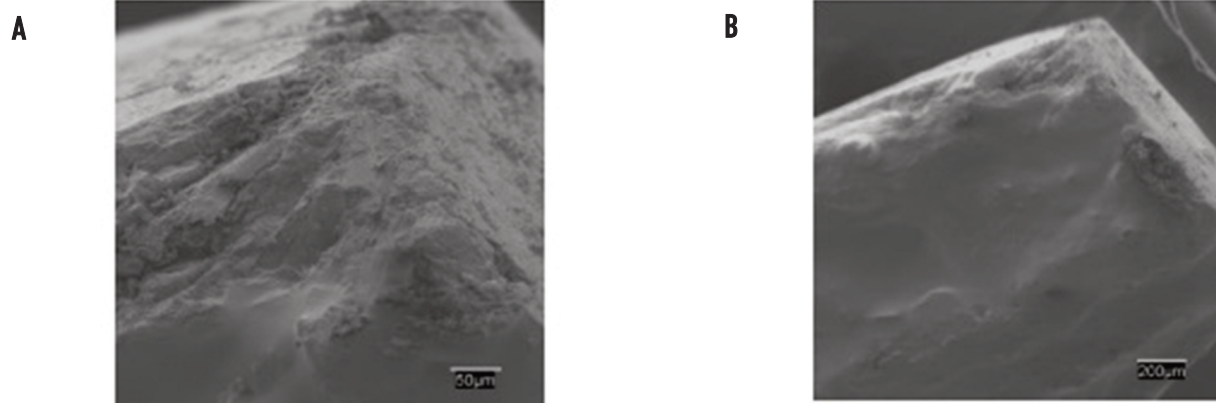


Figura 4.13. Corte transversal de CBD-LH «fórmula propuesta nº14» a 50 μm (A) y 200 μm (B) de resolución respectivamente

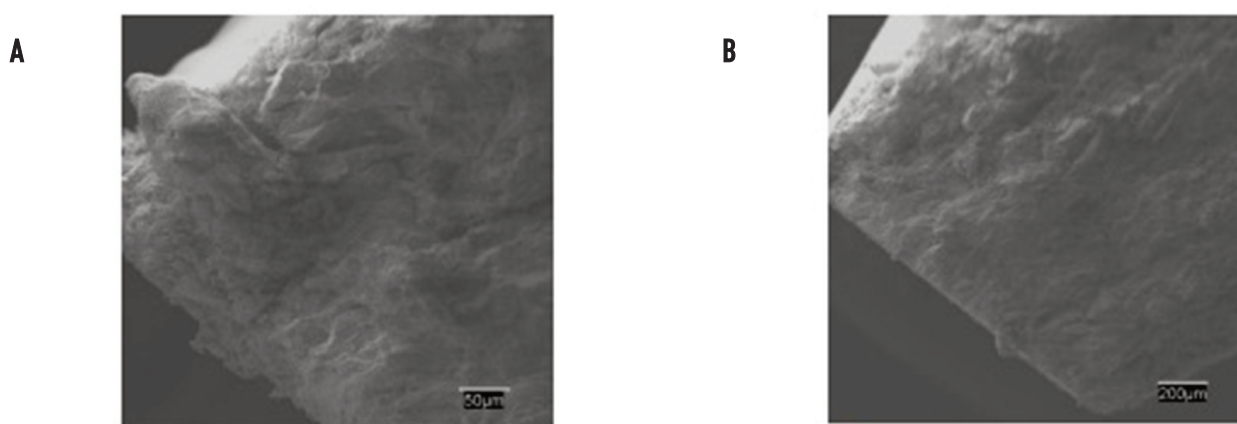


Figura 4.13. Corte transversal de CBD-LH «fórmula propuesta nº14» a 50 μm (A) y 200 μm (B) de resolución respectivamente

una evaluación cualitativa de tamaño, forma, morfología, porosidad, distribución de tamaño, forma cristalina y consistencia (108) de tal manera que la información proporcionada por SEM pudiera proporcionar una orientación para asegurar el la QTPP definida para el CBD-LH y con ello afianzar los CQA, CMA y CPP. En la Figura IV.12 se muestran las microfotografías obtenidas de loperamida hidrocloreuro y los excipientes seleccionados de las «fórmulas propuestas nº 14 y nº 15». La técnica esencialmente consiste en hacer incidir en la muestra un haz de electrones. Este bombardeo de electrones provoca la aparición de diferentes señales que, captadas con detectores adecuados, nos proporcionan información acerca de la naturaleza de la muestra.

En este análisis se ha empleado una señal de electrones secundarios (SE) que proporcionó una imagen de la morfología superficial de la muestra y una señal de retrodispersados (BSE) que dio una imagen cualitativa de zonas con distinto número atómico medio. En la Figura IV.11, A se observaron los cristales irregulares del fármaco con superficies regulares planas y los bordes agudos (109). El manitol (Figura IV.11, B) apareció como agujas ortorrómbicas características cuando se cristaliza a partir de alcohol y el excipiente

hidrógeno fosfato de calcio dihidrato apareció como un polvo blanco en forma de cristales triclinicos (Figura IV.11, C).

El almidón glicolato sódico tipo A en la Figura IV.11D se observa como un polvo en forma de gránulos irregulares, de tamaño 30–100 μm . El estearato magnésico y ciclamato sódico son polvos muy finos, blancos y con bordes muy irregulares (Figuras IV.11, E y F). El mentol es cristalino acicular o hexagonales, en el que resultó de difícil observación debido a una posible sublimación durante el período de observación en el microscopio (Figura IV.11, G).

Sin embargo, en la Figura IV.11, H mostró la forma redonda y la superficie lisa y homogénea de la hidroxipropilmetil celulosa, sin duda esto podría permitir una excelente dispersión e influiría como modificador de la liberación del fármaco. Finalmente, el extracto de anís (Figura IV.11, I) se reveló como un polvo muy heterogéneo de formas suaves y con tamaños muy diferentes. También se realizaron estudios microscópicos con las mezclas físicas fármaco- excipiente, pero no proporcionaron ningún dato revelador.

En las Figura IV.12 y IV.13, se exponen los resultados de las microfotografías obtenidas con el corte transversal del CBD-LH de 150 mg, y del CBD-LH de 200 mg, empleando dos aumentos 50 μm y 200 μm que proporcionaron datos complementarios reveladores.

Tabla 4.12. Angulo reposo mezcla escala industrial

Columna fase móvil	ACE Excel 5 C18 150 × 4,6; 5 mm
Fase móvil	50% K ₂ HPO ₄ ácido acético 1%: 50% acetonitrilo
pH fase móvil	≈ 4,00
Flujo	1,2 mL/min
Temperatura	25 ± 5 °C
Presión	200 bar
Longitud de onda	224 nm
Volumen inyección	15 µL

En ambos casos, se observó una mezcla bien compactada en cuya superficie se apreciaron grandes partículas esféricas correspondientes al almidón glicolato sódico tipo A perfectamente disperso en el interior pese a que, en el caso del CBD-LH de la «fórmula propuesta nº 15» no se pudo llevar a cabo un proceso de tamización (99).

4.2.2. Desarrollo y validación. Método analítico por HPLC para CBD-LH

El desarrollo y validación del método analítico por HPLC para la determinación de loperamida API en CBD-LH fue necesario como acción soporte en las etapas de formulación, escalado piloto y escalado industrial, asentando también en esta última los controles en proceso de la etapa de mezclado y producto terminado. Posteriormente se llevó a cabo un análisis de las fórmulas seleccionadas tras 20,5 meses desde su fabricación, aplicando las condiciones de la Tabla IV.12. El tratamiento de las muestras se explica en la Figura IV.14 y posteriormente el desarrollo, validación del método, y los resultados obtenidos.

Preparación muestra API loperamida

Se tomaron 20 mg de API y se disolvieron en 100 mL de solución fase móvil previamente filtrada con filtro 0,45 µm (Figura IV.14, A). De la disolución generada se tomaron 10 mL y se enrasó

a 50 mL con fase móvil previamente filtrada (0,45 µm). Los viales se prepararon a partir de ésta con filtro 0,45 µm.

Preparación muestras a partir de producto terminado CBD-LH.

Sirviendo como guía la Figura IV.14, B, se tomó un CBD-LH, se trituró y se disolvió en 50 mL de fase móvil previamente filtrada (0,45 µm). De la disolución generada se prepararon los viales de muestra filtrando previamente el producto intermedio.

Preparación muestras a partir de producto intermedio mezcla.

Según lo especificado en la Figura IV.14, C, se tomaron 150 mg de mezcla (el equivalente en peso a un CBD-LH de la «fórmula propuesta nº 14») y se disolvió en 50 mL de fase móvil previamente filtrada con filtro 0,45 µm. De la disolución generada se prepararon los viales de muestra siendo el producto intermedio previamente filtrado con 0,45 µm.

Validación método analítico

La validación de un método analítico es el proceso por el cual mediante estudios de laboratorio se conocen las características de desempeño de un método (110), es decir, se trata de demostrar mediante pruebas documentadas que la aplicación de un método produce resultados aceptables dentro de unas especificaciones de calidad establecidas (111). Por ello, para la determinación de API loperamida en los CBD-LH se validó el método analítico de HPLC de acuerdo con la ICHQ2 (R1) (74, 112) y para considerar su validez se estudió (113-115):

- Especificidad/selectividad
- Linealidad
- Exactitud
- Precisión: (Repetibilidad, Reproducibilidad, Precisión intermedia)
- Límite de detección
- Límite de cuantificación
- Robustez

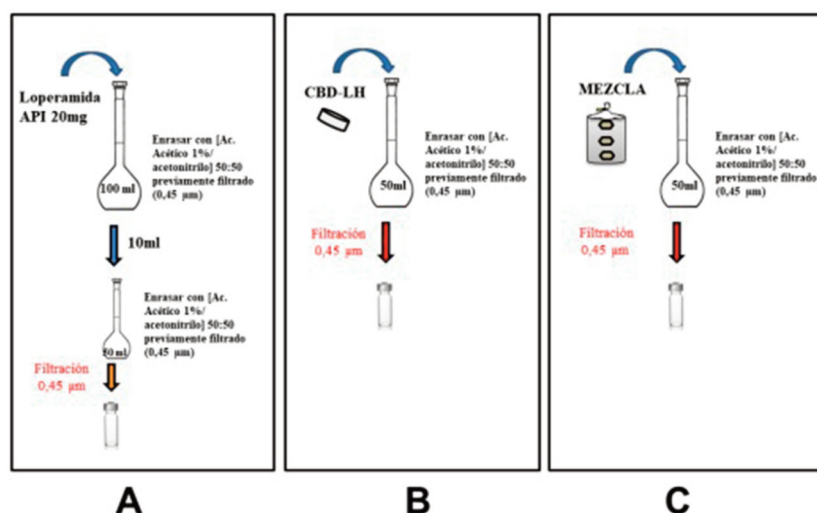


Figura 4.14. Preparación muestra a partir de loperamida API (A), a partir de CBD-LH (B) y a partir de mezcla de la «fórmula propuesta nº 14» y «fórmula propuesta nº 15» (C) empleadas en el método por HPLC

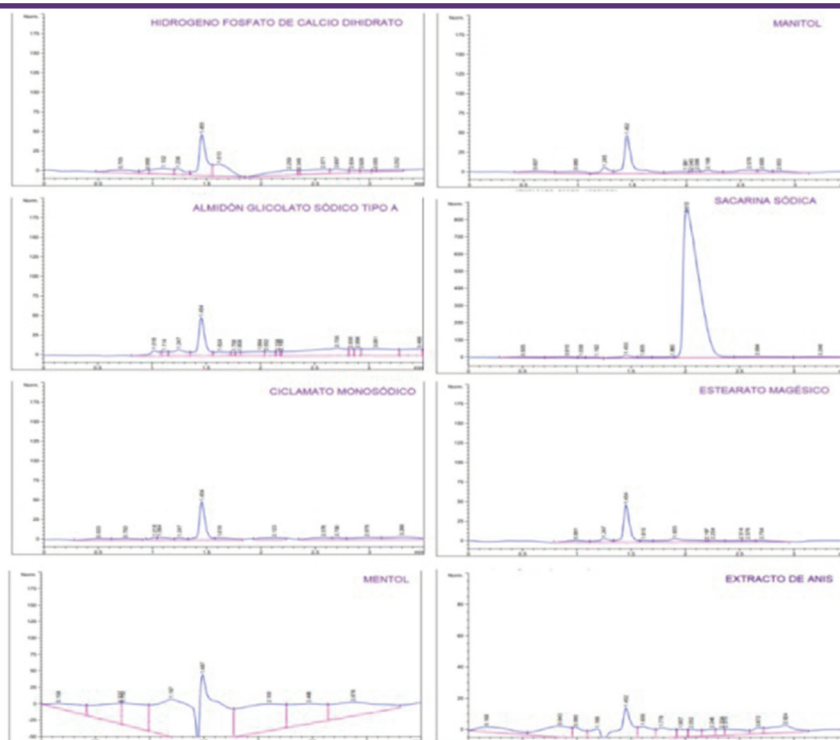


Figura 4.15. Gráficas obtenidas de los excipientes de la «fórmula propuesta n°11» y «fórmula propuesta n°12»

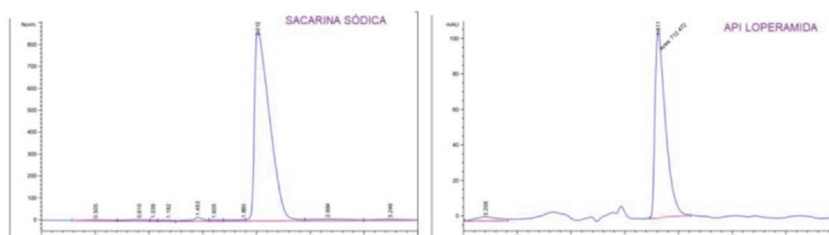


Figura 4.14. Preparación muestra a partir de loperamida API (A), a partir de CBD-LH (B) y a partir de mezcla de la «fórmula propuesta n° 14» y «fórmula propuesta n° 15» (C) empleadas en el método por HPLC

Método HPLC aplicado en etapa de formulación

Durante la etapa de formulación en la lectura de los excipientes presentes en la «fórmula propuesta n°11» y «fórmula propuesta n°12» se evidenció una notable distinción en tiempo de la lectura de sacarina sódica con respecto al resto de excipientes.

En las Figuras IV.15 y IV.16 se observa que se podría producir interferencias con la lectura del API loperamida. Este evento resultó significativo puesto que supuso un motivo de cambio que dio lugar a la siguiente fórmula y los problemas tecnológicos en la misma derivaron a las formulaciones finales n°14 y n°15 con la adición de hidroxipropilmetil celulosa.

Finalmente, durante la fase de formulación quedó establecida la validación del método HPLC para la determinación de API loperamida en los CBD-LH «fórmula propuesta n°13», «fórmula propuesta n°14» y «fórmula propuesta n°15», así como en las mezclas para evidenciar su homogeneidad como control en proceso.

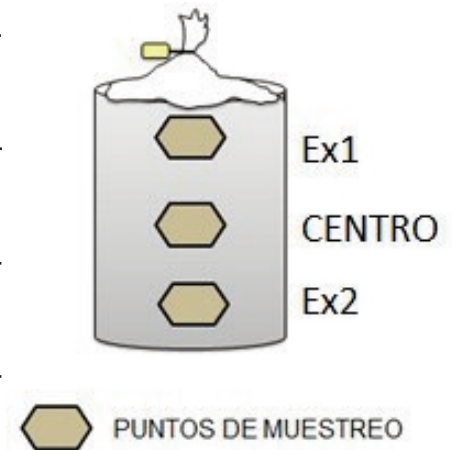
Método HPLC aplicado en etapa de escalado piloto y escalado industrial

En el escalado a modo de control en proceso, se determinó la cantidad de API de distintas alturas de la mezcla (superior, medio e inferior). En el escalado industrial de los CBD-LH de las «fórmulas propuestas» n°14 y n°15 se aplicó la correspondiente recta de calibrado calculada tal como se aprecia en la Tabla IV.13.

Posteriormente, se tomaron dos CBD-LH de la «fórmula propuesta n°15» siendo la primera muestra un CBD-LH de 201,9 mg la cual representaba (de acuerdo al mismo criterio que el establecido con la mezcla) 2,69 mg teóricos de API loperamida. Se obtuvieron 2,67 mg de API (1,32%). Por su parte, la segunda muestra del CBD-LH de la «fórmula propuesta n°15» partió de un peso de 200,8 mg la cual representaba 2,67 mg teóricos de API loperamida. Se obtuvieron 2,75 mg de API (1,37%). Además, de manera paralela, en el método validado de HPLC se analizaron CBD-LH comerciales de Salvacolina Flas 2 mg comprimidos bucodispersables aplicando de nuevo la recta de calibrado obtenida, con los resultados expuestos en la Tabla IV.14.

Tabla 4.13. Determinación cantidad API en mezcla y CBD-LH «fórmulas propuestas» nº14 y nº15

LOCALIZACIÓN/ MUESTRA	ÁREA	ÁREA MEDIA	μG/ML	MG API TOTALES	% API
Extremo 1	927.4				
Muestra 1 (201,4mg)	912.8 917	919.1	55.2	2.76	1.37
Extremo 1	915.3				
Muestra 2 (200,8mg)	917.3 920.1	917.6	55.1	2.75	1.37
Extremo 2	936.4				
Muestra 1 (200,6mg)	942.5 948.7	942.5	56.7	2.83	1.41
Extremo 2	922.1				
Muestra 2 (201,9mg)	915.1 926.5	921.2	55.3	2.77	1.37
Centro Muestra 1 (200,4mg)	927.1 931.1 926.1	928.1	55.7	2.79	1.39
Centro Muestra 2 (201,9mg)	925 922.6 916	921.2	55.3	2.77	1.37
CBD-LH «fórmula nº14» (Peso = 154 mg)	710.8 709.2 715.6	711.9	42.1	2.1	1.37
CBD-LH «fórmula nº14» (Peso = 144,4 mg)	673.2 683.9 673.5	676.9	39.9	1.99	1.38
CBD-LH «fórmula nº15» (Peso = 201,9 mg)	887.8 893 893	891.3	53.4	2.67	1.32
CBD-LH «fórmula nº15» (Peso = 200,8 mg)	917.6 918.1 916.8	917.5	55.1	2.75	1.37



PUNTOS DE MUESTREO



Tabla IV.14. Determinación cantidad API en CBD-LH comerciales y detalle gráfica lectura CBD-LH comercial muestra 2

En las tres muestras se obtuvieron un rango de 1,94-2,01 mg de API loperamida, de acuerdo con las especificaciones del medicamento.

Método HPLC aplicado en estudio de estabilidad

Se realizó un análisis de los CBD-LH de las «fórmulas propuestas nº14 y nº15», para determinar la cantidad de API, así como la posibilidad de degradación de acuerdo a las condiciones de la zona climática II (subtropical y climas mediterráneos, 25°C/60% humedad relativa).

Se tomaron CBD-LH fabricados en el escalado industrial y que fueron debidamente almacenados durante 624 días (Tabla

IV.15). Al comparar los resultados anteriores, se observa que la cantidad de API es constante en las formulaciones de CBD-LH no apreciándose anomalías que evidencien una posible degradación.

4.2.3. Métodos de elaboración y ensayos de CBD-LH y su comparación con CBD-LH comercial

Una vez obtenidos tanto los CBD-LH de la «fórmula propuesta nº 14» como de la «fórmula propuesta nº 15» en la etapa de escalado industrial, se efectuaron una serie de ensayos para comparar los atributos de calidad de los productos terminados, así como su comparativa con un modelo de referencia, el comprimido bucodispersable Salvacolina flas comp. Bucodispersable 2 mg.

Para esbozar los perfiles de calidad de cada uno de los tres sujetos objeto de estudio se ejecutaron los pertinentes análisis

Tabla 4.14. Determinación cantidad API en CBD-LH comerciales y detalle gráfica lectura CBD-LH comercial muestra 2

LOCALIZACIÓN/ MUESTRA	ÁREA	ÁREA MEDIA	μG/ML	MG API TOTALES	% API
CBD-LH COMERCIAL MUESTRA 1	681.833	683.4	40.3	2.01	1.01
	686.365				
	682.084				
CBD-LH COMERCIAL MUESTRA 2	661.199	660.4	38.8	1.94	0.96
	655.891				
	664.18				
CBD-LH COMERCIAL MUESTRA 3	660.392	663.7	39	1.95	0.97
	664.838				
	665.747				

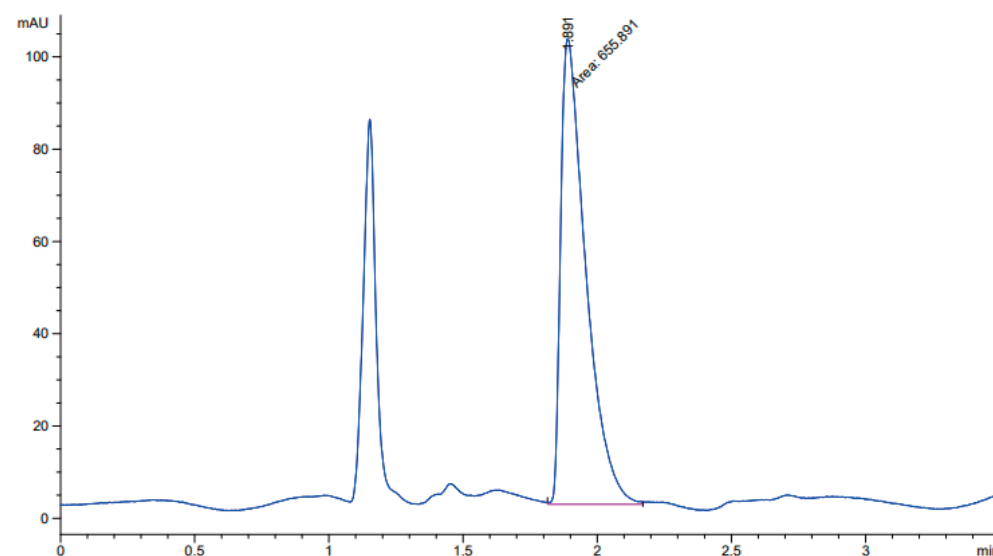


Tabla 4.15. Estudio estabilidad «fórmulas propuestas n°14 y n°15»

«Fórmula propuesta n°14» (150 mg)	Áreas	Área Media	μg/mL	mg loperamida totales	% loperamida
CBD-LH Muestra 1	691	682.2	40.2	2	1
	683.7				
	672				
CBD-LH Muestra 2	696	697.5	41.2	2.1	1
	699				
	697.5				
CBD-LH Muestra 3	709.2	693.5	40.9	2	1
	689.2				
	682.2				
«Fórmula propuesta n°15» (200 mg)	Áreas	Área Media	μg/mL	mg loperamida totales	% loperamida
CBD-LH Muestra 1	907.9	894.4	53.6	2.7	1.3
	884.2				
	891				
CBD-LH Muestra 2	921.4	936.8	56.3	2.8	1.4
	934.2				
	954.7				
CBD-LH Muestra 3	896.2	896.8	53.8	2.7	1.3
	901.4				
	892.7				

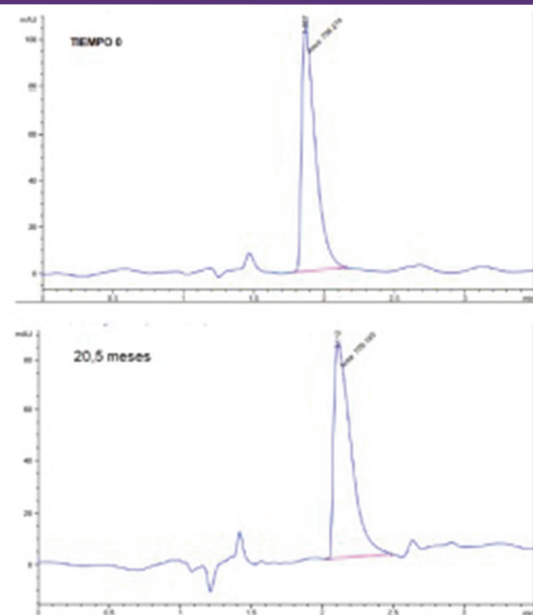


Figura 4.17. Comparativa gráfica tiempo «fórmula propuesta n°14»

de caracteres geométricos (altura, diámetro), caracteres organolépticos (palatabilidad) y características farmacotécnicas: uniformidad de contenido (RFE 2.9.6), uniformidad de masa (RFE 2.9.5), friabilidad (RFE 2.9.7), dureza (RFE 2.9.8), ensayo de disolución (RFE 2.9.3), ensayo de disolución en saliva artificial, contenido en humedad, disgregación y estudio de divisibilidad (Figura IV.18).

Estudio caracteres geométricos

Los estudios geométricos de los tres tipos de CBD-LH giraron en torno a la medición de la altura y diámetro de diez unidades de estos, la recopilación de datos aparece en la Tabla IV.16.

La evidencia de la altura es notoria a nivel visual (Figura IV.19) y se trata de un parámetro que se relaciona con el peso y dureza

del CBD-LH. Como se evidenciará posteriormente los CBD-LH de mayor altura, es decir, los de la «fórmula propuesta n° 15» y CBD-LH comercial, presentaron un mayor peso y dureza que los de la «fórmula propuesta n° 14». Los datos obtenidos se representan gráficamente y cabe destacar la similitud en cuanto al diámetro de los tres CBD-LH y una ligera variación en cuanto a la altura.

Estudio caracteres organolépticos

Los tres tipos de CBD-LH presentaron un aspecto blanquecino y homogéneo como se puede observar en la Figura IV.20.

La palatabilidad de los CBD-LH de la «fórmula propuesta n° 14» como de la «fórmula propuesta n° 15» presentó un sabor agradable con la armonización cosechada durante la fase de formulación con los porcentajes de extracto de anís, mentol y sacarina sódica, complementado por la incorporación en gran proporción de manitol. No se detectó una desvirtualización de su carácter farmacoterapéutico en el sentido que enmascaró el amargor del principio activo sin la necesidad de emplear un exceso de anís y mentol, saborizantes que destacan sobre el resto. Desde el punto de vista olfativo, tanto en la «fórmula propuesta n° 14» como en la «fórmula propuesta n° 15» predomina un agradable olor a mentol pese a su baja concentración.

En cuanto al sabor durante la disgregación en la cavidad bucal destaca el mentol sobre el aroma de anís produciéndose una rápida disgregación en la cual se aprecia una ligera sensación arenosa. En el recuerdo que se percibe minutos posteriores a la pérdida del núcleo cabe destacar la combinación mentol-anís predominando el mentol. Por otro lado, el CBD-LH comercial destacó la presencia olfativa del aroma de manzana. Los excipientes como el aspartamo, aroma de anís, aroma de manzana y manitol lograron enmascarar, al igual que los CBD-LH expuestos, el amargor

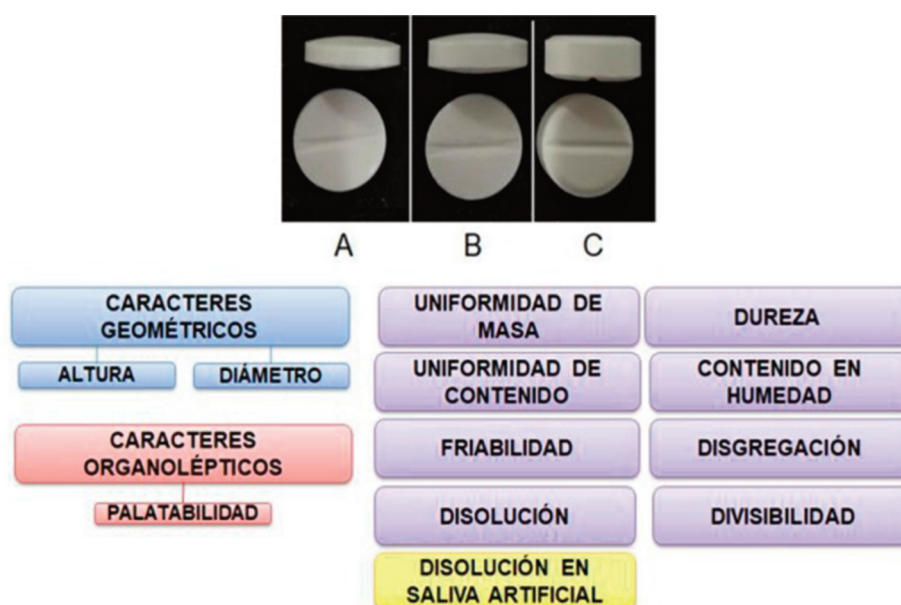


Figura 4.18. Esquema ensayos comprimidos bucodispersables «fórmula propuesta n° 14» (A), «fórmula propuesta n° 15» (B) y comprimido budosipersable comercial (C)»

Tabla 4.16. Resultados estudios caracteres geométricos

MUESTRAS CBD-LH	CBD-LH «fórmula propuesta nº 14»		CBD-LH «fórmula propuesta nº 15»		CBD-LHcomercial	
	Altura (mm)	Diámetro (mm)	Altura (mm)	Diámetro (mm)	Altura (mm)	Diámetro (mm)
1	2.44	8.02	3.04	8.02	3.35	8.2
2	2.5	8.03	2.97	8.03	3.35	8.15
3	2.4	8.01	3.05	8.02	3.4	8.15
4	2.42	8.03	3.03	8.02	3.35	8.15
5	2.41	8.02	3	8.03	3.3	8.15
6	2.42	8.03	3.21	8.05	3.35	8.2
7	2.38	8.03	3.03	8.02	3.3	8.15
8	2.47	8.03	2.97	8.02	3.3	8.15
9	2.44	8.04	3.03	8.02	3.3	8.1
10	2.43	8.02	2.96	8.04	3.3	8.15
Media	2.431	8.026	3.029	8.027	3.33	8.16

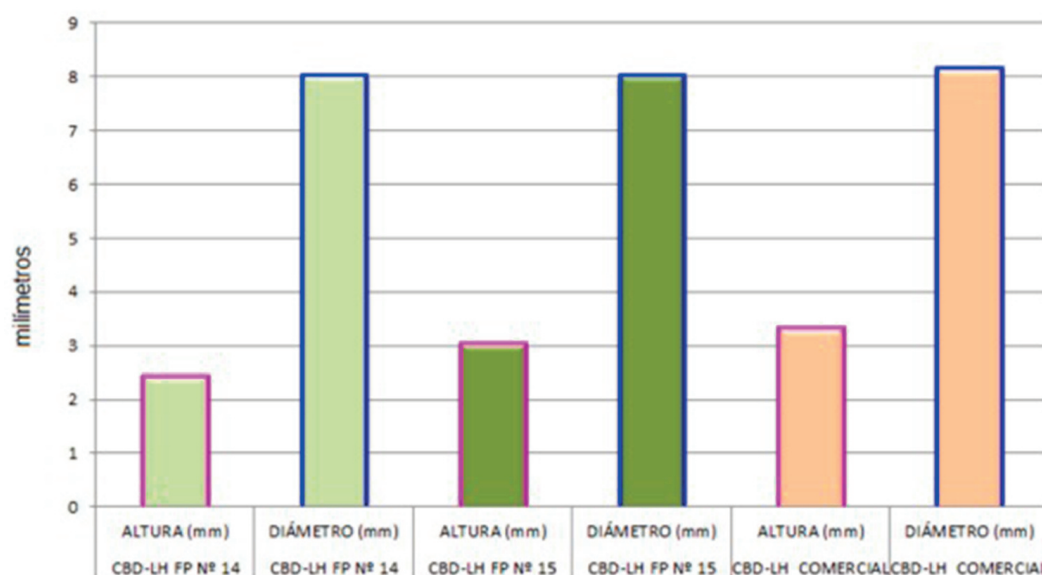


Figura 4.18. Esquema ensayos comprimidos bucodispersables «fórmula propuesta nº 14» (A), «fórmula propuesta nº 15» (B) y comprimido budosipersable comercial (C)

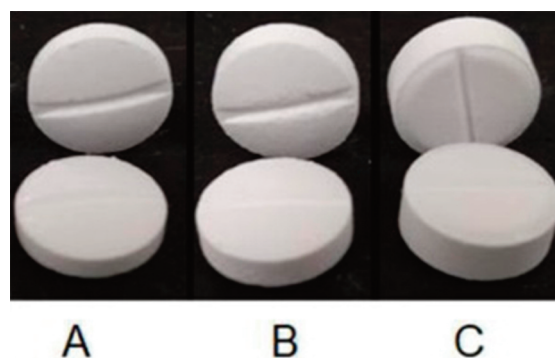


Figura 4.20. Aspecto CBD-LH de «fórmula propuesta nº 14» (A), «fórmula propuesta nº 15» (B) y comercial (C)



Tabla 4.17. Resultados ensayo uniformidad de masa

Muestras CBD-LH	Peso (mg) CBD-LH «fórmula propuesta n° 14»	Peso (mg) CBD-LH «fórmula propuesta n° 15»	Peso (mg) CBD-LH comercial
1	149.5	195.2	176.4
2	145.7	196.3	185.5
3	148.7	213.2	182.4
4	148.5	196.3	174.4
5	159.2	193.1	172.6
6	152	196.5	183
7	151.6	196.1	202.1
8	154.3	184.6	170.9
9	152.2	188	175.2
10	148.1	190	170.8
11	149.2	197.2	166.6
12	150.3	195.8	188.9
13	152.1	193.5	177.7
14	153.1	198.6	178.5
15	148.6	189.6	169.7
16	153.2	205.4	184.8
17	149.6	189.3	175.1
18	150.8	188.5	173.3
19	152.1	194.7	179.9
20	150.7	196.8	172.1
MEDIA	150.98	194.94	178
Rango $\pm 7,5\%$	162,30 - 139,66	209,46 – 180,32	191,35 – 164,65

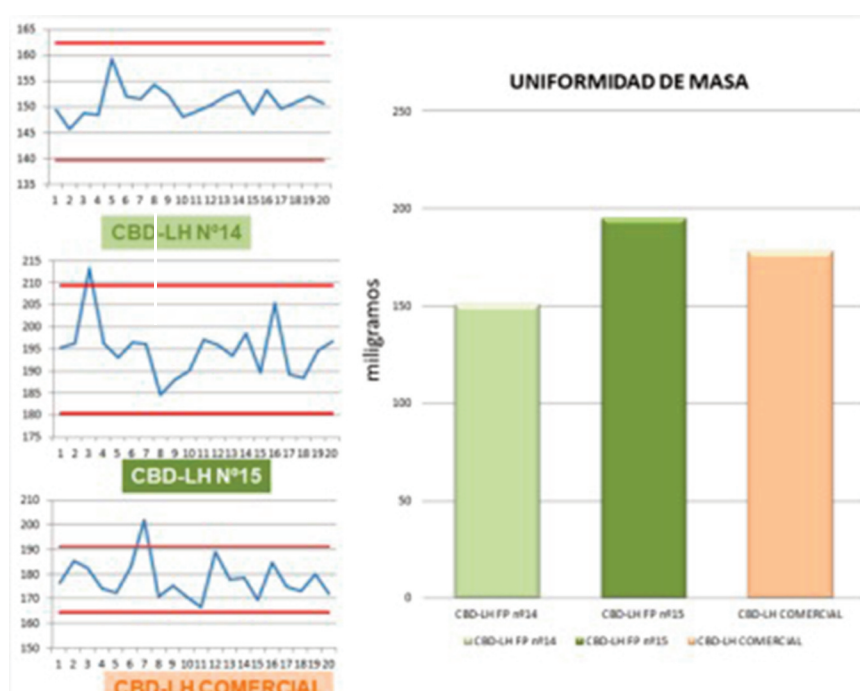


Figura 4.21. Gráficas ensayo uniformidad de masa

de la loperamida hidroclicloruro. La combinación de estos excipientes resultó agradable durante la administración, subrayando el sabor al aroma de manzana y la sensación arenosa, en menor medida, que los CBD-LH diseñados.

Ensayos farmacotécnicos Los resultados de uniformidad de masa según la RFE 2.9.5, tomando 20 unidades de cada uno de los tres tipos de CBD-LH, se explican en la Tabla IV.17.

El ensayo de cada uno de los tipos de CBD-LH analizados es satisfactorio si no más de dos de las veinte masas individuales se desvían de la masa media en un porcentaje más elevado que el porcentaje de desviación de 7,5% y ninguna en más del doble de tal porcentaje. En el caso de los CBD-LH de la «fórmula propuesta nº 14» todas las unidades analizadas se encontraron dentro del rango $\pm 7,5\%$. Por otro lado, en las unidades analizadas del CBD-LH «fórmula propuesta nº 15» se observó en una de las lecturas (213,20 mg) una desviación de 7,63% mientras que el resto de las lecturas se situaron dentro del rango $\pm 7,5\%$. Finalmente, en las unidades analizadas del CBD-LH comercial se evidenció que una de

las unidades se desvió un 7,92% (202,10 mg) acotándose el resto de las unidades en el rango $\pm 7,5\%$ (Figura IV.21). Por tanto, los tres tipos de CBD-LH cumplieron satisfactoriamente con el ensayo de uniformidad de masa ya que las desviaciones fuera del rango $\pm 7,5\%$ que se presentaron en el CBD-LH «fórmula propuesta nº 15» y en el CBD-LH comercial en ningún caso fueron más de una de las veinte masas individuales y ninguna en más del doble de tal porcentaje. Cabe señalar que tanto el CBD-LH de la «fórmula propuesta nº 14» como de la «fórmula propuesta nº 15» se aproximan con una desviación de +0,95% y -2,53% respectivamente al peso ideal.

Uniformidad de contenido

El ensayo de uniformidad de contenido de las preparaciones unidosis de la RFE 2.9.6 y se seleccionaron al azar diez CBD-LH de cada uno de los tres tipos de CBD-LH a analizar. Los resultados quedan expresados en la Tabla IV.18 tras su análisis en el método HPLC.

Tabla 4.18. Resultados ensayo uniformidad de contenido

Concentración loperamida hidroclicloruro (mg/L)				
MUESTRAS CBD-LH	CBD-LH «fórmula propuesta nº 14»	CBD-LH «fórmula propuesta nº 15»	CBD-LH comercial	
1	2.05	2.75	2.09	
2	2.1	2.67	2.04	
3	1.97	2.78	2.07	
4	2.04	2.74	1.92	
5	1.98	2.66	2.07	
6	1.94	2.77	1.96	
7	2.13	2.7	1.91	
8	2.06	2.64	2.09	
9	2.02	2.81	1.98	
10	1.96	2.72	1.99	
MEDIA	2.02	2.72	2.01	
SD	0.06	0.06	0.07	
Límite 75%	1.52	2.04	1.51	
Límite 85%	1.72	2.23	1.71	
Límite 115%	2.32	3.13	2.31	
Límite 125%	2.53	3.4	2.51	

Tabla 4.19. Resultados ensayo de friabilidad

	Peso (mg) CBD-LH «fórmula propuesta nº 14»	Peso (mg) CBD-LH «fórmula propuesta nº 15»	Peso (mg) CBD-LH comercial
Peso inicial (g)	6.9047	6.8135	6.5388
Peso final (g)	6.8503	6.78	6.5233
$Friabilidad = \frac{Po - Pf}{Po} \times 100$	0.79%	0.50%	0.24%



Como se puede observar los tiempos de retención aumentan conforme se obtienen las lecturas de las distintas muestras. Como un método de control en proceso de la fabricación de CBD-LH habría que verificar que es el pico del API añadiendo previamente un patrón. El ensayo cumplió con el ensayo de uniformidad de contenido ya que ningún contenido individual está fuera de los límites del 85% al 115% del contenido medio de acuerdo con lo expuesto para cada una de las formulaciones. Además, ninguno está fuera de los límites del 75% al 125% del contenido medio mencionado.

Friabilidad

El ensayo de friabilidad (Tabla IV.19) se llevó a cabo según la especificación de la RFE 2.9.7, tomando 6,5 g teóricos como peso inicial con la ecuación:

$$\text{Friabilidad} = \frac{P_o - P_f}{P_o} \times 100$$

Donde «Po» es el Peso inicial y «Pf» es el peso final

Todos ellos cumplieron satisfactoriamente el ensayo de friabilidad, no obstante, es notoria la mejora de la «fórmula

propuesta nº 15» frente a la formulación anterior. Por ello, de las dos formulaciones, el CBD-LH «fórmula propuesta nº 15» se presentó como mejor candidato frente a las posibles pérdidas de masa por abrasión en un mismo proceso de fabricación industrial.

Dureza El ensayo de dureza se efectuó atendiendo a la especificación de la RFE 2.9.8. Como se puede valorar en la Tabla IV.50, los CBD-LH de la «fórmula propuesta nº 15» presentaron una mayor dureza, lo cual concuerda con el resultado obtenido en el ensayo de friabilidad donde esta formulación obtuvo una pérdida del 0,4975% frente al 0,7879% de la «fórmula propuesta nº 14». Por su parte, el CBD-LH comercial presentó una dureza notablemente superior a las formulaciones anteriores, con una dureza media de 34,57 Nw frente a 24,74 Nw de la «fórmula propuesta nº 15» y 23,68 Nw de la «fórmula propuesta nº 14».

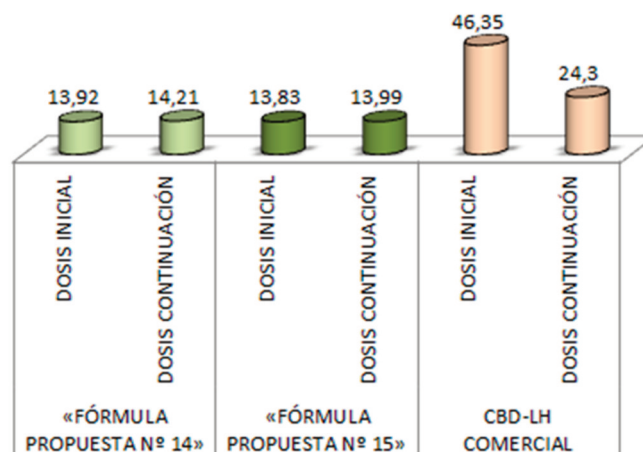
Disolución en saliva artificial

En el estudio de disgregación en saliva artificial se empleó una placa Petri de 10 cm de diámetro, en unas condiciones de temperatura de $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ de agua purificada. Se decidió emplear 20 mL en lugar de 30 mL para simular las condiciones de

Tabla 4.20. Resultados ensayo disgregación en saliva artificial

Muestras CBD-LH	Tiempo (s) CBD-LH «fórmula propuesta nº 14»		Tiempo (s) CBD-LH «fórmula propuesta nº 15»		Tiempo (s) CBD-LH comercial	
	DOSIS INICIAL	DOSIS CONTINUACIÓN	DOSIS INICIAL	DOSIS CONTINUACIÓN	DOSIS INICIAL	DOSIS CONTINUACIÓN
1	14.36	14.05	14.58	14.03	46.08	22.05
2	13.47	16.3	13.3	13.42	48.37	23.86
3	14.56	14	14.01	14.26	44.35	25.65
4	13.25	13.5	13.59	14.57	45.53	26.48
5	14.48	13.26	14.04	14.21	46.66	23.35
6	13.4	14.13	13.45	13.47	47.1	24.4
MEDIA	13.92	14.21	13.83	13.99	46.35	24.3

MEDIA DOSIS INICIAL Y DOSIS CONTINUACIÓN (SEGUNDOS)





sequedad con un movimiento armónico (leve movimiento:parada, 1:1) simulando la cavidad bucal. Se estudió el tiempo de disgregación tras la dosis inicial (DI) según la posología del paciente adulto (es decir, dos CBD-LH en la primera toma) y tras la dosis continuada (DC) de adulto (1 CBD-LH por toma) de acuerdo a la posología del paciente adulto, coincidiendo además esta última con la DI y DC en el paciente pediátrico (es decir, 1 CBD-LH).

Los resultados tras seis lecturas de DI y DC aparecen en la Tabla IV.20, considerando el tiempo de finalización de disgregación el del último CBD-LH en perder la forma farmacéutica.

Disgregación

El ensayo de disgregación se elaboró conforme a la especificación de la RFE 2.9.1. Disgregación de comprimidos y cápsulas, empleando unas condiciones de $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ de agua purificada para 6 comprimidos bucodispersables. Se estudió el tiempo medio de disgregación, siendo satisfactorio el ensayo si la disgregación se produce en menos de tres min.

En el caso de los CBD-LH de la «fórmula propuesta nº 14», se produjo una pérdida de los seis núcleos entre los 9,00-9,57 s con una temperatura de 37°C aproximada, con una lectura, en el caso del CBD-LH «fórmula propuesta nº 15» entre los 9,30-9,63 s. Por otro lado, el CBD-LH comercial, sujeto a las mismas condiciones, se produjo una pérdida de los núcleos entre los 16,40-17,00 s. En todos ellos, el ensayo de disgregación fue satisfactorio siendo muy similares los resultados obtenidos en los CBD-LH de la «fórmula propuesta nº 14» y «nº15».

Contenido en humedad

Se pulverizó aproximadamente 1,5 g de CBD-LH con la ayuda de un mortero de cada una de las formulaciones para la realización del ensayo. Los resultados fueron todos $<2\%$ (CBD-LH «Fórmula propuesta nº 14» 1,41%, CBD-LH «Fórmula propuesta nº 15» 1,28% y CBD-LH Comercial 0,73%).

Divisibilidad

Los resultados del estudio de divisibilidad de acuerdo con la RFE. En el caso de los CBD-LH de la «fórmula propuesta nº 14» se obtuvo un promedio de 79,94 mg donde una de las masas individuales obtenida fue de 94,2 mg la cual está situada fuera del rango 85-115% (67,95-91,93 mg) pero se encuentra dentro del rango 85-125% (67,95-99,93%) lo que permitió cumplir satisfactoriamente el ensayo de divisibilidad. Por otro lado, los CBD-LH de la «fórmula propuesta nº 15» y los del CBD-LH comercial cumplieron satisfactoriamente el ensayo de divisibilidad, rango fracciones 85-115%. Como se puede observar en la Figura IV.22 (A), la media de las fracciones de cada uno de los CBD-LH se aproxima a la mitad del peso medio obtenido en el ensayo de uniformidad de masa de los mismos. en la Figura IV.22 (B) la desviación sería de un 6,59% para el peso medio de la fracción (79,94 mg) y un 3,43% (103,43 mg) respectivamente.

4.3. ANÁLISIS DE RIESGOS PROCESO DE FABRICACIÓN

La gestión de riesgos para la calidad resulta esencial para identificar los riesgos asociados a cada uno de los procesos que componen la línea de fabricación del nuevo CBD-LH y que pueden

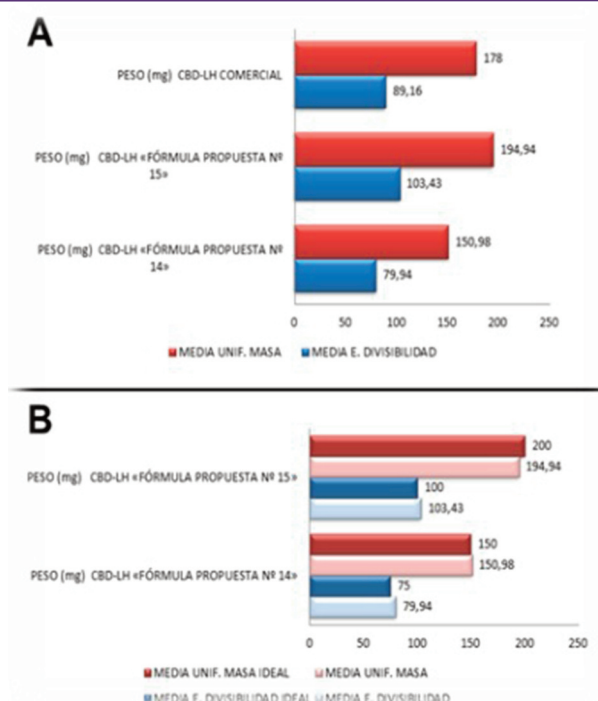


Figura 4.22. Detalle estudio divisibilidad / peso medio del ensayo de uniformidad de masa (A) y / peso ideal (B)

Tabla 4.21. Escala cuantificación «severidad»

ESCALA DE CUANTIFICACIÓN PARA LA SEVERIDAD		
PRIORIDAD	REPETITIVIDAD	SEGURIDAD DEL PACIENTE
3	ALTA	Defectos de calidad que son potencialmente nocivos para la vida.
2	MEDIA	Defectos que pueden causar malestar o enfermedad sin ser clase I o afectan a la calidad del producto.
1	BAJA	Defectos que no significan peligro para la salud o afectan levemente a la calidad del producto.

Tabla 4.22. Escala cuantificación «probabilidad»

ESCALA DE CUANTIFICACIÓN PARA PROBABILIDAD		
PRIORIDAD	REPETITIVIDAD	CUANTIFICACIÓN
3	ALTA	Suceso que no ha sucedido en el pasado y no se espera que ocurra en el futuro, pero teóricamente probable.
2	MEDIA	Suceso esperable, ha sucedido con anterioridad y es de suponer que vuelva a producirse en el futuro si no se toman acciones adicionales para mitigar el riesgo.
1	BAJA	Suceso prácticamente seguro

repercutir en su calidad, seguridad y eficacia. Cada uno de los procesos está compuesto por una serie de actividades, instalaciones, equipos y sistemas. De acuerdo con los principios básicos de la gestión mencionada la evaluación de los riesgos debe basarse en conocimientos científicos y ha de estar ligada en última instancia a la protección de los pacientes. Así mismo, el nivel de esfuerzo debe estar en relación con el nivel del riesgo. Estos dos principios son la base para la valoración del riesgo, el control de estos hasta niveles aceptados y para futuras revisiones (117).

En el presente trabajo científico, la valoración del riesgo consistió en identificar los peligros, analizar y, finalmente, evaluar

los riesgos asociados a la exposición a dichos peligros para cada una de las fases productivas. Posteriormente, se propusieron acciones para controlar aquellos riesgos considerados como no aceptables hasta niveles aceptables. Para ello se empleó la herramienta de calidad «Análisis modal de fallos, efectos y su criticidad» (AMFEC). Esta herramienta permite identificar los fallos y defectos en un proceso antes de que ocurran (118) donde se define «fallo» a lo que podría salir mal. El «efecto» en el presente estudio se centra en el daño que provoca en la calidad, seguridad y eficacia del CBD-LH.

Con el objetivo de cuantificar los riesgos se evaluó el índice de calidad denominado «Índice Prioritario de Riesgos» (IPR) el cual

Tabla 4.23. Escala cuantificación «detección»

ESCALA DE CUANTIFICACIÓN PARA CAPACIDAD DE DETECCIÓN		
PRIORIDAD	REPETITIVIDAD	CUANTIFICACIÓN
3	BAJA	No existen mecanismos de detección o son ineficaces
2	MEDIA	Existen mecanismos de control manual eficaces sobre el 100% de las unidades o existen mecanismos de control manual eficaces sobre una muestra representativa
1	ALTA	Existen mecanismos de control automático eficaces sobre el 100% de las unidades o existen mecanismos de control automático eficaces sobre una muestra representativa

Tabla 4.24. Valoración del riesgo

VALORACIÓN DEL RIESGO									FASES DEL PROCESO PRODUCTIVO CBD-LH y métodos analíticos llevados a cabo en el trabajo científico para asegurar calidad CBD-LH					
BAJO 1-jul.			MEDIO ago.-15			ALTO 16-27								
1	2	3	4	6	9				PESADAS	TAMIZADO	MEZCLADO	COMPRESIÓN	ACONDICIONAMIENTO	
2	4	6	8	12	18									
3	6	9	12	18	27				Materias primas → caracterización reológica y estudios de compatibilidad (DSC, FT-IT y SEM), Mezcla → homogeneidad (HPLC), distribución tamaño partícula. CBD-LH → Ensayos farmacotécnicos, FT-IR, SEM, HPLC.					

se obtiene de la multiplicación de la «severidad» (S) por la «probabilidad» (P) y por la «detección» (D) (118).

La escala de cuantificación para el parámetro «severidad» se llevó a cabo de acuerdo con la categorización establecida por la Agencia Europea del Medicamento (119) considerando a la «severidad» como la magnitud del daño («efecto») (118) en el paciente (Tabla IV.21).

La escala de cuantificación para el parámetro «probabilidad» se configuró de acuerdo con la propuesta de la Asociación de Farmacéuticos de Industria (119) considerando la «probabilidad» como la frecuencia con la que ocurren las causas potenciales (118) (Tabla IV.22).

Finalmente, la escala de cuantificación del parámetro «detección» se consideró la efectividad de los controles, así como su capacidad para detectar y prevenir el fallo (Tabla IV.23).

Con el IPR se generó una matriz de valoración del riesgo la cual se aplicó al proceso propuesto por compresión directa del CBD-LH, como se aprecia en la Tabla IV.24. En ésta quedan expuestos los métodos analíticos y farmacotécnicos llevados a cabo.

A continuación, se expone el análisis AMFE del proceso de fabricación del medicamento propuesto, CBD-LH (Tabla IV.25).

5. CONCLUSIONES

Conclusión general

- Las «fórmulas propuestas nº 14 y nº 15» de los comprimidos bucodispersables de loperamida hidrocloreto obtenidos, cumplen tanto con los criterios de calidad requeridos por la farmacopea, como con los criterios de calidad internos, teniendo el aval de un estudio de estabilidad de más de veinte meses. La «fórmula propuesta nº15» resultó la opción más idónea al obtener mejores resultados en su caracterización fisicoquímica, por lo que representa un medicamento cuya forma farmacéutica contribuye a resolver numerosas dificultades encontradas en el tratamiento sintomático de la diarrea aguda inespecífica del combatiente.

Conclusiones específicas

- El estudio de mercado de comprimidos bucodispersables de loperamida hidrocloreto ha permitido evidenciar su relevancia terapéutica y ha facilitado la elección de la marca comercial como referente en los estudios realizados.
- Las acciones estratégicas y de soporte en torno a las

Tabla 4.25. Estudio gestión de riesgos fabricación industrial CBD-LH

				ANTES DE ESTABLECER ACCIONES				DESPUES DE ESTABLECER ACCIONES				
FALLO	CAUSA	EFEECTO	MEDIDA p: preventiva c: control	S	P	D	IPR	S	P	D	IPR	COMENTARIOS
FASE PESADAS												
materia prima no apta	fallo comunicación entre Dptos	afecta calidad producto	P: verificación en recepción. Proceso supervisado. C: Apto analítico por Dpto. Control de Calidad. Arranque proceso por Dpto. Garantía de Calidad- Dpto. Producción.	3	1	2	6	3	1	2	6	Riesgo controlado
contaminación cruzada	fallo manufactura	afecta calidad producto	P: flujo estandarizado. Bultos identificados (información y código de color). C: Arranque proceso por Dpto. Garantía de Calidad- Dpto. Producción. Proceso supervisado.	3	1	2	6	3	1	2	6	Riesgo controlado
pesadas fuera de rango	fallo manufactura	afecta calidad producto	P: verificación calibración balanzas analíticas. Mantenimiento preventivo. Aplicación Protocolo Producción vigente. C: Arranque proceso por Dpto. Garantía de Calidad- Dpto. Producción. control pesaje previo. Proceso supervisado	3	1	2	6	3	1	2	6	Riesgo controlado
condiciones ambientales adversas	fallo servicios fallo comunicación entre Dptos	afecta calidad producto	P: mantenimiento preventivo de Sistemas. C: Arranque proceso por Dpto. Garantía de Calidad- Dpto. Producción. Proceso supervisado.	3	1	2	6	3	1	2	6	Riesgo controlado
FASE TAMIZADO- MEZCLADO												
Pérdida de materia prima pesada	fallo manufactura	afecta calidad producto	P: verificación calibración balanzas analíticas. Mantenimiento preventivo. Aplicación Protocolo Producción vigente. C: Repesadas bultos. Arranque proceso por Dpto. Garantía de Calidad- Dpto. Producción	3	1	2	6	3	1	2	6	Riesgo controlado



				ANTES DE ESTABLECER ACCIONES				DESPUÉS DE ESTABLECER ACCIONES					
FALLO	CAUSA	EFECTO	MEDIDA p: preventiva c: control	S	P	D	IPR	S	P	D	IPR	COMENTARIOS	
FASE PESADAS													
contaminación cruzada	fallo manufactura	afecta calidad producto	P: flujo estandarizado. Bultos identificados (información y código de color). C: Arranque proceso por Dpto. Garantía de Calidad- Dpto. Producción. Proceso supervisado.	3	1	2	6	3	1	2	6	Riesgo controlado	
contaminación microbiológica	fallo manufactura fallo servicios fallo controles	afecta calidad producto	P: Limpieza equipos C: tomas de muestra	3	1	2	6	3	1	2	6	Riesgo controlado	
No homogeneidad de muestra	Fallo servicios fallo manufactura fallo servicios	afecta calidad producto	P: mantenimiento preventivo equipos. Aplicación Protocolo Producción vigente. C: Proceso supervisado. Muestreo representativo y análisis por Dpto. Control de Calidad (método HPLC validado)	3	1	2	6	3	1	2	6	Riesgo controlado	
Pérdida homogeneidad	fallo manufactura	afecta calidad producto	P: estudios Holding time o tiempo de espera C: supervisión no superar tiempo de espera evidenciado	3	2	2	12	3	1	2	6	Realizar estudios holding time para controlar el riesgo	
condiciones ambientales adversas	fallo servicios fallo comunicación entre Dptos	afecta calidad producto	P: mantenimiento preventivo de Sistemas. C: Arranque proceso por Dpto. Garantía de Calidad- Dpto. Producción. Proceso supervisado.	3	1	2	6	3	1	2	6	Riesgo controlado	
FASE COMPRESIÓN													
dureza inadecuada	fallo manufactura	afecta calidad producto	P: mantenimiento preventivo equipos. Aplicación Protocolo Producción vigente. C: Proceso supervisado. Control en proceso. Muestreo representativo y análisis por Dpto. Control de Calidad	3	1	2	6	3	1	2	6	Riesgo controlado	
peso por unidad inadecuado	fallo manufactura	afecta calidad producto	P: mantenimiento preventivo equipos. Aplicación Protocolo Producción vigente. C: Proceso supervisado. Control en proceso. Muestreo representativo y análisis por Dpto. Control de Calidad	3	1	2	6	3	1	2	6	Riesgo controlado	
altura y diámetro inadecuados	fallo manufactura	afecta calidad producto	P: mantenimiento preventivo equipos. Aplicación Protocolo Producción vigente. C: Proceso supervisado. Control en proceso. Muestreo representativo y análisis por Dpto. Control de Calidad	3	1	2	6	3	1	2	6	Riesgo controlado	
friabilidad inadecuada	fallo manufactura	afecta calidad producto	P: mantenimiento preventivo equipos. Aplicación Protocolo Producción vigente. C: Proceso supervisado. Control en proceso. Muestreo representativo y análisis por Dpto. Control de Calidad	3	1	2	6	3	1	2	6	Riesgo controlado	
disgregación en saliva artificial inadecuada	fallo manufactura	afecta calidad producto	P: mantenimiento preventivo equipos. Aplicación Protocolo Producción vigente. C: Proceso supervisado. Muestreo representativo y análisis por Dpto. Control de Calidad.	3	1	2	6	3	1	2	6	Riesgo controlado	
disgregación inadecuada	fallo manufactura	afecta calidad producto	P: mantenimiento preventivo equipos. Aplicación Protocolo Producción vigente. C: Proceso supervisado. Muestreo representativo y análisis por Dpto. Control de Calidad.	3	1	2	6	3	1	2	6	Riesgo controlado	

				ANTES DE ESTABLECER ACCIONES				DESPUES DE ESTABLECER ACCIONES				
FALLO	CAUSA	EFECTO	MEDIDA p: preventiva c: control	S	P	D	IPR	S	P	D	IPR	COMENTARIOS
FASE PESADAS												
contenido en humedad inadecuado	fallo manufactura	afecta calidad producto	P: mantenimiento preventivo equipos. Aplicación Protocolo Producción vigente. C: Proceso supervisado. Muestreo representativo y análisis por Dpto. Control de Calidad.	3	2	2	12	3	1	2	6	El excipiente hidrogenofosfato de calcio dihidrato es una molécula dihidratada. Por tanto, para disminuir la humedad de los CBD-LH se propone desecar tal excipiente por Lecho fluido a una Tª entre 110°C y 135°C. Riesgo controlado
contenido principio activo variable	fallo manufactura	afecta calidad producto	P: mantenimiento preventivo equipos. Aplicación Protocolo Producción vigente. C: Proceso supervisado. Muestreo representativo y análisis por Dpto. Control de Calidad (método HPLC validado)	3	1	2	6	3	1	2	6	Riesgo controlado
contaminación microbiológica	fallo manufactura fallo servicios fallo controles	afecta calidad producto	P: Limpieza equipos C: tomas de muestra	3	1	2	6	3	1	2	6	Riesgo controlado
condiciones ambientales adversas	fallo servicios fallo comunicación entre Dptos	afecta calidad producto	P: mantenimiento preventivo de Sistemas. C: Arranque proceso por Dpt. Garantía de Calidad- Dpto. Producción. Proceso supervisado.	3	1	2	6	3	1	2	6	Riesgo controlado
FASE ALMACENAMIENTO (A LA ESPERA DE ACONDICIONAMIENTO)												
pérdida atributos críticos calidad CBD-LH	fallo manufactura	afecta calidad producto	P: estudios Holding time o tiempo de espera C: supervisión no superar tiempo de espera evidenciado	3	2	2	12	3	1	2	6	Realizar estudios holding time
contaminación cruzada	fallo manufactura	afecta calidad producto	P: flujo estandarizado. Bultos identificados (información y código de color). Flujo información acorde al Sis. De Calidad Farmacéutico. C: Arranque proceso por Dpt. Garantía de Calidad- Dpto. Producción. Proceso supervisado.	3	1	2	6	3	1	2	6	Riesgo controlado
condiciones ambientales adversas	fallo servicios fallo comunicación entre Dptos	afecta calidad producto	P: mantenimiento preventivo de Sistemas. C: Arranque proceso por Dpt. Garantía de Calidad- Dpto. Producción. Proceso supervisado.	3	1	1	3	3	1	1	3	Riesgo controlado
FASE ACONDICIONAMIENTO: BLISTEADO, ESTUCHADO Y ENCAJADO												
Material acond. no apto	fallo comunicación entre Dptos	afecta calidad producto	P: verificación en la recepción. C: Apto analítico por Dpto. Control de Calidad. Arranque proceso por Dpto. Garantía de Calidad- Dpto. Producción	3	1	2	6	3	1	2	6	Riesgo controlado
contaminación cruzada	fallo manufactura	afecta calidad producto	P: flujo estandarizado. Bultos identificados (información y código de color). C: Arranque proceso por Dpt. Garantía de Calidad- Dpto. Producción. Proceso supervisado.	3	1	2	6	3	1	2	6	Riesgo controlado



				ANTES DE ESTABLECER ACCIONES				DESPUÉS DE ESTABLECER ACCIONES					
FALLO	CAUSA	EFECTO	MEDIDA p: preventiva c: control	S	P	D	IPR	S	P	D	IPR	COMENTARIOS	
FASE PESADAS													
alimentación blister incompleta	fallo manufactura	afecta calidad producto	P: mantenimiento preventivo equipos. Aplicación Protocolo Producción vigente. C: Control en proceso 100%. Proceso supervisado. Muestreo representativo producto terminado y análisis por Dpto. Control de Calidad.	3	1	1	3	3	1	1	3	Riesgo controlado	
estanqueidad inadecuada	fallo manufactura	afecta calidad producto	P: mantenimiento preventivo equipos. Aplicación Protocolo Producción vigente. C: Control en proceso. Proceso supervisado. Muestreo representativo producto terminado y análisis por Dpto. Control de Calidad.	3	1	2	6	3	1	2	6	Riesgo controlado	
identificación errónea	fallo manufactura	afecta calidad producto	P: mantenimiento preventivo equipos. Aplicación Protocolo Producción vigente. C: Control en proceso. Proceso supervisado. Muestreo representativo producto terminado y análisis por Dpto. Control de Calidad.	3	1	2	6	3	1	2	6	Riesgo controlado	
contaminación microbiológica	fallo manufactura fallo servicios fallo controles	afecta calidad producto	P: Limpieza equipos C: tomas de muestra	3	1	2	6	3	1	2	6	Riesgo controlado	
condiciones ambientales adversas	fallo servicios fallo comunicación entre Dptos	afecta calidad producto	P: mantenimiento preventivo de Sistemas. C: Arranque proceso por Dpt. Garantía de Calidad- Dpto. Producción. Proceso supervisado.	3	1	1	3	3	1	1	3	Riesgo controlado	
FASE ACONDICIONAMIENTO: ESTUCHADO													
Material acond. no apto	fallo comunicación entre Dptos	afecta calidad producto	P: verificación en la recepción. Proceso supervisado. C: Apto analítico por Dpto. Control de Calidad. Arranque proceso por Dpto. Garantía de Calidad- Dpto. Producción	3	1	2	6	3	1	2	6	Riesgo controlado	
contaminación cruzada	fallo manufactura	afecta calidad producto	P: flujo estandarizado. C: Arranque proceso por Dpt. Garantía de Calidad- Dpto. Producción. Proceso supervisado.	3	1	2	6	3	1	2	6	Riesgo controlado	
peso inadecuado (blister incompleto, falta blister, falta prospecto)	fallo manufactura	afecta calidad producto	P: mantenimiento preventivo equipos. Aplicación Protocolo Producción vigente. C: Control en proceso 100%. Proceso supervisado. Muestreo representativo producto terminado y análisis por Dpto. Control de Calidad.	3	1	1	3	3	1	2	6	Riesgo controlado	
identificación errónea	fallo manufactura	afecta calidad producto	P: mantenimiento preventivo equipos. Aplicación Protocolo Producción vigente. C: Control en proceso. Proceso supervisado. Muestreo representativo producto terminado y análisis por Dpto. Control de Calidad.	3	1	2	6	3	1	2	6	Riesgo controlado	
contaminación microbiológica	fallo manufactura fallo servicios fallo controles	afecta calidad producto	P: Limpieza equipos C: tomas de muestra	3	1	2	6	3	1	2	6	Riesgo controlado	
condiciones ambientales adversas	fallo servicios fallo comunicación entre Dptos	afecta calidad producto	P: mantenimiento preventivo de Sistemas. C: Arranque proceso por Dpt. Garantía de Calidad- Dpto. Producción. Proceso supervisado.	3	1	1	3	3	1	1	3	Riesgo controlado	

				ANTES DE ESTABLECER ACCIONES				DESPUES DE ESTABLECER ACCIONES				
FALLO	CAUSA	EFECTO	MEDIDA p: preventiva c: control	S	P	D	IPR	S	P	D	IPR	COMENTARIOS
FASE PESADAS												
FASE ACONDICIONAMIENTO: ENCAJADO Y PALETIZACIÓN												
Material acond. no apto	fallo comunicación entre Dptos	afecta calidad producto	P: verificación en la recepción. Proceso supervisado. C: Apto analítico por Dpto. Control de Calidad. Arranque proceso por Dpto. Garantía de Calidad- Dpto. Producción	3	1	2	6	3	1	2	6	Riesgo controlado
contaminación cruzada	fallo manufactura	afecta calidad producto	P: flujo estandarizado. C: Arranque proceso por Dpto. Garantía de Calidad- Dpto. Producción. Proceso supervisado.	3	1	2	6	3	1	2	6	Riesgo controlado
identificación errónea	fallo manufactura	afecta calidad producto	P: mantenimiento preventivo equipos. Aplicación Protocolo Producción vigente. C: Control en proceso. Proceso supervisado. Muestreo representativo producto terminado y análisis por Dpto. Control de Calidad.	3	1	2	6	3	1	2	6	Riesgo controlado

etapas de desarrollo galénico, formulación, escalado piloto y escalado industrial han definido el diseño de un comprimido bucodispersable de loperamida hidrocloreto enfocado a la facilidad de administración en un contexto militar.

- El carácter logístico operativo que representa el comprimido bucodispersable de loperamida hidrocloreto se traduce en un proceso de fabricación ágil y robusto de procesos controlados por compresión directa.
- El análisis de riesgos aplicado al proceso de fabricación propuesto permitió detectar, analizar, evaluar y controlar los riesgos asociados al mismo para con ello contribuir a la obtención de comprimidos bucodispersables de loperamida hidrocloreto de calidad, seguridad y eficacia.
- El método de HPLC para los comprimidos bucodispersables de loperamida hidrocloreto ha demostrado ser un método adecuado como control en producto terminado. Además, ha representado una herramienta para el aseguramiento de la calidad y seguridad del mismo, en las distintas etapas de su desarrollo y en producto intermedio, incluido el estudio de estabilidad del producto terminado.
- Las técnicas de espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier, calorimetría diferencial de barrido y microscopía electrónica de barrido permitieron conocer la compatibilidad de principio activo y los excipientes finalmente seleccionados en los comprimidos bucodispersables de loperamida hidrocloreto.

6. REFERENCIAS

1. Boletín Oficial de Defensa. Orden Ministerial 8/2014, de 30 de enero, por la que se establece el Petitorio de Farmacia del Ministerio de Defensa. Ministerio de Defensa. Gobierno de España. 2014.
2. Fernandes Tavares DF., Espada García JL., Martín Sabroso C., Gil Alegre ME., Torres Suárez AI. Comprimidos bucodispersables: ventajas terapéuticas y tecnológicas de elaboración. *Ars Pharm*, 2009, Vol.50 nº 3; 153-167.
3. Misiones en el exterior. Ministerio de Defensa. Gobierno de España. 2021. Disponible en URL: https://www.defensa.gob.es/misiones/en_exterior/
4. Infografía de misiones internacionales. Ministerio de Defensa. Gobierno de España. 2021. Disponible en URL: <https://www.defensa.gob.es/Galerias/gabinete/red/2021/01/infografia-misiones-379.pdf>
5. Las 10 principales causas de defunción. Organización Mundial de la salud. 2020. Disponible en URL: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
6. World Bank Country and Lending Groups. The World Bank. 2021. Disponible en URL: <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519>
7. Enfermedades diarreicas. Organización Mundial de la Salud. 2017. Disponible en URL: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>
8. Estadísticas sanitarias mundiales. Monitoreando la salud para los objetivos de desarrollo sostenibles. Organización Mundial de la Salud. 2020. Disponible en URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338072/9789240011953-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y%22>



9. Chereguini E., Blasco F. Sanidad Militar Operacional, en el contexto multinacional. Informe. Sanid. mil. 2015, 71, 2, 109-116.
10. Debán J., García A., Castillo JM. Optimización de despliegues militares sanitarios en operaciones mediante técnicas de modelado y simulación. Sanid. mil. 2016; 72, 1, 8-14.
11. Model List of essential medicines. World Health Organization. 2021. Disponible en URL: <https://list.essentialmeds.org/>
12. Siang C., Shahza S. The use of antimotility drugs in COVID-19 associated diarrhea. Letter to the editor. J Infect. 2021, 82, 2, e19.
13. Teimury A., Mahmoodi E. Current Options in the Treatment of COVID-19: A Review. Risk Manag Healthc Policy. 2020, 13, 1999–2010.
14. Manejo clínico del COVID-19: atención hospitalaria. Documento Técnico. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2021. Disponible en URL: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Protocolo_manejo_clinico_al_COVID-19.pdf
15. Pulse survey on continuity of essential health services during the COVID-19 pandemic. Interim report. World Health Organization. 2020. Disponible en URL: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-EHS_continuity-survey-2020.1
16. Zarzuelo A. Terapéutica del vómito, la diarrea y el estreñimiento. Síndrome del intestino irritable. Trastornos biliares. Programa de actualización en farmacología y farmacoterapia. Terapéutica farmacológica de los trastornos del aparato digestivo, metabolismo y sistema endocrino. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2013, 203-226.
17. Diarrea. Organización Mundial de la Salud. 2020. Disponible en URL: <https://www.who.int/topics/diarrhoea/es/>
18. Calvo C., Marugán J., Bartolomé J. Diarrea aguda. En: Tratado de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica aplicada de la SEGHP. Sociedad Española de Gastroenterología y hepatología y nutrición pediátrica. 2010. Disponible en URL: <https://www.seghnp.org/sites/default/files/2017-06/Trat%20SEGHNP.pdf>
19. García J., de Manueles J., Ramos J. Diarrea crónica. En: Tratado de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica aplicada de la SEGHP. Sociedad Española de Gastroenterología y hepatología y nutrición pediátrica. 2010. Disponible en URL: <https://www.seghnp.org/sites/default/files/2017-06/Trat%20SEGHNP.pdf>
20. Medavilla A. Antibióticos macrólidos. En: Farmacología humana. Florez J. 3º Ed. MASSON S.A. 1997.
21. FICHA TÉCNICA Azitromicina Ratio 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2019.
22. Vila J., Oliveira I., Zboromyrska Y., Gascon J. Diarrea del viajero. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica. 2016, 34, 9, 579-584.
23. Melissa Beraun-Villa M., Valdez L. Diarrea del viajero. Rev Med Hered. 2013, 24, 54-61.
24. Gavilán C., García B., González R. Gastroenteritis aguda. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la AEP: Infectología pediátrica. 113-124.
25. Butterton J., Calderwood S. Acute infectious diarrheal diseases and bacterial food poisoning. En: Harrison's Infectious disease. Kasper, D., Fauci, A. Ed. Mc Graw Hill Medical. 2010.
26. Hashmey R., Genta R., Parasites and Clinton, A. Diarrhea. II: Helminths and Diarrhea. J Travel Med 1997, 4, 72-75.
27. Sanders JW., Riddle MS., Taylor DN., DuPont, H. L. Epidemiology of Travelers' Diarrhea. En: Travel Medicine 4ª Ed. Elsevier. 2019, 187–198.
28. Connor P., Porter C., Swierczewski B. Riddle C. Diarrhoea during military deployment: current concepts and future directions. Curr Opin Infect Dis. 2012, 25, 5, 546-54.
29. Walters WA., Reyes F., Soto GM., Reynolds ND., Fraser JA., Aviles R., et al. Epidemiology and associated microbiota changes in deployed military personnel at high risk of traveler's diarrhea. PLoS ONE. 2020, 15, 8.
30. Rodríguez I., Planas E., Grañas A., Herrera P., Sánchez G., Rambla M. ¿De qué enfermamos en Afganistán? Sanidad mil. 2016, 72, 4, 285-287.
31. Planas E. E., et al. Yala-Yala: ¿cómo fue la gastroenteritis en Badghis (Afganistán)? Sanid. Mil. 2016, 72, 2, 125-128.
32. Li X., Kan EM., Lu J., Cao Y., Wong RK., Keshavarzian A., Wilder-Smith CH. Combat training increases intestinal permeability, immune activation and gastrointestinal symptoms in soldiers. Aliment Pharmacol Ther. 2013, 37, 799–809.
33. Cuadernos de estrategia 203. Emergencias pandémicas en un mundo globalizado: amenazas a la seguridad. Instituto Español de Estudios Estratégicos. Ministerio de Defensa. 2019. Disponible en URL: http://www.ieee.es/Galerias/fichero/cuadernos/CE_203_2p.pdf
34. Bioterrorism Agents/Diseases. Centers for Disease Control and Prevention. 2018. Disponible en URL: <https://emergency.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp>
35. U.S. Army Center for Health Promotion and Preventive Medicine. The Medical NBC Battlebook. 2000. Disponible en URL: <https://apps.dtic.mil/dtic/tr/fulltext/u2/a429006.pdf>
36. Khan AS., Swerdlow DL., Juranek DD. Precautions against bio-



- logical and chemical terrorism directed at food and water supplies. Public Health Rep. 2001, 116, 1, 3-14.
37. Public health response to biological and chemical weapons—WHO guidance. Precautions against the sabotage of drinking-water, food, and other products. World Health Organization. Disponible en URL: <https://www.who.int/csr/delibepidemics/annex5.pdf>
38. Connor BA. Self-treatable conditions. Travelers' diarrhea. In Centers for Disease Control and Prevention. CDC Yellow Book: Health Information for International Travel. Ed. Oxford University Press. 2018.
39. Bouckennooghe A., Kass B. general principles in self - treating travelers' diarrhea abroad. En: Travelers' diarrhea. Ed. BC Decker Inc. 2003.
40. DuPont H., Mattila L. Antimicrobial treatment: an algorithmic approach. En: Travelers'diarrhea. Ed. BC Decker Inc. 2003.
41. Sales para rehidratación oral. Asociación Española de Pediatría. 2018. Disponible en URL:<https://www.aeped.es/comite-medamentos/pediamecum/sales-rehidratacion-oral>
42. Manrique I., Mora A., Álvarez G. Nuevas pautas de rehidratación en el manejo de la gastroenteritis aguda en urgencias. An Pediatr Contin. 2011, 9, 2, 106-15.
43. FICHA TÉCNICA Salvacolina Flas 2 mg comprimidos bucodispersables. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2019.
44. Hill D., Ryan E. Management of travelers' diarrhoea. BMJ. 2008, 337.
45. Torrado G., Aberturas MR., Molpeceres J., Peña MA., Villarrubia A. Estudio comparativo de disgregación de diferentes formulaciones de olanzapina. An. R. Acad. Farm. 2011, 77, 58-75.
46. 2.9.34. Densidad aparente y densidad después de asentamiento de los polvos. Real Farmacopea Española, acceso restringido con clave [Internet]. 2020. [Consultado 21 de octubre de 2020].
47. Moreton R. Calcium Phosphate, Dibasic Dihydrate. En: Handbook of pharmaceutical excipients. Rowe R., Sheskey P. y Quinn M. 6ª Ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. 2009.
48. Allen L. y Luner P. Magnesium stearate. En: Handbook of pharmaceutical excipients. Rowe R., Sheskey P. y Quinn M. 6ª Ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. 2009.
49. Armstrong NA. Mannitol. En: Handbook of pharmaceutical excipients. Rowe R., Sheskey P. y Quinn M. 6ª Ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. 2009.
50. Rogers T. Hypromellose. En: Handbook of pharmaceutical excipients. Rowe R., Sheskey P. y Quinn M. 6ª Ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. 2009.
51. Young PM. Sodium starch glycolate. En: Handbook of pharmaceutical excipients. Rowe R., Sheskey P. y Quinn M. 6ª Ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. 2009.
52. Langdon BA, Mullarney MP. Menthol. En: Handbook of pharmaceutical excipients. Rowe R., Sheskey P. y Quinn M. 6ª Ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. 2009.
53. Chauhan R. Taste masking: A unique approach for bitter drugs. J. Stem.Cell. Bio. Transplant. 2017, 1, 2-12.
54. Thoke S., et al. Review On: Taste masking approaches and Evaluation of Taste Masking. Int J Ph Sci. 2012, 3, 1895-1907.
55. Sohi H., Sultana Y., Khar RK. Taste Masking Technologies in Oral Pharmaceuticals: Recent Developments and Approaches. Drug Dev Ind Pharm. 2004, 30, 5, 429-448.
56. Inoue Y., Funato S., Suzuki R., Morita Y., Murata I., Kanamoto I. Human sensory testing of loperamide hydrochloride preparations for children to improve their palatability. World J. Pharm. Sci. 2015, 3, 570-579.
57. Deepak S., Dinesh K. et al. Taste Masking Technologies: A Novel Approach for the improvement of Organoleptic Property of Pharmaceutically Active Substance. Inter Res J Pharm. 2012, 3, 4, 108-116.
58. Sayalero ML., Maderuelo, C. Formas sólidas orales de liberación inmediata. En: Tratado de tecnología Farmacéutica. Volumen III: formas de dosificación. Ed. Síntesis. 2017.
59. García N., del Barrio P. Corrección de propiedades organolépticas. En: Tratado de tecnología Farmacéutica. Volumen III: formas de dosificación. Ed. Síntesis. 2017.
60. Ficha seguridad 261003 - ANISE 1003 FLAVOUR. Flavours & Technology. 2017.
61. Goggin PL. Sodium cyclamate. En: Handbook of pharmaceutical excipients. Rowe R., Sheskey P. y Quinn M. 6ª Ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. 2009.
62. 2.9.6. Uniformidad de contenido de las preparaciones unidosis. Real Farmacopea Española, acceso restringido con clave [Internet]. 2020. [Consultado 20 de octubre de 2020].
63. 2.9.5. Uniformidad de masa de las preparaciones unidosis. Real Farmacopea Española, acceso restringido con clave [Internet]. 2020. [Consultado 20 de octubre de 2020].
64. 2.9.7. Friabilidad de los comprimidos no recubiertos. Real Farmacopea Española, acceso restringido con clave [Internet]. 2020. [Consultado 20 de octubre de 2020].
65. 2.9.8. Resistencia de los comprimidos a la rotura. Real Farmacopea Española, acceso restringido con clave [Internet]. 2020. [Consultado 20 de octubre de 2020].
66. 2.9.1. Disgregación de comprimidos y cápsulas. Real Farmacopea Española, acceso restringido con clave [Internet]. 2020. [Consultado 20 de octubre de 2020].
67. 2.9.3. Ensayo de disolución de las formas farmacéuticas sólidas. Real Farmacopea Española, acceso restringido con clave [Internet]. 2020. [Consultado 20 de octubre de 2020].
68. Divisibilidad de los comprimidos. Comprimidos. Real Farmaco-



- pea Española, acceso restringido con clave [Internet]. 2020. [Consultado 21 de octubre de 2020].
69. Halder A., Behera A., Si S., Biswal I., Dinda A. Preparation of loperamide hydrochloride chewable tablet: Method validation by HPLC. *Int. J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* 2012, 4, 372–381.
70. Sujatha T., Balmuralikrishna K., Raju R. A validated RP-HPLC method for the estimation of loperamide hydrochloride in tablet dosage forms. *Int. J. Chem Tech Res.* 2014, 6, 1097–1102.
71. Sonawane AM., Dudhe PB., Chalke NH., Bhagat KB. Development and validation RP- HPLC method for the simultaneous determination of loperamide hydrochloride and norfloxacin in pharmaceutical formulation. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 2016, 7, 3441–3445.
72. Kabir H., Paul RK., Rahaman MS., Ahmad MF., Bhattacharjya DK., Rahaman MS. Method validation for assay of loperamide hydrochloride by HPLC in loperamide hydrochloride tablets. *Int. J. Adv. Res. Chem. Sci.* 2017, 4, 11–27.
73. Suneetha A., Sharmila N., Purnima M. Stability indicating RP-HPLC method for the determination & validation of loperamide hydrochloride & simethicone in pharmaceutical dosage form. *World J. Pharm. Pharm. Sci.* 2017, 6, 955–971.
74. ICH Q2 (R1) Validation of analytical procedures: text and methodology. (CPMP/ICH/381/95). European Medicines Agency. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q2-r1-validation-analytical-procedures-text-methodology#current-effective-version-section>
75. Centro de Información Online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2021. Disponible en URL: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
76. Comprimidos bucodispersables de loperamida. Vademécum. 2021. Disponible en URL: https://www.vademecum.es/medicamento-salvacolina+flas+comp.+bucodispersable+2+mg_equivalecias_46398?tri=nameforme&oderSeq=ASC
77. Annual report pursuant to section 13 of the securities exchange act for the fiscal year ended December 29, 2019. JOHNSON & JOHNSON. 2019. Disponible en URL: <https://johnsonandjohnson.gcs-web.com/node/46106/html#sBA61C6974B02514088A51D14F9CE0D03>
78. Imodium Akut Lingual Schmelztablette 2 mg. Información especializada. Resumen de las características del medicamento. 2015. Disponible en URL: https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/69600.pdf
79. Imodium Instant Comprimé Orodispersible 2 mg. Prospecto: información para el usuario. 2020. Disponible en URL : https://www.pixelpharma.be/files/products/1303338/1303338_fr.pdf
80. Imodium Instant Orodispersible Tablet 2 mg. Resumen características medicamento. 2020. Disponible en URL: <http://www.hpra.ie/img/uploaded/swedocuments/164215c3-5a8d-428c-845d-bc6e3a1fca38.pdf>
81. Imodium Rapid Comprimidos Orodispersível 2 mg. Resumen características del medicamento. 2012. Disponible en URL: <https://farmacia24.eu/content/MNSRM/2438489.pdf>
82. Imodium Comprimat Orodispersabil 2 mg. Resumen características del medicamento. 2019 Disponible en URL: https://www.injconsumer.ro/sites/brandhub_soe/files/ficha-tecnica-imodium-instant.pdf
83. Imodium Munsönderfallande Tablett 2 mg. Resumen características del medicamento. 2020. Disponible en URL : https://docetp.mpa.se/LMF/Imodium%20orodispersible%20tablet%20SmPC_09001bee807a4372.pdf
84. Sayalero ML., Maderuelo C. Formas sólidas orales de liberación inmediata. Tratado de Tecnología Farmacéutica. En: Volumen III Formas de dosificación. 1ª Ed. Síntesis. 2017.
85. Podczek F. Gelatin. En: Handbook of pharmaceutical excipients. Rowe R., Sheskey P. y Quinn M. 6ª Ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. 2009.
86. Jones RJ., Rajabi-Siahboomi A., Levina M., Perrie Y., Mohammed AR. The influence of formulation and manufacturing process parameters on the characteristics of lyophilized orally disintegrating tablets. *Pharmaceutics.* 2011, 20, 3(3), 440-57.
87. Patil PB., More NS. Tour. Recent trends in orodispersible tablets — an overview of formulation technology and future prospects. *IJPSR.* 2015, 6, 7, 1056-1066.
88. Civera C., Córdoba M. Reología de materias primas de uso farmacéutico. En: Manual de Tecnología Farmacéutica. 1ª Ed. Elsevier. 2012.
89. Merck. 2021. Disponible en URL: <https://www.merckmillipore.com/ES/es>
90. Caira, MR., Gerber JJ., Lotter AP. Hydration of drug molecules: Cavity inclusion of water in crystals of loperamide hydrochloride tetrahydrate. *Supramol. Chem.* 1995, 5, 225–230.
91. Newman AW., Andres MC., Stahly GP., Ohannessian L., Adair A. Unsolvated enantiotropic polymorphs of loperamide hydrochloride. *AAPS PharmSci.* 2002, 4, 1816.
92. Woertz C., Kleinebudde P. Development of orodispersible polymer films with focus on the solid-state characterization of crystalline loperamide. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2015, 94, 52–63.
93. Rompay J., Carter JE. Clorhidrato de loperamida. En: perfiles analíticos de sustancias y excipientes de drogas. Florey K. Ed. Academic Press. 1990.



94. Carlton RA. Experimental methods in the study of thermodynamic polymorph stability relationships. *Am. Pharm. Rev.* 2006, 9, 88–93.
95. Landin M.; Rowe RC., York P. Structural changes during the dehydration of dicalcium phosphate dehydrate. *Eur. J. Pharm. Sci.* 1994, 2, 245–252.
96. Medina D., Ferreira A., Cavaleiro E., Vargas, D. Polymorphism and thermal behavior of sodium cyclamate. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2019, 137, 1307–1313.
97. Ali F., Kumar R., Sahu, P.L., Singh GN. Physicochemical characterization and compatibility study of roflumilast with various pharmaceutical excipients. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2017, 130, 1627–1641.
98. Chavan RB., Shastri NR. Polymorphic transformation as a result of atovaquone incompatibility with selected excipients. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2018, 131, 2129–2139.
99. Georgy KR., Farid RM., Latif, R., Benda ER. A new design for a chronological release profile of etodolac from coated bilayer tablets: In-vitro and in-vivo assessment. *J. Adv. Res.* 2018, 15, 37–47.
100. Indrayanto G., Mugiardjo HR. Compatibility study between famotidine and some excipients using differential scanning calorimetry. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1994, 20, 911–920.
101. Thomas VH., Naath M. Design and utilization of the drug–excipient chemical compatibility automated system. *Int. J. Pharm.* 2008, 359, 150–157.
102. Kiss D., Zelkó R., Novák C., Éhen Z. Application of DSC and NIRS to study the compatibility of metronidazole with different pharmaceutical excipients. *J. Therm. Anal. Cal.* 2006, 84, 447–451.
103. Chadha R., Swati, BS. Drug–Excipient compatibility screening. Role of thermoanalytical and spectroscopic techniques. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2014, 87, 82–97.
104. Sachin TV., Deodhar, M.N.; Prakya, V. Advances in analytical techniques used in predicting drug–excipient interactions. *Int. J. Pharm. Tech.* 2014, 6, 6388–6417.
105. Venkateswarlu K., Preethi JK., Chandrasekhar KB. Enhancement of loperamide dissolution rate by liquid-solid compact technique. *Adv. Pharm. Bull.* 2016, 6, 385–390.
106. Aigner Z., Heinrich R., Sipos E., Farkas G., Ciurba A., Berkesi, O., Szabó-Révész P. Compatibility studies of aceclofenac with retard tablet excipients by means of thermal and FT-IR spectroscopic methods. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2011, 104, 265–271.
107. Stulzer HK., Tagliari MP., Cruz AP., Silva MA., Laranjeira M. Compatibility studies between piroxicam and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms. *Pharm. Chem. J.* 2008, 42, 215–219.
108. Ríos M. Developments in scanning electron microscopy for tablet and granule characterization. *Pharm. Tech.* 2008, 2, 36–38.
109. Dadhich T., Kumar M., Pathak K. Capsulated surface solid dispersion of loperamide for targeted delivery. *Pharm. Chem.* 2016, 3, 78–90.
110. USP 31 —NF 26. Capítulo General 1225. Validación de métodos farmacopéicos.
111. UNE-EN ISO/IEC 17025:2005. Evaluación de la conformidad. Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y de calibración. 2005.
112. Borman P., Elder D. Q2 (R1) Validation of analytical procedures: an implementation guide. *Global of Journal for Pharma and Allied Science.* 2017. 1127-166.
113. Magnusson TB., Örnemark U. Eurachem Guide: the fitness for purpose of analytical methods — a laboratory guide to method validation and related topics. 2a Ed. 2014. Disponible en URL: www.eurachem.org
114. Barwick V. Eurachem/CITAC Guide: Guide to Quality in Analytical Chemistry: An Aid to Accreditation. 3a Ed. 2016. Disponible en URL: www.eurachem.org
115. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) and Analytical PROCEDURES AND METHODS VALIDATION FOR DRUGS AND BIOLOGICS GUIDANCE FOR INDUSTRY. 2015. Disponible en URL: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm386366.pdf>
116. Vessman J., et al. Selectivity in analytical chemistry. *Pure Appl. Chem.*, 2001, 73(8), 1381.
117. Anexo 20: Gestión de riesgos para la calidad. Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. MINISTERIO DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL E IGUALDAD. 2008. Disponible en URL: https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/anexos/33_anexo-20.pdf
118. Gomez A. Herramientas de gestión de calidad. Con ejemplos prácticos en base a requisitos de la norma ISO 9001:2015. 1ª Ed. 2018.
119. Juberías A., Zamanillo A., Cabrera JI., Verón M., Urquía ML., Salado G. Gestión del riesgo en la transferencia de procesos productivos: Aplicación a la fabricación de comprimidos de oseltamivir en la pandemia de gripe A. *San. Mil.* 2011, 67(4), 334-344.

Si desea citar nuestro artículo:

Propuesta de una nueva forma farmacéutica basada en comprimidos bucodispersables para la optimización terapéutica y el tratamiento de la diarrea aguda inespecífica en zona de operaciones

Alejandro Blasco Barbero, Ángeles Peña Fernández y Guillermo Torrado

An Real Acad Farm (Internet).

An. Real Acad. Farm. Vol. 89. nº1 (2023) · pp. 53-95

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2023.89.01.032>

EVALUACIÓN DEL CONOCIMIENTO EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA A PERSONAS CON DISCAPACIDAD VISUAL EN ESTUDIANTES DE REGENCIA DE FARMACIA DE UNA UNIVERSIDAD DE COLOMBIA

EVALUATION OF KNOWLEDGE IN PHARMACEUTICAL CARE FOR PEOPLE WITH VISUAL DISABILITIES IN STUDENTS OF PHARMACY REGENCY OF A UNIVERSITY OF COLOMBIA

Jorge Humberto Restrepo Zapata, Lina Marcela Céspedes Palacio, Denny Solany Toloza García y Paula Camila Vásquez Hernández

Universidad Santiago de Cali, Valle del Cauca, Colombia

corresponding author: jorgehumberes@hotmail.com

ARTÍCULO DE REVISIÓN

RESUMEN

En la formación académica y profesional del personal de farmacia sean desde el punto de vista técnico, tecnológico o profesional incluyendo a la Química farmacéutica, no solo se debe centralizar en cúmulo de conocimientos y practicas formativas sino que además debemos contemplar aspectos socio-morales como el de tener profesionales los mas completos formativos como para una atención farmacéutica para personal con discapacidades visuales, físicas o neurológicas (dependiendo del grado de complejidad); donde el poder de su rehabilitación radica en su independencia y habilidad de desenvolverse por sí solos autosuficientes.

Por todo lo anterior se requiere que dentro del plan educativo institucional o llamados pensul académicos se contemple en las clases socio -éticas formación de lenguaje de señas o capacitaciones para atención ambulatoria y Clinicas a este tipo de población que tienen los mismos derechos y deberes ciudadanos de sus congéneres.

ABSTRACT

In the academic and professional training of pharmacy personnel, whether from a technical, technological or professional point of view, including Pharmaceutical Chemistry, not only should the accumulation of knowledge and training practices be centralized, but we should also contemplate socio-moral aspects such as to have professionals with the most complete training such as pharmaceutical care for personnel with visual, physical or neurological disabilities (depending on the degree of complexity); where the power of their rehabilitation lies in their independence and ability to function on their own, self-sufficient.

For all of the above, it is required that within the institutional educational plan or called academic pensul, socio-ethical classes provide sign language training or training for outpatient care and clinics for this type of population that have the same rights and duties as citizens of their congeners.

Palabras Clave:

discapacidad visual
regentes de farmacia
lenguaje de señas
Braille
pensul académico

Keywords:

visual impairment
pharmacy regents
sign language
Braille
academic pensul



1. INTRODUCCIÓN

Las investigaciones dedicadas en atención del paciente son cada vez más numerosas, nuestra sociedad está sujeta a un continuo proceso de cambio donde la unión y enseñanza forman una relación; por eso no solo el trato especial se da en casa, sino que es importante expandirlo a todas las áreas de la sociedad (salud, educación, grupos Sociales, etc.). Al desenvolvemos en un ámbito laboral donde la atención arraiga una población objetivo, (son todas las personas con diferentes modos de pensar, actuar y distintas capacidades), no se está exentos a que llegue el día de tener que atender a una persona con una discapacidad o limitación, entre ellas la visual (baja visión y ceguera), la cual está luchando por demostrarle al mundo que también merecen ser tratados con autonomía y que pueden valerse por sí mismos, siendo esto su base de auto superación, rehabilitación e independencia.

Esto genera la importancia en la enseñanza académica a Regentes de Farmacia de la adecuada atención a personas con discapacidad o limitación visual para poder contribuir en su recuperación integral.

"Basados en ley 115 de febrero 8 de 1994 por la cual se expide la ley general de educación. El congreso de la república de Colombia decreta: artículo 1o. objeto de la ley. La educación es un proceso de formación permanente, personal, cultural y social **que se fundamenta en una concepción integral de la persona humana**, de su dignidad, de sus derechos y de sus deberes" (1).

La visión desempeña un papel central en la vida de un ser humano, al igual que el tacto, el olfato; el poder ver es necesario ya que nos ayuda a distinguir los colores, reconocer lugares, llegar con facilidad a sitios recurrentes y necesarios en nuestro diario vivir. Pensando en esto como estudiantes del área de la salud, surge una pregunta...

¿Cómo hacen aquellos que no tienen visión, al ir a una farmacia? Identificar sus medicamentos y si fuesen poli formulado en qué orden tomarlos si su proceso de auto superación implica su autonomía e independencia.

En Cali al igual que en el resto del país existe una gran población de personas invidentes, razones: accidentes, defectos genéticos, entre otras; la meta es dar a conocer el nivel de conocimiento que presentan los estudiantes de Regencia de Farmacia de los semestres 4- 5 y 6 de una universidad Colombiana en la atención adecuada a un paciente con discapacidad o limitación visual, ya que es necesario que se preparen para enfrentar una realidad inminente como esta; no tener visión no es una enfermedad, pero si es una limitación que obstruye la vida de quienes la padecen; así

que es necesario aportar desde nuestro campo como Regentes de Farmacia; implementar medidas que aseguren una excelente atención y dispensación farmacéutica a la población, en especial a los invidentes.

Las cauciones constitucionales, en la que se reconoce la protección de derechos, a la notificación visual y sensorial, así como también el buen vivir, de todos los ciudadanos, incluidas las personas con discapacidad, los derechos del consumidor basado en la protección jurídica, normas contempladas en la **LEY ESTATUTARIA 1618 DE 2013**. La Convención de los Derechos de las personas con discapacidad, reconoce la igualdad, libertad, paz, justicia, dignidad, igualdad de oportunidades. Ha sido útil la aplicación del método, inductivo, deductivo, científico y descriptivo; así mismo ha realizado entrevistas y encuestas, obteniendo resultados propicios, comprobación de objetivos, hipótesis, diversos criterios jurídicos que ha sido un gran aporte en la presente investigación (2).

De acuerdo con lo reportado en el informe de la Organización Mundial de la Salud, Global Data on Visual Impairments del 2010, el número de invidentes a nivel mundial era de 39 millones de personas y 264 millones de personas con baja visión, de los cuales 3 millones (8%) con ceguera están en Centro y Suramérica y 23 millones de personas con baja visión (9.5%). Del total de personas ciegas, 4% correspondían a ceguera infantil. Según el DANE, los limitados visuales (LV) en 2013 son cerca de 1.144.000 con una tasa nacional de 28 por cada 1.000 habitantes, para un total del 43% de los discapacitados en Colombia. La mayoría de los invidentes son mujeres (53%). En dieciséis departamentos hay tasas por encima de la media y los departamentos con las tasas más altas son Huila Putumayo, Boyacá, Caquetá, Nariño, Cauca y Vaupés. Los departamentos con mayor número de personas con discapacidad visual son en su orden Antioquia, Bogotá, Valle del Cauca, Cundinamarca, Nariño y Santander. En Colombia, se estima que hay 7.000 colombianos ciegos por cada millón (350.000 ciegos en todo el territorio)(3). Teniendo en cuenta la ley que está en proyecto de la aprobación del sistema braille y de diferentes tipos de marcación para hacer más efectiva la comunicación de los invidentes se hace referencia a:

En Colombia existe la **ley 1680 del 20 de noviembre del 2013**, la cual tiene como objetivo garantizar el acceso autónomo e independiente de las personas ciegas y con baja visión, a la información, al conocimiento, y a las tecnologías de la información y las comunicaciones, para hacer efectiva su inclusión y plena participación en la sociedad. En su artículo 12 esta ley garantiza el acceso a obras científicas y literarias por medio del sistema braille:

"Artículo 12. Limitaciones y excepciones a los Derechos de Autor. Para garantizar la autonomía y la independencia de las per-



sonas ciegas y con baja visión en el ejercicio de sus derechos a la información, las comunicaciones y el conocimiento, las obras literarias, científicas, artísticas, audiovisuales, producidas en cualquier formato, medio o procedimiento, podrán ser reproducidas, distribuidas, comunicadas, traducidas, adaptadas, arregladas o transformadas en braille y en los demás modos, medios y formatos de comunicación accesibles que elijan las personas ciegas y con baja visión, sin autorización de sus autores ni pago de los Derechos de Autor, siempre y cuando la reproducción, distribución, comunicación, traducción, adaptación, transformación o el arreglo, sean hechos sin fines de lucro y cumpliendo la obligación de mencionar el nombre del autor y el título de las obras así utilizadas.”

Varios intentos se han hecho en el Congreso de la República para instaurar el sistema braille en varios sectores, lamentablemente sin materializarse. Algunos de estos esfuerzos fueron:

- PL 171 de 2004S: Braille en los tarjetones electorales (Archivado).
- PL 07 de 2004S: Braille en la moneda colombiana (Archivado).
- PL 04 de 2004S: Braille en las etiquetas de los medicamentos (Archivado).
- PL 248 de 2004S: Braille en las etiquetas de los medicamentos (surtió los cuatro debates y se archivó porque no alcanzó la conciliación).

El Instituto Nacional para Ciegos —INCI, entidad oficial, trabaja para garantizar los derechos de los colombianos ciegos y con baja visión en el acceso a la información a través de la Imprenta Nacional de Braille.

En este contexto, entre otras, el INCI tiene las siguientes funciones:

1. Proponer al Gobierno Nacional los planes y programas de desarrollo social destinados a la integración educativa, laboral, social y cultural de las personas con discapacidad visual en Colombia.
2. Presentar proyectos de ley al Congreso de la República previa autorización de los Ministerios de Educación Nacional y del Interior y de la Justicia, relacionados con las garantías constitucionales y legales para satisfacer las necesidades de la población con discapacidad visual en el país.
3. Velar por la igualdad material, real y efectiva y la participación democrática de las personas con discapacidad visual.
4. Promover la efectividad de los derechos a la información y la circulación de Personas con discapacidad visual.
5. Velar por la participación democrática de las personas con discapacidad visual en los procesos electorales en coordinación con la Registraduría Nacional del Estado civil de manera que al

momento de sufragar su voto sea secreto, autónomo e individual.

6. Velar por la efectividad de los derechos constitucionales y legales de las personas con limitación visual.

Si bien el INCI, tiene programas para la inclusión de las personas con ceguera, como: la biblioteca Virtual, imprenta, radio y asistencia técnica; y existen salas especializadas de internet en varias ciudades del país, no hay un mandato que exija el uso del sistema braille en todos los empaques de productos que se ofrezcan al público, ya sean alimenticios o medicinales, ni en los lugares públicos y sitios de interés, que facilite el acceso a los invidentes.

El INCI como ente oficial y rector, tiene la única imprenta braille oficial en Colombia. Esta imprenta, se encarga de elaborar y producir documentos accesibles para la población con discapacidad visual incluyendo a los niños, niñas y jóvenes en edad escolar, así como apoyo a la población adulta y adultos mayores. También tiene varios servicios tales como:

- Braille gratuito
- Termoformado gratuito
- Tinta braille gratuito
- Señalización en braille
- Braille en láminas de zinc

Con esta información se hace notar la importancia de fortalecer los niveles educativos sobre la dispensación asertiva y el sistema braille como medio de comunicación para invidentes(4).

Este trabajo es realizado, con el fin de identificar el nivel de conocimiento con el que salen los estudiantes al campo de trabajo, a la hora de brindar una atención al personal con discapacidad o limitación visual; con el propósito de ampliar el conocimiento sobre una adecuada atención farmacéutica y brindar estrategias necesarias a los futuros Regentes de Farmacia de nuestra Universidad Colombiana con el objetivo de fomentar una comunicación asertiva la cual permita integrar la autonomía del paciente con una buena dispensación.

2. MÉTODO

Tipo de estudio: Se manejó un tipo de estudio Transversal — Descriptivo.

Con este estudio se determinó el conocimiento que tienen los Estudiantes de Regencia de Farmacia matriculados en los semestres 4 - 5 y 6 de nuestra universidad sobre el sistema braille y la atención a discapacitados visuales.



2.1. Población y muestra

Estudiantes de Regencia de Farmacia de una Universidad de Colombia del año 2019 B: Encuesta dirigida a 76 estudiantes inscritos en los semestres 4 – 5 y 6 el cual va desde el 1 de agosto hasta el 30 noviembre; sobre el conocimiento del sistema braille y atención farmacéutica a personas con discapacidad visual. De los cuales se toma a 63 estudiantes.

2.2. Recolección de datos :

Primera fase

La metodología que se utilizó fue coherente y permitió tener una base sólida, la cual contiene información necesaria para poder realizar el proyecto, los resultados derivaron del proceso analítico e interpretativo de las relaciones entre datos obtenidos (19).

Se realizó encuesta y análisis de datos.

- ¿Cuál fue el tipo de dato que permitió responder las preguntas de investigación?
- Cualquier opinión unitaria de información sencilla hasta la más compleja, fueron datos utilizados en nuestra investigación.
- ¿Cuáles fueron las fuentes de donde obtuvieron los datos?
- 63 estudiantes de Regencia de Farmacia de los semestres 4 – 5 y 6 de nuestra Universidad Colombiana.
- ¿A través de qué medio o método se recolectaron los datos?

A través de una encuesta se hallaron datos necesarios para la ejecución de la investigación.

Instrumentos de recolección de datos:

- **Validez:** Es el grado en que una encuesta caracteriza el dato que pretende medir.
- **Objetividad:** Hace referencia al grado de información permeable a la influencia de los sesgos y tendencias de los investigadores que administran califican o interpretan.
- Estos tres parámetros antes mencionados no se asumen, se aprueban.
- La encuesta en un instrumento versátil, eficiente, útil y sencillo para recolectar la información deseada.
- **Tipo de encuesta**
- Estadísticamente no representativa
- **Tamaño de la muestra**
- De los 76 estudiantes inscritos en el programa de Regencia de Farmacia de nuestra universidad de los semestres 4 – 5 y 6 que son el 100% se tomó el 84% que equivale a 63 estudiantes los cuales fueron encuestados.

Selección de la muestra:

No probabilística o dirigida. Muestra de expertos

Estructura del cuestionario

Esta encuesta tuvo como objetivo evaluar el conocimiento en los estudiantes de Regencia de Farmacia sobre el braille y atención farmacéutica a discapacitados visuales, para lo cual se solicitó la colaboración respondiendo 10 preguntas. Les tomó aproximadamente 10 minutos. La información entregada fue manejada con la más estricta confidencialidad recopilada en tabla excel.

Modo de aplicación: autoadministrado

Segunda fase:

Se analizaron los resultados de las encuestas donde se demuestra la deficiencia en el conocimiento de los estudiantes.

Procesamiento de datos

La recolección de los datos se logró a través de una encuesta realizada a los Regentes de Farmacia, donde se obtuvo la información necesaria sobre los conocimientos que tienen en atención farmacéutica a pacientes discapacitados visuales y sistema braille; fueron evaluados y ordenados los resultados con el fin de obtener información útil, que luego fue analizada, para así tomar decisiones y acciones que se estimen convenientes.

La información se presenta con datos estadísticos a través de una tabla de excel. Se usan diagramas circulares para presentar variables de la información.

Consideraciones éticas

El rol en este proyecto fue participar como mediadoras en la obtención de información sobre el conocimiento que tienen los estudiantes para una buena atención farmacéutica hacia personas con discapacidad o limitación visual y sistema braille, para ello principalmente se obtuvo todo tipo de información y métodos.

Categoría de la investigación según resolución No 008430 de 1993:

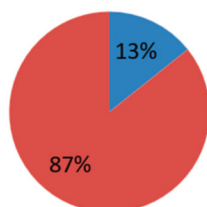
“ Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”(19).

La población sujeta a la investigación fueron los estudiantes de Regencia de Farmacia de los semestres 4 – 5 y 6 de nuestra Universidad Colombiana del período 2019 B ; ya que este proyecto sirvió como base para demostrar el nivel de conocimiento que presentan a la hora de tratar a un paciente con discapacidad visual y no está siendo excluyente, esto se llevó a cabo con la participación de 64 personas donde aceptaron ser parte del estudio que se realizó.

3. RESULTADOS

1. ¿LE HA TOCADO ATENDER A UNA PERSONA CON DISCAPACIDAD VISUAL?

■ SI ■ NO

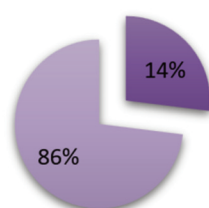


1. ¿LE HA TOCADO ATENDER A UNA PERSONA CON DISCAPACIDAD VISUAL?	TOTAL	PORCENTAJE
SI	8	13%
NO	55	87%
TOTAL	63	100%

En UNA UNIVERSIDAD DE COLOMBIA; del 100% de los estudiantes encuestados, el 85% refiere no tener familiares con discapacidad visual y el 15% afirman tener familiares.

2. ¿CONOCE SI HAY NORMA QUE AMPARE A PERSONAS CON DISCAPACIDAD VISUAL?

■ SI ■ NO

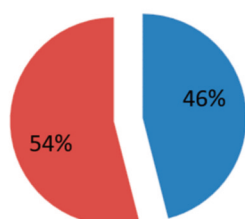


2. ¿CONOCE SI HAY NORMA QUE AMPARE A PERSONAS CON DISCAPACIDAD VISUAL?	TOTAL	PORCENTAJE
SI	9	14%
NO	54	86%
TOTAL	63	100%

En UNA UNIVERSIDAD DE COLOMBIA del 100% de los estudiantes encuestados, el 86% desconocen si hay norma que ampare a las personas con discapacidad o limitación visuales y el 14% afirman tener conocimiento..

3. ¿CONOCE QUE ES EL SISTEMA BRAILLE?

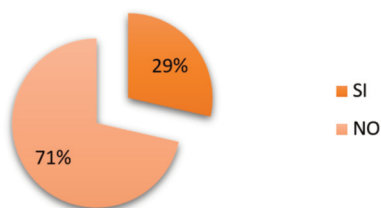
■ SI ■ NO



3. ¿CONOCE QUE ES EL SISTEMA BRAILLE?	TOTAL	PORCENTAJE
SI	29	46%
NO	34	54%
TOTAL	63	100%

En UNA UNIVERSIDAD DE COLOMBIA; del 100% de los estudiantes encuestados, el 46% afirma tener conocimiento sobre el sistema braille y el 54% refieren no tener conocimiento.

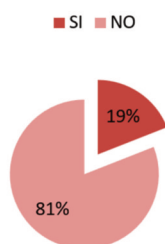
4. ¿HA TENIDO CONTACTO CON MEDICAMENTO ROTULADO CON EL SISTEMA BRAILLE?



4. ¿HA TENIDO CONTACTO CON MEDICAMENTO ROTULADO CON EL SISTEMA BRAILLE?	TOTAL	PORCENTAJE
SI	18	29%
NO	45	71%
TOTAL	63	100%

En UNA UNIVERSIDAD DE COLOMBIA; del 100% de los estudiantes encuestados, el 71% refiere no haber tenido contacto con un medicamento rotulado o marcado con el sistema braille y el 29% lo afirman.

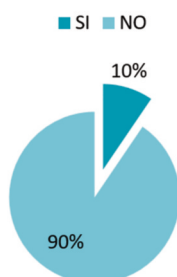
5. CONOCE OTRAS MEDIDAS DE COMUNICACION PARA PERSONAS CON DISCAPACIDAD VISUAL?



5. ¿CONOCE OTRAS MEDIDAS DE COMUNICACION PARA PERSONAS CON DISCAPACIDAD VISUAL?	TOTAL	PORCENTAJE
SI	12	19%
NO	51	81%
TOTAL	63	100%

En UNA UNIVERSIDAD DE COLOMBIA; del 100% de los estudiantes encuestados, el 81% refiere no conocer otras medidas o medios de comunicación para personas con discapacidad visual y el 19% lo afirman.

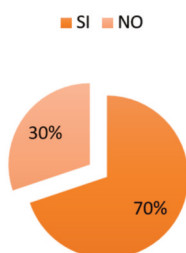
6. ¿SABE EL PROCESO ADECUADO PARA LA DISPENSACION A PERSONAS CON DISCAPACIDAD VISUAL?



6. ¿SABE EL PROCESO ADECUADO PARA LA DISPENSACION A PERSONAS CON DISCAPACIDAD VISUAL?	TOTAL	PORCENTAJE
SI	6	10%
NO	57	90%
TOTAL	63	100%

En UNA UNIVERSIDAD DE COLOMBIA; del 100% de los estudiantes encuestados, el 90% refiere no saber el proceso adecuado para la dispensación a personas con discapacidad visual y el 10% afirman conocer del proceso

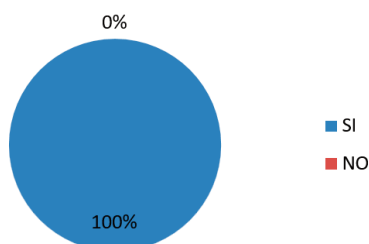
7. ¿CONSIDERA PERTINENTE LA AUTONOMIA DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD VISUAL?



7. ¿CONSIDERA PERTINENTE LA AUTONOMIA DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD VISUAL?	TOTAL	PORCENTAJE
SI	44	70%
NO	19	30%
TOTAL	63	100%

En UNA UNIVERSIDAD DE COLOMBIA; del 100% de los estudiantes encuestados, el 70% considera pertinente la autonomía de las personas con discapacidad visual el 30% no lo considera.

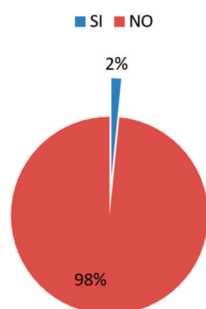
8. ¿CONSIDERA IMPORTANTE CAPACITAR AL PERSONAL FARMACEUTICO EN LA ATENCION A USUARIOS CON DISCAPACIDAD VISUAL?



8. ¿CONSIDERA IMPORTANTE CAPACITAR AL PERSONAL FARMACEUTICO EN LA ATENCION A USUARIOS CON DISCAPACIDAD VISUAL?	TOTAL	PORCENTAJE
SI	63	100%
NO	0	0
TOTAL	63	100%

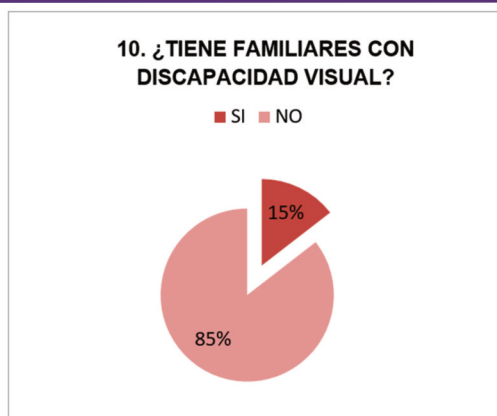
En UNA UNIVERSIDAD DE COLOMBIA; Del 100% de los estudiantes encuestados considera que capacitar al personal farmacéutico en la atención de usuarios con discapacidad visual es importante.

9. ¿CONOCE ALGUNA CADENA DE FARMACIAS ESPECIALIZADA EN LA ATENCION A PERSONAS CON DISCAPACIDAD VISUAL?



9. ¿CONOCE ALGUNA CADENA DE FARMACIAS ESPECIALIZADA EN LA ATENCION A PERSONAS CON DISCAPACIDAD VISUAL?	TOTAL	PORCENTAJE
SI	1	2%
NO	62	98%
TOTAL	63	100%

En UNA UNIVERSIDAD DE COLOMBIA; del 100% de los estudiantes encuestados, el 98% refieren no conocer cadenas de farmacias especializadas en atención a pacientes con discapacidad visual y el 2% afirma tener conocimiento



10. ¿TIENE FAMILIARES CON DISCAPACIDAD VISUAL?	TOTAL	PORCENTAJE
SI	9	15%
NO	53	85%
TOTAL	62	100%

En UNA UNIVERSIDAD DE COLOMBIA; del 100% de los estudiantes encuestados, el 85% refiere no tener familiares con discapacidad visual y el 15% afirman tener familiares.

4. DISCUSION

En las últimas décadas, algunos países se han enfocado en desarrollar un enfoque alternativo de gestión por resultados, orientado a mejorar el desempeño de las instituciones públicas y buscando una mayor eficiencia y efectividad en el uso de los recursos para la inclusión de discapacitados visuales.

Una de las características principales de este proyecto es hacer notoria las falencias en conocimiento que tienen los Regentes de Farmacia y su objetivo es promover la iniciativa, creatividad y proactividad de la atención farmacéutica a discapacitados visuales y sistema Braille para la toma de decisiones de cómo llevarla cabo, con el fin del cumplimiento de la ruta de atención integral de discapacitados visuales y las intervenciones que se deberán desarrollar en el marco de la promoción de la salud, la gestión del riesgo y la gestión de la autonomía.

Sin embargo todos los intentos del gobierno por hacer ver la necesidad de mejorar la autonomía en los invidentes está en proceso de reglamentación y los profesionales en salud se están quedando cortos con dicha actualización, en comparación con la Unión Europea, donde la dispensación de medicamentos para invidentes se hace con un proceso adecuado en su atención, utilizan impresoras marcadoras de braille, los laboratorios farmacéuticos están obligados a rotular con Braille los medicamentos para facilitar el acompañamiento profesional de farmacia al momento de la dispensación es idónea.

"REGLAMENTACIÓN EUROPEA; En la Unión Europa existe una norma del año 2015 que exige a todos los países miembros usar el sistema de lectoescritura Braille en las etiquetas de los medicamentos. La norma UNE-EN ISO 17351 especifica cuáles son los requisitos para el uso del alfabeto braille en las etiquetas de los medicamentos."(6) Por otro lado, existe la Directiva (UE) 2017/1564 del Parlamento Europeo y del Consejo, del 13 de septiembre de

2017, que permite el uso de determinadas obras y otras presentaciones protegidas por derechos de autor y derechos afines en favor de personas ciegas, con discapacidad visual o con otras dificultades para acceder a los textos impresos.

El Parlamento Europeo, ha desarrollado las estrategias para la discapacidad la cual permite disfrutar de todos sus derechos y beneficiarse plenamente de una participación en la economía y la sociedad europea. Estas estrategias se focalizan en la supresión de barreras, para que exista acceso ilimitado a toda clase de información, por eso el Parlamento Europeo ha identificado 8 ámbitos donde se debe actuar para lograr una mejor y mayor inclusión de las personas en condición de discapacidad visual, estas son:

1. Accesibilidad
2. Participación
3. Igualdad
4. Empleo
5. Educación y Formación
6. Protección Social
7. Sanidad
8. Acción Exterior

La accesibilidad está encaminada a garantizar el acceso a los bienes y servicios, específicamente a los servicios públicos.

La participación apunta a lograr mayor participación de los ciudadanos en condición de discapacidad visual a todos los beneficios de la ciudadanía de la Unión Europea, aboliendo las trabas administrativas y permitiendo la participación plena y por igual.

La igualdad busca erradicar la discriminación que existe en contra de las personas en condición de discapacidad.

El empleo posibilita a estas personas a tener ingresos por hacer parte del mercado de trabajo.

La educación y formación promueve un aprendizaje inclusivo para alumnos con esta condición.

La protección social genera condiciones de vida digna para las personas en condición de discapacidad.



La sanidad busca Potenciar la igualdad de acceso a los servicios sanitarios y a las instalaciones vinculadas para las personas en condición de discapacidad.

La acción exterior donde se promueven los derechos de las personas en condición de discapacidad fuera del territorio europeo.

Según la Unión Europea, para desarrollar estas estrategias, es necesario el apoyo financiero y la recopilación de datos y estadísticas del sector. Para el caso de Colombia, el INCI deberá velar por la aplicación de esta Ley y gestionar los recursos necesarios, así como gestionar con el Ministerio de Salud la recopilación de la información para saber exactamente cuántas personas existen en el país con discapacidad visual y que es lo que realmente necesitan”(3).

Sin embargo, los resultados obtenidos con este proyecto después de realizarse la encuesta pertinente, muestra el nivel de conocimiento que tienen los estudiantes de Regencia de Farmacia de una universidad colombiana, en efecto, se hace notoria la importancia de mejorar el aprendizaje en temas relacionados a una buena atención a personas con discapacidad visual, ya que no se está exento de atender a dicho personal.

A consecuencia de que la discapacidad visual se está tomando más en cuenta, esto lo demuestra los grandes avances que está dando el proyecto de ley que rige el medio de comunicación braille y lo reglamenta como necesario al momento de dispensar a pacientes con discapacidad visual; los resultados de la encuesta indican que los estudiantes no conocen que es el Braille, el cual es indispensable para la interacción con los discapacitados visuales debido a que se puedan emplear blíster o empaques con un rotulado en Braille, que al momento de la explicación hace necesario el manejo de este medio de comunicación.

En otro contexto los estudiantes afirmaron el no conocimiento de los parámetros adecuados para la dispensación de medicamentos a discapacitados visuales, esto los deja como un personal no competitivo en el ámbito laboral, lo que conlleva a la no participación de velar por la autonomía de los discapacitados visuales, quienes luchan cada día por demostrar su libertad de acción en independencia; cabe mencionar, las falencias en tipos de dispensación, normativas que regulan a los invidentes y su sistema de comunicación e importancia de los adecuados procesos al momento de realizar una adecuada atención farmacéutica.

Por lo anterior, cabe resaltar lo importante que es capacitar a los futuros Regentes en Atención a pacientes con discapacidad visual y su sistema de comunicación como lo es el Braille, para ser íntegros al momento de salir al ámbito laboral con este tipo de pacientes. Con el objetivo de atender a dicha población ya que según “cifras del Departamento Administrativo Nacional (DANE) en Colombia hay 1.143.992 personas con alguna limitación visual, quienes

quieren que se les respete su nivel de autonomía” (20).

“La secretaria general del Consejo de Farmacéuticos afirma que Medicamento Accesible Plus es una herramienta que “permitirá al usuario almacenar sus medicamentos habituales de manera que facilitará la labor de seguimiento farmacoterapéutico al farmacéutico, contribuyendo así al buen uso de los medicamentos y la adherencia a los mismos”(21).

A proposito, en España ya esta implementada una App o plataforma donde brindan informacion sobre medicamentos; la cual es de facil acceso, de manera gratuita y en lenguaje especializado para ellos, se reconoce que en Colombia manejan App donde brindan facilidad de comunicación más no información que tenga que ver con la atención farmacéutica adecuada o informacion sobre medicamentos.

4. CONCLUSIONES

Con esta investigacion se evidenció que la normatividad que ampara a los discapacitados visuales es muy fragil y no garantiza su cumplimiento, debido a que continuamente estas leyes estan siendo archivadas en el congreso.

Como resultado de la investigación estadística presentada, es posible concluir que existe un déficit de conocimiento en atención farmacéutica a discapacitados visuales y sistema braille por parte de los estudiantes de Regencia de Farmacia de nuestra Universidad Colombiana enfatizando la necesidad de una metodología educativa referente a este tema.

En Colombia se quiere dar avances sobre el tema pero comparado con otros países se muestra la deficiencia en leyes obligatorias (gobierno). como en el personal de salud con la falta de formación para una adecuada atención hacia discapacitados visuales.

Como Regentes de Farmacia se debe de velar por la autonomía de toda persona, esto involucra a pacientes con estas dificultades.

Se hace indispensable globalizar este tipo de investigación para velar por los derechos de todo ser humano; para así tener un adecuado sistema de salud y así entrar entre los países no excluyentes con este tipo de personas.

Recomendaciones

Plantear a los estudiantes de Regencia de Farmacia de la UNA UNIVERSIDAD DE COLOMBIA que continuen con la investigación de este tema para lograr un mayor impacto en la formación del estudiante.

Fortalecer en UNA UNIVERSIDAD DE COLOMBIA, capacitaciones a los estudiantes de Regencia de Farmacia sobre la atención adecuada a personas con discapacidad visual y su medio de comunicación como lo es el braille ya que se esta ejecutando como uno



de los mayores medios de interacción y dentro de la universidad ya se esta empleando capacitaciones sobre el lenguaje de señas hacia la población y cabildos indígenas.

Planear estrategias que lleven a crear App o plataformas donde se coadyude en informacion farmacéutica como la planteada en La Union Europea.

Implementar lazos educativos entre el programa de Regencia de Farmacia con el Instituto de Discapacidad Visual y Auditiva con el fin de retroalimentación en el manejo adecuado de pacientes con discapacidad o limitación visual.

Enfatizar a toda la facultad de salud sobre la importancia en la formación relacionada a todo lo que tiene que ver con las personas con limitacion visual, ya que esto va de la mano en el proceso de la terapia de los pacientes; desde el momento de la atención y prescripción hasta la adecuada dispensación.

8. REFERENCIAS

1. Leyes desde 1992 - Vigencia expresa y control de constitucionalidad [LEY_0115_1994] [Internet]. [cited 2019 Aug 24]. Available from: http://www.secretariassenado.gov.co/senado/basedoc/ley_0115_1994.html
2. Ley Estatutaria 1618 de 2013 - Discapacidad Colombia [Internet]. [cited 2019 Aug 24]. Available from: <http://www.discapacidadcolombia.com/index.php/legislacion/145-ley-estatutaria-1618-de-2013>
3. INDICE PRESENTACIÓN PRIMERA PARTE [Internet]. [cited 2019 Aug 24]. Available from: <http://especial.mineduc.cl/wp-content/uploads/sites/31/2016/08/GuiaVisual.pdf>
4. Instituto Nacional para Ciegos -INCI- - Ministerio de Educación Nacional de Colombia [Internet]. [cited 2019 Aug 24]. Available from: https://www.mineducacion.gov.co/1759/w3-article-85392.html?_noredirect=1
5. York N. Convención sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad Material de promoción Serie de Capacitación Profesional No 15 [Internet]. 2008 [cited 2019 Aug 24]. Available from: https://www.ohchr.org/Documents/Publications/AdvocacyTool_sp.pdf
6. ¿QUIÉNES SOMOS? — Instituto para niños ciegos y sordos [Internet]. [cited 2019 Aug 24]. Available from: <http://www.ciegosysordos.org.co/wp/quienes-somos/>
7. Entrevista con directora del Instituto para Niños Ciegos y Sordos del Valle del Cauca. - Archivo Digital de Noticias de Colombia y el Mundo desde 1.990 - eltiempo.com [Internet]. [cited 2019 Aug 24]. Available from: <https://www.eltiempo.com/archivo/documento/CMS-14018895>
8. De Salud M, Protección Y. REPÚBLICA DE COLOMBIA [Internet]. [cited 2019 Aug 24]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DII/Resolucion-583-de-2018.pdf>
9. El INCI y la senadora María del Rosario Guerra radicarón proyecto de ley que favorece a los ciegos | Instituto Nacional para Ciegos [Internet]. [cited 2019 Aug 24]. Available from: <http://www.inci.gov.co/el-inci-y-la-senadora-maria-del-rosario-guerra-radicaron-proyecto-de-ley-que-favorece-los-ciegos>
10. TECNOLOGÍA EN REGENCIA DE FARMACIA [Internet]. [cited 2019 Aug 24]. Available from: <https://salud.usc.edu.co/index.php/programas-de-grado/cali/tecnologicos/tecnologia-en-regencia-de-farmacia>
11. RESOLUCIÓN NÚMERO DE 2007 HOJA N° [Internet]. [cited 2019 Aug 24]. Available from: <https://www.invima.gov.co/documentos/20143/453029/Resolución+1403+de+2007.pdf/6b2e1ce1-bb34-e17f-03ef-34e35c126949>
12. Informacion de medicamentos al paciente [Internet]. [cited 2019 Aug 24]. Available from: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/erroresmedicacion/023.pdf>
13. Beneficios y desventajas del sistema braille | VIU [Internet]. [cited 2019 Aug 24]. Available from: <https://www.universidad-viu.com/beneficios-y-desventajas-del-sistema-braille/>
14. Leyes desde 1992 - Vigencia expresa y control de constitucionalidad [CONSTITUCION_POLITICA_1991_PR001] [Internet]. [cited 2019 Aug 24]. Available from: http://www.secretariassenado.gov.co/senado/basedoc/constitucion_politica_1991_pr001.html
15. Leyes desde 1992 - Vigencia expresa y control de constitucionalidad [LEY_0361_1997] [Internet]. [cited 2019 Aug 24]. Available from: http://www.secretariassenado.gov.co/senado/basedoc/ley_0361_1997.html
16. Leyes desde 1992 - Vigencia expresa y control de constitucionalidad [LEY_0484_1998] [Internet]. [cited 2019 Aug 24]. Available from: http://www.secretariassenado.gov.co/senado/basedoc/ley_0484_1998.html
17. Leyes desde 1992 - Vigencia expresa y control de constitucionalidad [LEY_1680_2013] [Internet]. [cited 2019 Aug 24]. Available from: http://www.secretariassenado.gov.co/senado/basedoc/ley_1680_2013.html
18. RESOLUCIÓN 2430 DE NOVIEMBRE 13 DE 2018 [Internet]. [cited 2019 Aug 24]. Available from: http://legal.legis.com.co/document/Index?obra=legcol&document=legcol_91eabc01495c49908efbfd208dd2f52f



19. De Salud M. Hoja 1 de 1 [Internet]. [cited 2019 Aug 24]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>
20. Asis-salud-visual-Colombia2016 [Internet]. [cited 2019 Nov 7]. Available from: <https://www.eltiempo.com/archivo/documento/CMS-16401736.html>
21. DISCAPANET-El Portal de las Personas con Discapacidad [Internet]. [cited 2019 Nov 7]. Available from: <https://www.discapnet.es/areas-tematicas/disenio-para-todos/proyectos-sobre-accesibilidad/app-medicamento-accesible-plus>

Si desea citar nuestro artículo:

Evaluación del conocimiento en atención farmacéutica a personas con discapacidad visual en estudiantes de regencia de farmacia de una universidad de Colombia

Jorge Humberto Restrepo Zapata, Lina Marcela Céspedes Palacio et al.

An Real Acad Farm (Internet).

An. Real Acad. Farm.Vol. 89. nº1 (2023) · pp. 97-107

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2023.89.01.04>

LA PLATA....Y, ADEMÁS, PRODUCTO SANITARIO Y MEDICAMENTO

THE SILVER.... AND, IN ADDITION, MEDICAL DEVICE AND MEDICINE

Jaime Casas Plà

Presidente de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya

corresponding author: jcasas001@cofb.net

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Discurso de ingreso como Académico correspondiente institucional

RESUMEN

Este discurso de ingreso en la Real Academia Nacional de Farmacia trata de dar una visión de la plata a través de la historia desde su citación en el Génesis pasando por los hallazgos arqueológicos de Asia Menor, Egipto, las monedas griegas o la alquimia hasta la actualidad, destacando su significado desde el punto de vista económico, social y de poder.

También se realiza un breve repaso a sus características como elemento físico y químico, así como de su obtención, depósito y valor. Asimismo, se hace un breve repaso de su incorporación a la cultura popular, como adivinanzas, refranes, etc. además de ser utilizado en infinidad de circunstancias como símbolo de riqueza, al respaldar los sistemas monetarios y como moneda cuyo uso alcanza el 70% de su producción. Se detallan las múltiples cualidades de la plata como elemento no medicinal y de sus aplicaciones, pero, fundamentalmente, se aborda finalmente sus propiedades y aplicaciones terapéuticas, su toxicidad y su utilidad en los campos de la dermatología, como agente antimicrobiano, en la odontología, como suplemento alimentario y su reciente aplicación con la incorporación de las nanopartículas de plata en el campo de la terapia oncológica, aún muy discutida y en estudio.

Palabras Clave:

plata
coloidal
bactericida
nanopartículas
historia

Keywords:

silver
colloidal
bactericide
nanoparticles
history

ABSTRACT

This admission speech at the Royal National Academy of Pharmacy tries to give a vision of silver through history from its citation in Genesis through the archaeological finds of Asia Minor, Egypt, Greek coins or alchemy up to the present, highlighting its significance from the economic, social and power point of view. There is also a brief review of its characteristics as a physical and chemical element, as well as its obtaining, deposit and value. Likewise, a brief review is made of its incorporation into popular culture, such as riddles, proverbs, etc. In addition to being used in countless circumstances as a symbol of wealth, to support monetary systems and as a currency whose use reaches 70% of its production.

The multiple qualities of silver as a non-medicinal element and its applications are detailed, but fundamentally, its properties and therapeutic applications, its toxicity and its usefulness in the fields of dermatology, as an antimicrobial agent, in dentistry, are finally addressed. As a food supplement and its recent application with the incorporation of silver nanoparticles in the field of cancer therapy, still highly discussed and under study.



I. INTRODUCCIÓN

Si bien el oro, por muchas razones, ha ejercido fascinación sobre la humanidad desde épocas primitivas, la plata ha ido a su lado, aunque siempre en un segundo plano, aunque también ha sido un símbolo de belleza, riqueza y poder.

Su nombre proviene de una evolución del adjetivo "*platus*", procedente del latín medieval, cuyo significado se podría traducir por "ancho, aplanado", y, posteriormente, "lámina metálica", que se utilizó para nombrar los lingotes del metal que los romanos habían llamado "*argentum*", origen de su símbolo químico, Ag. La raíz *indo-europea* de esos vocablos, tanto del latín como del griego, significa brillante.

La plata es uno de los siete metales conocidos desde la antigüedad, ya se menciona en el libro del Génesis.

Los hallazgos arqueológicos en Asia Menor e islas del Mar Egeo indican que el hombre aprendió a separarla del plomo hacia el año 3000 a.C.

Se ha hallado en las tumbas egipcias en multitud de formas, en especial objetos domésticos.

Asimismo, los griegos lo utilizaban también para confeccionar adornos de uso personal e instrumentos bélicos y la empezaron a utilizar como material monetario. Aunque algunos autores han propuesto que la aparición de la moneda tuvo lugar de forma independiente en varias regiones diferenciadas. La versión más aceptada es que fue en los pueblos de Asia Menor, en los alrededores de la segunda mitad del siglo VII a.C., acuñaron la moneda denominada *electrum* (electrón), con una aleación natural de oro y plata, y distribuida por los lidios en la zona de la actual Turquía y, más tarde, adoptada por los griegos y fenicios que lo extendieron por toda el área del Mediterráneo.

En la época romana se ubicaron muchísimos yacimientos de oro y plata que también llamaron la atención de griegos, cartagineses y fenicios.

No es de extrañar que por ello, más tarde, en la Edad Media, surgiera la idea de la transmutación de los metales en un vano intento de perfeccionar aquellos viles metales y dando lugar a la aparición de las primeras doctrinas de la Alquimia. Particularmente adecuado parecía para tal propósito el mercurio en el que se observaba el aspecto y color de la plata, hasta tal punto que se le dio el nombre de *hydrargyrum* (plata líquida) de donde proviene su símbolo químico (Hg).

Pero la gran explosión de la plata en el mundo occidental hay que remontarse a los importantes hallazgos tras descubrimiento de las cecas de Sudamérica a partir del siglo XV y XVI.

Sin embargo, las culturas prehispánicas ya trabajaban con oro, plata y bronce antes de la colonización. Se dice que Hernán Cortés recibió dos platos, uno de oro y otro de plata, en representación del sol y de la luna.

Ante ello, la plata está indisolublemente ligada a las civilizaciones y la historia lo reseña siglo tras siglo. Así pues, A lo largo de la geografía y de la historia se han usado muchos bienes como dinero: conchas, vacas, sal, granos de cacao, etc. pero el que acabó triunfando fue el oro y la plata, usado desde los inicios. Sus características como bien duradero y divisible convirtieron en el bien líquido por excelencia en casi todas las culturas del planeta, por lo que fue aceptado por el mercado para servir de moneda de cambio.

No es el motivo de este discurso dedicarle tiempo a la importancia Numismática como valor de intercambio, pero señalar que, en la práctica, la moneda fraccionaria más utilizada a lo largo de la historia ha sido la plata.

2. CARACTERÍSTICAS DE LA PLATA

Clasificado y considerado un metal precioso, su color blanco, brillo imperecedero, insensible al fuego, raro y poco frecuente justificó la atribución del metal, junto con el oro, eran sino regalos de la naturaleza.

Es dúctil, maleable y brillante, apenas más dura que el oro, por lo que es idónea para la orfebrería y la fabricación de piezas de diversa forma y tamaño.

Su estado natural es sólido, funde a 962,78 °C. Por eso también es aprovechable metalúrgicamente, sobre todo para formar aleaciones.

De todos los metales conocidos es el que mayor conductividad térmica y eléctrica tiene. Su punto de ebullición es de 2162,5 °C.

La plata pura es un metal moderadamente suave (2.5-3 en la escala de dureza de Mohs), Cuando se pule adquiere un lustre brillante y refleja el 95% de la luz que incide sobre ella. Su densidad es 10.5 veces la del agua. La calidad de la plata, su pureza, se expresa como partes de plata pura por cada 1000 partes del metal total.

Es un elemento escaso en la naturaleza, sólo representa una parte en 10 millones en la corteza terrestre y rara vez se puede encontrar en estado nativo, generalmente se encuentra en minerales en forma de compuestos.

Aunque la plata es el metal noble más activo químicamente, no lo es tanto comparada con la mayor parte de los otros metales. No se oxida fácilmente (como el hierro), pero reacciona con el azufre o el sulfuro de hidrógeno para formar la conocida plata deslustrada. La plata no reacciona con ácidos diluidos no oxidantes (ácidos clorhídrico o sulfúrico) ni con bases fuertes (hidróxido de sodio); sin embargo, los ácidos oxidantes (ácido nítrico o ácido sulfúrico concentrado) la disuelven. Aunque la plata no se oxida cuando se calienta, puede ser oxidada química o electrolíticamente para formar óxido o peróxido de plata, un agente oxidante poderoso.

Entre sus compuestos, los minerales que contienen plata se pueden destacar: Acantita, Bromargirita, Discrasita, o la Pirargirita, entre otros.

Y en cuanto a los isótopos, la plata común presenta de dos isótopos estables: Ag-107 y Ag-109, el primero más abundante que el segundo. Sin embargo, existen isótopos radiactivos menos estables, alrededor de 28, con vidas medias relativamente muy cortas, que se desintegran luego en isótopos de cadmio o paladio.

La plata se obtiene principalmente por varios procedimientos, siendo los más conocidos, la amalgamación, cianuración y copelación.

Está citado que el primer uso de la amalgamación data de la minería en Bosnia, en época de Nerón (54-68 a.C.). Su explosión fue a partir de la segunda mitad del siglo XVI en la minería de la plata hispanoamericana. La base de este procedimiento fue la afinidad que tiene la plata con el mercurio, que era mezclado con la plata molida y depositado durante dos meses en grandes patios, luego lavada y fundida, obteniéndose plata más pura y recuperándose parte del mercurio, que volvía a ser utilizado.

La Cianuración, es el método más importante para extraer plata prácticamente pura de sus minerales. Las razones para su aceptación generalizada, son tanto económicas como metalúrgicas. La base del proceso de cianuración se basa en el hecho que las soluciones de cianuro de potasio o sodio tienen una disolución preferencial por las partículas de plata que sobre la mayoría de otros materiales.

Por último, la Copelación consiste en la fundición del metal en una copela, de cenizas y cal, proceso que permite separar el metal noble de los menos nobles y lograr una pureza del 99%.

3. CURIOSIDADES

La plata también ha servido para ser incorporado a la cultura popular, tanto en adivinanzas, como en refranes y utilizado en infinidad de circunstancias como símbolo de riqueza, valor o poder. Como muestra de estos vocablos a modo de ejemplo de la importancia tanto material como espiritual que ha tenido este metal, uno de las adivinanza más conocidas es aquella que en varias versiones cita "Oro parece, plata no es, ¿Adivina lo que es? Con referencia al plátano.

O abundantes refranes le han hecho honor como:

- A enemigo que huye, puente de plata
- Aceituna, una es oro, dos es plata, y la tercera mata
- Amor sin plata, no dura
- Casóse con gata por amor a la plata, gastóse la plata, quedóse la gata
- O, después de estirar la pata, de nada sirve la plata

Asimismo, el cine se ha hecho eco de las virtudes de este metal. A modo de muestra las películas: La comedia argentina "Plata dulce" de 1982 o "en bandeja de plata de 1966, Los westerns: "Filón de plata", 1954, "Río de plata", 1948, protagonizada por Errol Flynn, "Bala de plata en el pueblo maldito", "Silver City", o la bélica de 1956 "La batalla del Río de la Plata", entre otras.

4. UTILIDADES NO MEDICINALES DE LA PLATA

Básicamente, es utilizado de estas tres maneras:

- 1.- Como adorno personal en la fabricación de joyas.
- 2.- Como refugio público de riqueza, al respaldar los sistemas monetarios y como moneda. (De la producción mundial de plata, aproximadamente el 70% se usa con fines monetarios).
- 3.- Como refugio de riqueza privada.

Pero también tiene otros usos:

- En fotografía. Por su sensibilidad a la luz.
- El yoduro de plata se ha utilizado también para producir lluvia artificial.
- En electricidad. Los contactos de generadores eléctricos de locomotoras de ferrocarril Diesel eléctricas llevan contactos de plata pura.
- En electrónica, por su elevada conductividad en los contactos de circuitos integrados y teclados de ordenador.
- En la fabricación de espejos de gran reflectividad de la luz visible (los comunes se fabrican con aluminio).
- Catalizador en reacciones de oxidación.
- Aleaciones para soldadura, contactos eléctricos y baterías eléctricas de plata-cinc y plata-cadmio de alta capacidad.
- En la mayoría de competiciones deportivas se entrega una medalla de plata al subcampeón de la competición
- El folclore popular atribuye a la plata propiedades mágicas para derrotar a criaturas supernaturales como vampiros y hombres lobo, tradicionalmente con una bala o puñal fabricadas con este metal.
- Entre sus compuestos de importancia industrial destacar el fulminato es un potente explosivo.
- Cumple funciones críticas en comunicaciones, naves espaciales, motores de aviones de reacción, móviles, sistemas de localización GPS, calculadoras y otros muchos productos.
- Está siendo empleado cada vez más en la electrónica orgánica (fabricada en sustratos flexibles), con



nanopartículas de plata para mejorar las propiedades de las memorias flash, en nanoalambres para pantallas sensibles al tacto, etc.

5. LA PLATA Y SU APLICACIÓN TERAPÉUTICA.

En primer lugar, destacar que la plata no es un mineral esencial para el ser humano. No existe un requerimiento dietético de plata y, por lo tanto, no existe para el organismo una "deficiencia" de plata.

A primera vista, la aceptación general es que, por su elevado índice de toxicidad, sólo es aplicable en uso externo, pero, como veremos, ha tenido, tiene y tendrá seguramente otras aplicaciones sanitarias.

El posible efecto sobre la salud de la plata es objeto de discusión. Desde Hipócrates se conoce el efecto germicida de la plata y se han comercializado y se comercializan hoy día, diversos remedios para gran variedad de dolencias, aunque ningún estudio clínico ha demostrado su utilidad terapéutica especialmente con atribuciones de antibiótico.

Decía que desde antiguo se conocen las propiedades bactericidas de la plata en las soluciones acuosas y que se han usado para desinfectar el agua. Es conocido el sistema de echar monedas de plata en la leche para hacer que ésta dure más tiempo en buenas condiciones. Se consideraba que echando una moneda de plata en el agua, ésta también quedaba libre de gérmenes.

Históricamente, el nitrato de plata se usó para trastornos neurológicos tales como la epilepsia y tabes dorsal, una forma de neurosífilis. La plata se consideró tóxica para muchos microorganismos, y con base en esto, una vez fue popular una suspensión de gránulos finamente molidos de plata entre médicos estadounidenses como un antiséptico, lo que ha llevado en ocasiones a confundir esta propiedad con la de los antibióticos.

También se utilizó para tratar la alergia, y en diferentes formas farmacéuticas como colirios, aerosoles nasales, pastillas y píldoras contra el tabaquismo.

No obstante, el mineral plata tiene una larga historia de uso en la Ayurveda, la medicina tradicional de la India.

Sin embargo, hay que aclarar que la plata como tal no es tóxica per se, pero sí la mayoría de sus sales. Los compuestos que contienen plata pueden ser absorbidos y depositarse en diversos tejidos provocando argiria.

La argiria, es una enfermedad producida por el consumo o exposición prolongada de plata en forma de sales, o de metal y está caracterizada por la coloración de la piel y de algunos órganos del paciente en tonos grises, azulados o gris-azulado, especialmente en las zonas expuestas al sol.

Las fuentes principales de intoxicación son en el ámbito laboral, debido a su uso en joyería y platería, y en otras aplicaciones industriales como la fotografía o la soldadura. Asimismo, se ha atribuido también a procedimientos quirúrgicos como la realización de tatuajes y la colocación de amalgama de plata en las reparaciones dentales.

El cuerpo humano en su estado normal posee aproximadamente 1 mg de plata. La dosis mortal tóxica en humanos es de 50-500 mg/kg peso.

Los tipos de intoxicación pueden ser agudos o crónicos. En los primeros, la toxicidad sistémica de la plata es muy escasa excepto en casos de envenenamiento agudo, en los que pueden producirse lesiones intestinales erosivas y hemorrágicas. Las vísceras tienden a mostrar una decoloración azul, incluyendo el bazo, el hígado, y el estómago.

En la segunda, la exposición crónica, da lugar a depósitos de forma local o generalizada, mayoritariamente en las zonas expuestas a la luz solar. Esta exposición es común, sobre todo, en trabajadores involucrados en la minería de plata, trabajadores en galvanoplastia, y procesamiento fotográfico.

Los efectos tóxicos presentan lesiones locales suelen encontrarse en cara, córnea, uñas (lúnula), cristalino y conjuntiva (argiriosis). Las lesiones generalizadas pueden llegar a extenderse a toda la piel y dar lugar a una pigmentación generalizada de color pizarra que ha llevado a denominar a estos individuos «hombres azules», siguiendo un proceso que puede durar años dependiendo del grado de exposición.

Algunos de estos síntomas clínicos son: Uremia, degeneración de la grasa del hígado, riñón, y corazón, hemorragia, bronquitis crónica, pérdida de coordinación, visión disminuida nocturna, perturbación del gusto y ataques epilépticos (de tipo gran mal), siendo una enfermedad irreversible.

Su diagnóstico se realiza mediante biopsia de piel y su vía de tratamiento es por vía sistémica y tópica con hidroquinona al 4% que reduce el número de gránulos de plata en la dermis superior y alrededor de las glándulas sudoríparas, además de reducir el número de melanocitos; el mecanismo de esta despigmentación reversible de la piel se debe a la inhibición de la oxidación enzimática de la tirosina a 3,4-dihidroxifenilalanina y la supresión del proceso metabólico de melanocitos. Los protectores solares y cosméticos pueden ser útiles para prevenir una pigmentación oscura y ayudan a enmascarar la despigmentación evidente.

En la medicina actual, el uso de la plata se limita principalmente a los apósitos de plata para las quemaduras y algunos aparatos médicos, aunque nuevos dispositivos como férulas, catéteres, stents, cemento óseo, empastes dentales, lo han ido desplazando.

Pero, es de señalar que, recientemente, ha habido un resurgimiento en el uso no regulado de plata en suplementos dietéticos y como componente de la medicina y remedios caseros alternativos.

En cuanto a las medidas ambientales, la EPA (Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos) recomienda que el agua para consumo humano no tenga una concentración de plata superior a 0,10 mg/L y también se establece un límite respecto a la concentración de plata en aire siendo de 0,01 mg/m³.

Respecto a las medidas protectoras individuales, se debe utilizar, si se manipula con frecuencia objetos que contienen plata: guantes de algodón, de goma o de vinilo para evitar el contacto directo con la piel y mascarillas, para evitar la aspiración de partículas de plata que puedan estar suspendidas en el aire.

Últimamente, está teniendo mucho predicamento la utilización de la plata coloidal oral especialmente a través de Internet y en otras partes como un tratamiento para cientos de aplicaciones. La plata coloidal es un compuesto de minúsculas partículas de plata eléctricamente cargadas que se encuentran en suspensión en agua debido a la carga eléctrica en cada una de ellas. Su tamaño, oscila entre 0,01 y 0,001 micrones de diámetro. Este coloide se obtiene por electrolisis y se presenta en forma líquida.

Las utilidades que se le atribuyen son abundantes y nombraremos alguna de ellas, sobre todo las que se han contrastado por medio de diferentes estudios, aunque, por otro lado, también existe otros estudios en los que se manifiesta escaso o ningún beneficio con el empleo de plata coloidal.

Sus efectos populares más destacados son como Anti-infeccioso, germicida de amplio espectro, modulador del sistema inmune, promueve la curación de heridas y quemaduras, estimula el crecimiento de los huesos, ayuda para el embarazo, depurativo sanguíneo e intestinal, cicatrizante, eleva la producción de glóbulos blancos en la sangre, etc.

Ante ello, las autoridades sanitarias advierten de los potenciales riesgos para la salud de la ingestión de plata coloidal. La Food and Drug Administration (FDA) y el Centro Nacional de Salud Norteamericano (NIH) no la consideran segura desde mediados de los noventa del siglo pasado. Pese a todo, preparados de plata coloidal, así como generadores para fabricar las suspensiones en casa, pueden adquirirse en varios países, especialmente por Internet,

La doctora Charlotte Willans, profesora Asociada y Directora de Investigación e Innovación de la Universidad de Leeds (Inglaterra) y su equipo analizaron en el laboratorio diferentes compuestos químicos basados en moléculas de plata y los expusieron a células cancerosas de mama y colon. Expusieron las células a los compuestos durante períodos de seis días y posteriormente compararon sus efectos con los del Cisplatino, un medicamento oncológico

a base de platino. Los resultados, aparecieron publicados en la revista *Dalton Transactions* (la revista de la Real Sociedad de Química), donde mostraron que los compuestos de plata fueron tan efectivos como el Cisplatino para atacar las células cancerosas, pero con potencialmente menos efectos secundarios, aunque reconocían que había que realizar aún nuevas comprobaciones.

Algunos de los defensores más entusiastas de la plata coloidal en Alemania, Josef Pies y Uwe Reinelt, han llegado a definirla como "nuestro segundo sistema inmunológico". Estos autores sugieren que la ingesta de plata coloidal puede ser útil para tratar y prevenir un gran número de enfermedades, incluidos el cáncer y el sida.

Cabe destacar, la utilización de los nanogeles de plata coloidal, como agente concomitante con los antibióticos, no completamente demostrado y pendiente de mayores estudios. Está descrito que la actividad antimicrobiana de los apósitos de plata coloidal junto con otros principios activos (quitosano) en el manejo de las úlceras del pie diabéticos aumenta las tasas de curación de las heridas, así como su empleo para mejorar los fármacos antileucémicos mediante la amplificación del estrés oxidativo.

Pero, por otra parte, existen también en este caso estudios in vitro que demuestran la toxicidad celular y genética de nanopartículas de plata, incluso a concentraciones muy bajas. Estudios recientes demuestran que las condiciones del estómago promueven la formación de estos iones con potencial oxidativo. También se ha encontrado que el recubrimiento de las partículas influye sustancialmente en su toxicidad celular.

La literatura médica describe que la plata coloidal también puede interactuar con otros medicamentos, como la penicilamina (Cuprimine, Depen), los antibióticos de quinolona, la tetraciclina y la levotiroxina, por lo que para su utilización se ha de valorar su empleo.

Pero sin duda la actividad terapéutica más utilizada actualmente es en forma de sulfadiazina de plata, en forma de una crema usada para prevenir infecciones en víctimas de quemaduras.

El mecanismo de acción de este compuesto, según se cita en el propio prospecto del laboratorio preparador en España, es por un lado el de sulfadiazina (bacteriostático por inhibición de la síntesis ácido fólico) y por otro, el del ión argéntico (bactericida por reacción con grupos SH y otros grupos de las proteínas a las que desnaturaliza; y actividad astringente además de la antibacteriana), teniendo una acción bactericida y bacteriostática frente a bacterias gram-positivas y gram-negativas, particularmente frente a *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aerobacter aerogenes* y *Klebsiella pneumoniae*. Las propiedades farmacocinéticas que tanto la plata como la sulfadiazina se liberan lentamente después de la aplicación en la herida. La absorción es inferior al



10% de sulfadiazina, que posteriormente se elimina por vía urinaria. La máxima absorción de plata es inferior al 1% del contenido de plata de la crema.

Citar por último, que los metales nobles utilizados en las aleaciones para prótesis dentales pertenecen a la tabla periódica del grupo de los elementos de metales nobles: el oro, el grupo de metales de platino (platino, paladio, rodio, rutenio, iridio, osmio) y la plata. Si bien el rey en este campo ha sido tradicionalmente el oro por sus propiedades particulares, tanto éste como la plata, con el tiempo, por su elevado coste y sus limitaciones estéticas y la aparición de otros materiales más seguros han provocado que este mineral ya no sea usado en odontología moderna.

He querido dejar para el final un recuerdo a Santiago Ramón y Cajal que utilizando la tinción del nitrato de plata consiguió demostrar que las células nerviosas se comunican por contacto y no en red. Esto le supuso el Premio Nobel de Medicina de 1906.

6. CONCLUSIONES

En líneas generales se podría concluir, aunque ya se ha ido describiendo a lo largo de este discurso, el interés de la humanidad desde tiempos remotos por la plata. Si bien es cierto, que en una competición ganarían las virtudes no medicinales sobre las medicamentosas, no es menos cierto que constantemente aparecen en el campo sanitario nuevas aplicaciones de este preciado metal. Sea por una razón o por otra, es y seguirá siendo, de momento, uno de los pilares de interés y atracción del ser humano.

Agradecimiento

Es para mí un honor que me hayan propuesto y aceptado como Académico Institucional en esta docta Corporación. Para ello tengo que empezar dando las gracias en primer lugar al Excmo. Sr. Presidente por su presentación, y a la Junta de Gobierno de la Academia por acogerme en su seno.

Asimismo, me gustaría agradecer a todos ustedes su presencia hoy aquí y los que están siguiendo el acto por vía telemática, especialmente aquellos que me han acompañado desde Cataluña y de otros lugares de España, y, naturalmente también, a mi esposa por lo mucho que tiene que comprendedme y por estar siempre a mi lado.

Cuando me comunicaron la elección en firme como candidato a Académico Institucional, tras la natural alegría y satisfacción, surgió la pregunta de escoger un tema lo suficientemente atractivo, ameno y farmacéutico. Pero en esta ocasión, esta duda se disipó rápidamente ya que me vino a la mente la idea de continuar en la línea de otro discurso de recepción que había presentado como académico correspondiente de la Academia de Farmacia Santa María

de España de la Región de Murcia sobre el oro, bajo el título de "El oro... y, además, producto sanitario y medicamento", y que en esta ocasión podría dedicarlo de la plata, bajo la misma estructura disertadora.

Como muchos de ustedes sabrán, al margen de mi actividad profesional como farmacéutico de oficina de farmacia y otras actividades profesionales farmacéuticas, he dedicado mucho tiempo y esfuerzo a mi gran pasión, la Numismática de tema sanitario con libros, artículos, conferencias e incluso discursos de recepción como el citado, o, hace poco tiempo, otro como académico Numerario de la Real Academia Europea de Doctores.

Aunque exista una abundantísima bibliografía sobre la plata, se pretende ofrecer una visión global especialmente orientada desde el punto farmacéutico como su título expresa. Así, que, siguiendo los consejos de mi amigo y académico de ésta y otras academias, el Excmo. Sr. Dr. José de Vicente que me dijo "no hagas un discurso que no te entienda nadie. Hazlo divulgativo y ameno", por lo que por todo ello les voy a disertar sobre esta mezcla que he titulado "La plata... y, además, producto sanitario y medicamento".

7. REFERENCIAS

1. Aenad, M.: "La mitología clásica", traducción Pilar Careaga, séptima edición. Acento editorial, Madrid, 1998. págs. 72-73. ISBN: 84-483-0030-0.
2. Britannica on line Encyclopedia. <http://www.britannica.com/>. [Consultada: 2019].
3. Diccionario Enciclopédico Salvat. 9 Edición. Salvat Editores S.A. Barcelona, 1960.
4. Enciclopedia Universal Ilustrada Europeo Americana. Editorial Espasa-Calpe S.A. Madrid, 1975. ISBN: 84-239-4500-6 (obra completa) y 84-239-4571-5 (Apéndice).
5. Folch Jou, Guillermo.: «Mitología y Farmacia». Acofar (1) 39/41 (1962).
6. Gracia, Diego y otros: «Historia del medicamento». Ed. DOYMA. Barcelona, 1984.
7. Gran Enciclopedia Catalana. Editorial Enciclopèdia Catalana S.A. Barcelona, 1981. ISBN: 84-300-5511-8 (obra completa).
8. Gran Enciclopedia Larousse. Editorial Planeta. Barcelona, 1993. ISBN: 84-08-46046-3 (Obra completa).
9. Publications. Iola, Wisconsin (USA). 2016 y ediciones anteriores.
10. Laignel-Lavastine: «Historia Générale de la Medecine». Tomos 1/3. Albin Michel. París (Francia), 1936/1949.
11. Laín Entralgo, P.: «Historia Universal de la Medicina». Tomos 1/7. Salvat Editores. Barcelona, 1972/1975.
12. Sigerist, H. E. «History of de Medicine». Ed. Oxford University Press.



- Nueva York (USA), 1951.
13. Wikipedia-La Enciclopedia Libre. <<http://es.wikipedia.org>>. [Consultada: 2019].
14. «2016 Standard Catalog of World Coins 1901 - 2000». 42ª edición. Ed. Krause
15. «2016 Standard Catalog of World Coins 2001 - date» 9ª edición. Ed. Krause Publications. Iola, Wisconsin (USA). 2014 y ediciones anteriores.
16. Específica
17. Albarracín Teulón, Agustín y otros: Historia de la enfermedad. Ed. Saned. Madrid, 1987.
18. Alonso, Alvaro y Carrillo Iaso, Alvaro. "Arte de los metales; en que se enseña el verdadero beneficio de las de oro y plata. Por azoque, el modo de fundirlas todas y como se han de refinar". Ed. Nabu Press, 2011.
19. "Numismática Española: Catálogo de todas las monedas emitidas desde los Reyes católicos hasta Felipe VI — (1474 — 2019). Ed. Aureo-Calicó. Barcelona, 2019.
20. Cantón, Eliseo: "Historia de la medicina en el Río de la Plata desde su descubrimiento hasta nuestros días" (6 vol.) E. Sociedad de Historia hispano-americana, 1928
21. Colloidal Silver: Risk Nithout Benefit. www.quackatch.org.
22. Coutiño Rodríguez, Elden María del Rocío: REB. Revista de educación bioquímica. "Plata coloidal: Xenobiótico, antígeno y disruptor hormonal". V. 34, nº 1. Ciudad de México, 2015. Pág. 10-25.
23. Fernández, Alejandro; Munoa, Rafael y Rabasco Jorge: Enciclopedia de la plata española y virreinal americana. Ed. De los autores, 1984. Ref: 3118 [LS/021221-3118].
24. Fung, Hombret; weintraub, Michel; Dowen, Debra L.: "Proteínas de plata coloidal comercializadas como suplementos de salud". JAMA. 1995; 274 (15) 1196-7.
25. Gómez Yebra, Antonio: "Plata no es: Segundo libro de adivinanzas para jóvenes detectives" . Ed. Bruño. 2003 ISBN: 9788421692967-
26. Systemic argiria associated with ingestion of colloidal silver. Dermatologic online Journal 11 (1) 12 de marzo de 2005. Doc. 5070/D30832G6D3
27. Vieira Darío, Revista de Odontología, 14 de septiembre 1973.
28. Web's específicas de empresas farmacéuticas y cosméticas.

Si desea citar nuestro artículo:

La plata....y, además, producto sanitario y medicamento

Jaime Cass Plà

An Real Acad Farm (Internet].

An. Real Acad. Farm.Vol. 89. nº1 (2023) · pp. 109-115

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2023.89.01.05>

LOS ORÍGENES DE ZELTIA

THE ORIGINS OF ZELTIA

Manuel Puga Pereira

Presidente de la Real Academia de Farmacia de Galicia

corresponding author: mpugapereira@hotmail.com

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Discurso de ingreso como Académico correspondiente institucional

RESUMEN

Se presentan en este trabajo los orígenes del proceso que culminó en la creación de la empresa Zeltia S.A., buque insignia de la industria farmacéutica gallega. Sus antecedentes aparecen en la constitución formal en Vigo del Instituto Bio-Químico Miguel Servet, en abril de 1936, si bien el farmacéutico Rubira y el médico Obella habían estado trabajando en el proyecto al menos desde 1929.

El levantamiento militar del 36 impacta directamente en las primeras etapas del laboratorio. Mientras unos socios se posicionan a favor del levantamiento, a otros les afectan seriamente las medidas represivas del nuevo régimen. En cualquier caso, entre unos y otros se establecen lazos de cooperación y se crean lealtades. Incluso, durante la Guerra Civil, se incorporan al laboratorio profesionales y técnicos represaliados por su ideología política.

Finalizada la contienda, cuando las circunstancias predecían el comienzo de un periodo de mayor estabilidad para el desarrollo del negocio, se produce una grave crisis en el accionariado, relacionada en gran medida con la influencia que tenía en Vigo el colectivo alemán y la fractura social existente frente a los germanófilos. En estas circunstancias se fragmenta la sociedad. Rubira continúa al frente del Servet, al que terminaría incorporándose el alemán Boehme, con el que ya compartía previamente otros negocios, mientras Obella buscaba nuevos socios, con mayor afinidad ideológica, para fundar Zeltia S.A. en agosto de 1939.

ABSTRACT

The origins of the process that culminated in the creation of the company Zeltia S.A., flagship of the Galician pharmaceutical industry, are presented in this paper. Its precedents appear in the formal constitution in Vigo of the Miguel Servet Biochemical Institute, in April 1936, although the pharmacist Rubira and the doctor Obella had been working on the project since at least 1929.

The military uprising of 1936 had a direct impact on the early stages of the laboratory. While some partners are positioned in favor of the uprising, others are seriously affected by the repressive measures of the new regime. In any case, between one and the other, bonds of cooperation are established and loyalties are created. Even during the Civil War, professionals and technicians retaliated for their political ideology joined the laboratory.

At the end of the fight, when the circumstances predicted the beginning of a period of greater stability for the development of the business, a serious crisis occurred in the shareholding, largely related to the influence that the German collective had in Vigo and the existing social fracture. against the Germanophiles. In these circumstances society is fragmented. Rubira continues to lead the Servetus, which the German Boehme would end up joining, with whom he had previously shared other businesses, while Obella was looking for new partners, with greater ideological affinity, to found Zeltia S.A. in August 1939.

Palabras Clave:

Historia de la Farmacia
Industria farmacéutica
Laboratorios farmacéuticos
Instituto Bio-Químico Miguel Servet
Zeltia
Galicia

Keywords:

History of Pharmacy
Pharmaceutical industry
Pharmaceutical laboratories
Miguel Servet Bio-Chemical Institute
Zeltia
Galicia



I. INTRODUCCIÓN

El estudio de la historia es siempre una magnífica fuente de aprendizaje y, por supuesto, la historia de la farmacia no es ninguna excepción. A los profesionales farmacéuticos nos ayuda a comprender quién somos y de dónde venimos, e incluso, en muchas ocasiones, nos señala el camino a seguir. También nos ayuda a divulgar lo mucho que ha aportado el sector a la salud de la humanidad en un ejercicio de rendición de cuentas a la sociedad. Con estas premisas se realiza el presente estudio en el que se analizan los orígenes de Zeltia S.A., buque insignia de la industria farmacéutica gallega. Una empresa que nace tras la fractura del Instituto Bio-Químico Miguel Servet y en un contexto social y político extraordinariamente complejo: el final de la Guerra Civil española y el comienzo de la II Guerra Mundial.

2. CONSTITUCIÓN DEL INSTITUTO BIO-QUÍMICO MIGUEL SERVET

El 28 de abril de 1936 comparecían en una notaría viguesa Manuel Emilio Martínez García, conocido también como Manuel Emilio Martínez Baladrón García, abogado, vecino de Santiago de Compostela y miembro de una influyente y acaudalada familia; Serafín Campos Pichel, industrial, vecino de Forcarei; Alexandre Bóveda Iglesias, vecino de Pontevedra, funcionario de Hacienda y destacado militante del Partido Galeguista, y los vecinos de Vigo, Ramón Obella Vidal, médico y también activo miembro de ese partido político, y Francisco Rubira Fariña, farmacéutico, siguiendo la tradición familiar, para formalizar la constitución del Instituto Bio-Químico Miguel Servet. Culminaba de esta forma un proyecto iniciado varios años antes por Obella y Rubira, antiguos compañeros de bachillerato en el instituto compostelano, por el que se creaba un laboratorio farmacéutico colectivo, de acuerdo con la legislación sanitaria de esa época, única vía administrativa que abría la posibilidad de ser propietario de un laboratorio sin necesidad de ser licenciado en Farmacia.

El capital de la sociedad sumaba 530.000 pesetas, aportadas de la siguiente forma:

Manuel Emilio Martínez García	300.000
Serafín Campos Pichel	25.000
Alexandre Bóveda Iglesias	5.000
Francisco Rubira Fariña	100.000
Ramón Obella Vidal	100.000

De acuerdo con el documento notarial, los tres primeros hacían su contribución en metálico, Rubira aportaba el laboratorio farmacéutico que tenía en Vigo, valorado en 100.000 pesetas, y Obella lo hacía con diez marcas comerciales, de las que hablaremos más adelante, valoradas en la misma cantidad.

Efectivamente, desde 1925 Rubira era titular de una farmacia en esa ciudad, situada en la calle García Barbón número 1, con un laboratorio farmacéutico anexo, de acuerdo con la normativa legal aplicable en aquel momento, en el que elaboraba varias especialidades farmacéuticas, como el Sabañonil y el Aceite de ricino Rubira, registradas en 1927, y el Pyroneutrol, de 1928. Pero a partir de 1929 se observa un importante cambio estratégico: el 2 de julio era aprobado el registro sanitario del Oxitiol, con Rubira como propietario y preparador, mientras esa misma marca era registrada por Obella el 10 de setiembre siguiente, tal como figura en el documento notarial del que estamos hablando. También en las mismas condiciones sanitarias, en febrero de 1930 se aprobaba Linfodol, cuya marca fuera registrada por Obella el 14 de noviembre anterior. Y desde entonces registran otras especialidades y marcas, siguiendo esa práctica hasta la constitución del Instituto, lo que da cuenta de la estrecha colaboración entre ambos (1).

También se debe destacar que a partir de 1932 aparecen algunas especialidades con el añadido Servet asociado a la marca, como el Biyodin Servet, aprobado el 13 de octubre de 1932, el Roengenbario (*sic*) Servet y el Tónico Miguel Servet aprobados el 5 de noviembre de 1932, y el Pireton (Antipirético "Servet"), aprobado el 3 de abril de 1934 (1).

Todo esto nos confirma que había un proyecto iniciado varios años antes por Obella y Rubira, al menos desde 1929, que tenía su culminación formal en aquel acto notarial con la incorporación de dos socios capitalistas, fundamentalmente Martínez Baladrón, y Bóveda por su gran experiencia en temas económicos y financieros.

En el documento notarial citado se fijaba el domicilio social en el número 3 de la calle General Riego de Vigo, denominación de la calle Alfonso XIII durante el período republicano. También se recogen los nombramientos de Obella, como director gerente, y de Rubira, como sustituto, y se detallan las normas de gestión del laboratorio, de las que destacaré únicamente la cláusula trigésima, por la cual se impedía a los socios participar en negocios con fines similares a los del Servet, salvo autorización expresa de la asamblea de propietarios. Una prohibición que tendría una vigencia de cuatro años, desde la fecha de separación, para aquellos socios que se desvincularan del negocio.

Contaban con Fernando Calvet Prats como asesor científico del proyecto, un joven catedrático de Química Orgánica de la Universidad compostelana (USC), que tras licenciarse en Química, y después de estar algún tiempo en Madrid en los laboratorios de la Junta para la Ampliación de Estudios (JAE), había complementado su formación en diversas universidades europeas al lado de prestigiosos científicos. Todo ese periplo formativo había



hecho de él un profesor innovador desde el punto de vista docente e investigador y abierto a la relación con el mundo empresarial. Como primera responsabilidad investigadora, en su calidad de asesor científico se le encomendaba el estudio de los métodos de extracción, conservación y análisis de los alcaloides del cornezuelo del centeno para la elaboración de especialidades indicadas para el tratamiento de hemorragias y atonía uterina (2).

Conviene también señalar que cuando se constituye la compañía Rubira tenía otro negocio en Vigo con el alemán Franz Böhme Kresse -Francisco Boehme tras la castellanización de su nombre-, denominado Rubira, Boehme y Cia. (Ruboco), dedicado a la comercialización de productos químicos, farmacéuticos y material sanitario, circunstancia esta conocida por los demás socios del Servet, por lo que no contravenía la cláusula 30 de sus estatutos.

3. IMPACTO DEL LEVANTAMIENTO MILITAR Y LA GUERRA CIVIL

El levantamiento militar de 1936 y la consecuente guerra civil impactan directamente en aquel incipiente proyecto empresarial.

Alexandre Bóveda es detenido el 20 de julio, condenado a muerte el 13 de agosto y fusilado al amanecer del día 17.

En ese medio tiempo, Manuel Emilio Martínez era puesto como ejemplo de patriotismo en los medios de comunicación de la denominada España Nacional, tras haber hecho entrega con su madre de veinte mil pesetas para el ejército, ofrecer su incorporación a las fuerzas armadas en su condición de suboficial de artillería y poner a disposición de las mismas, treinta mil libras esterlinas que tenía depositadas en el Midland Bank de Londres sin condición alguna, retribución o intereses. El 6 de agosto se formalizaban en Burgos estas ofertas en un acto solemne celebrado en la Junta de Defensa Nacional ante el general Cabanellas, siendo ascendido en dicho acto a alférez de la escala de complemento (3) (4) (5). Le valdría también esta acción ser reconocido con diversas distinciones (6) (7) y una importante influencia política y social que mantendrá toda su vida. Incorporado a filas, el 26 de diciembre caía herido con graves lesiones en el frente de Brunete (8), por las que tendría que ser intervenido en Alemania en agosto del año siguiente y no volvería a España hasta finales de ese año, después de una larga convalecencia (9).

Aparece también Baladrón como delegado en Oporto del Comité Nacionalista de La Habana, creado para canalizar las importantes ayudas materiales y económicas para el ejército donadas por la comunidad española en Cuba. Si bien al frente de esa oficina, como apoderado de Baladrón, encontramos a Obella, que tras el levantamiento militar había huido a Portugal por su

conocida militancia política. No cabe la menor duda de que con esta estrategia estaba Baladrón dando protección a su viejo amigo compostelano, y era tal su influencia, que incluso había para él una cierta permeabilidad en la frontera hispano-portuguesa, lo que le permitía desplazarse a Vigo para atender sus obligaciones en el laboratorio. Tampoco le molestaban las fuerzas de seguridad portuguesas, colaboradoras habituales de las autoridades franquistas, por estar amparado por la representación diplomática en la ciudad. Como dato anecdótico, señalaremos que en el ejercicio de sus funciones en la delegación, el 15 de enero del 37 tenía que hacer entrega a Franco, en un acto solemne celebrado en Salamanca, de la primera partida de materiales recibidos desde Cuba, consistente en 503 sacos de café, acompañado del vicescánel español en Oporto, Marcial Rodríguez Cebal, y de José Ignacio Ramos Rey, ambos naturales de Santiago y licenciados en Derecho (10) (11). En relación a este último, debemos destacar que a los pocos días marchaba a Buenos Aires como delegado de prensa y propaganda en Argentina del Gobierno franquista (12) y muy pronto figuraría también, según diversos medios, al frente de los Legionarios Civiles de Franco (13). Volviendo a aquella primera entrega de materiales, Baladrón no pudo asistir por estar convaleciente en Santiago, pero sí estaría presente en la entrega de una importante partida de tabaco el 24 de diciembre siguiente a su retorno de Alemania (14).

También desde esa oficina de Oporto, situada en la calle Duque de Saldanha número 612, se hacían gestiones para el laboratorio, sorteando el aislamiento internacional al que estaba sometida la zona franquista. Para colaborar en la adquisición de maquinaria y equipos que entrarían vía marítima por ese puerto, y protegerle del acoso que estaba padeciendo en España, se incorpora en mayo de 1937 Ramiro Isla Couto, militante galleguista con amplia experiencia comercial, que se había quedado sin trabajo después de pasar varios meses en prisión (15).

Conviene, por último, comentar que junto a esas actividades laborales, Ramón Obella y Ramiro Isla aprovecharon las circunstancias para organizar una vía de escape hacia América y Francia para los huidos de Galicia, entre ellos el diputado agrarista Antón Alonso Ríos (15).

Por el protagonismo que tendrá en el futuro, debemos indicar que al poco tiempo de iniciarse la guerra se incorporaba a las oficinas del Servet en Vigo, Fidel Isla, hermano de Ramiro, con igual militancia política y amplia experiencia comercial, que también había perdido su trabajo tras la confiscación y cierre de la delegación viguesa de Busquets Hermanos (15).

En cuanto a Francisco Rubira Fariña, que permanece en Vigo atendiendo sus labores en el Instituto, fundamentalmente



aquellas relacionadas con la formulación de los medicamentos en su calidad de director técnico farmacéutico y supliendo a Obella como gerente cuando era preciso, aparece en la prensa viguesa haciendo donaciones desde su farmacia para el ejército (16), para la Bandera Legionaria gallega de Falange española de las J.O.N.S. (17) y como militante de esa formación política (18).

En lo que se refiere a Calvet, que desde el comienzo de las vacaciones universitarias se había instalado en Vigo para poder dedicarle más tiempo al Instituto, es inmediatamente destituido de sus cargos (19) y, en vista de la peligrosa situación, se marcha a Estocolmo con una beca de investigación de la Fundación Rockefeller (2). El 20 de noviembre era suspendido de empleo y sueldo (20), y tras el correspondiente proceso de depuración se le desposeía de su cátedra (21).

Este cúmulo de circunstancias provoca en el primer año de actividad del laboratorio serias dificultades y las consecuentes pérdidas económicas, más allá de las propias de la puesta en marcha de un proyecto empresarial.

En este medio tiempo, la empresa Ruboco hacía también importantes donaciones al Servicio Médico de las J.O.N.S. de Vigo (22) y a la Junta de Auxilio a Poblaciones Liberadas (23), y paralelamente, grandes negocios con la comercialización de productos importados de Alemania conforme avanzaban las tropas franquistas (24). Como dato anecdótico diremos que se promocionaba en la prensa, para conmemorar el primer aniversario del Alzamiento Nacional, con anuncios en los que insertaba los saludos "Arriba España" y "Heil Hitler" (25).

Conviene también dejar constancia de que los medios de comunicación recogían donaciones, en este caso para el ejército, del personal del Servet, alguna en concepto de un día de haber (26), e incluso del propio Instituto (27).

En lo que se refiere a Boehme, al finalizar la Segunda Guerra Mundial sería uno de los alemanes de la colonia viguesa reclamados por los EEUU por considerarlo miembro de los servicios de espionaje alemanes, tesorero del NSDAP en Vigo y haber colaborado desde Ruboco con el consorcio nazi Sofindus (28).

4. ASAMBLEA DE SOCIOS DE 3 DE MAYO DE 1937

El 3 de mayo de 1937 se celebraba una asamblea de socios de la compañía y el 2 de junio siguiente se documentaban notarialmente como acuerdos de la misma:

Aceptar la separación de los herederos de Bóveda, con efecto desde el 31 de diciembre de 1936, quedando obligados a ingresar en el fondo de la compañía 393,94 pesetas en el plazo

máximo de un año, como parte proporcional de las pérdidas habidas en ese ejercicio (37.518,04), toda vez que el causante no había aportado suma alguna a cuenta de su haber social.

Se acordaba la incorporación como accionista del administrativo Octavio Mediero Miguélez, con efecto desde el 1 de enero de 1937, con una aportación de capital de 5.000 pesetas, igual que la de Bóveda, que tendría que ingresar en caja cuando la asamblea de socios lo requiriere.

Por último, a pesar de lo recogido en la cláusula trigésima de los estatutos, se autorizaba a Obella para ejercer cargos de responsabilidad en empresas con fines similares a los sociales, siempre que fueran desempeñados en el extranjero y con ellos se obtuvieran beneficios o ventajas para el Servet.

Haciendo uso de aquella autorización, el 2 de agosto siguiente presentaba Obella a registro en Portugal la marca Zeltia, destinada a productos farmacéuticos, apósitos, desinfectantes y productos veterinarios. En la solicitud correspondiente se hacía constar el logotipo en el que figuraba el nombre y un haz de centeno -por la importancia que le daban al cornezuelo- diseñado por Ramiro Isla, lo que confirma su participación en esa iniciativa (29).

5. SOLICITUDES DE OBRA

El 9 de setiembre de 1937 tenía entrada en el Ayuntamiento de Vigo una solicitud firmada por Mediero, como apoderado del Instituto, para construir un edificio en unos terrenos adquiridos en la calle Tomás Alonso. Se acompañaba la solicitud de los correspondientes planos y una memoria firmados por el arquitecto Joaquín Vaquero Palacios. La Comisión Municipal Permanente, celebrada el día 24 de setiembre, acordaba conceder la autorización, después de dar cumplimiento con gran diligencia a los complejos trámites administrativos, lo que da cuenta de la importancia que se le daba al proyecto y, por supuesto, la gran influencia de algunos de sus promotores.

Para su diseño se había seguido el modelo del primer laboratorio con el que contó la empresa alemana Ichthyol Cordes, Hermann & Co. Gessellschaft en Hamburgo, con la que el Instituto Servet mantuvo desde los primeros momentos una estrecha relación (24). Actualmente, en ese edificio, propiedad del Ayuntamiento vigués, está instalado el Instituto Municipal de Educación.

Aunque sea brevemente, en relación a Joaquín Vaquero Palacios debemos indicar que era un joven arquitecto ovetense, además de reconocido dibujante y pintor, que al comienzo la Guerra Civil se encontraba en su ciudad natal. Sitiado Oviedo por las fuerzas republicanas, en cuanto las circunstancias se lo permitieron, huyó a



Galicia, estableciéndose en Santiago de Compostela durante varios años, donde dejó una importante huella arquitectónica. Efectivamente, al poco tiempo de llegar aparece como director técnico del aeropuerto de Lavacolla y se encarga de la restauración de numerosos edificios del casco histórico y del diseño de nuevas construcciones, como el conocido, y reconocido, mercado compostelano. Fuera de la ciudad, además del laboratorio vigués, llevó a cabo importantes obras, como la restauración del monasterio de Sobrado dos Monxes y el acondicionamiento y mejora del Pazo de Meirás.

Volviendo al proyecto del Instituto, conviene destacar que, como aparejador, aparece Isidro Suárez Paz que también había estudiado Ciencias Químicas en la Universidad compostelana. Durante esa etapa, había participado activamente en las huelgas universitarias de 1931, que se llevaron a cabo en respuesta a la entrada de la policía en los recintos académicos (30); al finalizar la licenciatura se incorpora al colectivo de profesores de la Facultad de Ciencias interesado en la innovación universitaria y el compromiso social. Huelga decir que como consecuencia del golpe militar desaparece del cuadro de personal de la USC (2).

También el 1 de febrero de 1938 tenía entrada en el Ayuntamiento vigués otra solicitud para la construcción de un sólido galpón de piedra destinado a guardar materiales de obra y "mercancías que no pueden estar a la intemperie, mientras la construcción del edificio no haya finalizado". Con toda seguridad, con esta licencia se pretendía legalizar el barracón, al que se refería Obella en carta a Ribas del 15 de diciembre anterior, adelantándole que en cuestión de días estaría finalizado y disponible para la instalación del aparato de vacío que habían adquirido, cuya puesta en marcha debería supervisar (31).

Con la diligencia conocida, el 16 de febrero siguiente, la Comisión Municipal Permanente autorizaba construir el galpón con carácter provisional, aunque, en realidad, para los propietarios del laboratorio tenía vocación de permanencia.

Posteriormente también serían construidos dentro del mismo recinto otras edificaciones para usos industriales y servicios.

6. NUEVOS ASESORES CIENTÍFICOS

Debido al autoexilio de Calvet y siendo necesario seguir contando con asesoramiento científico, Obella contacta con el profesor Ignacio Ribas Marqués, catedrático de Química Orgánica de la Universidad de Salamanca desde 1929. Un reconocido científico, becado por la JAE, con amplia formación internacional y firme defensor de la colaboración empresa-universidad, tal como había puesto en manifiesto en la lección inaugural de 1931, en la que denunció el lamentable estado de las universidades españolas como fábricas de títulos y escasa investigación (32). Un contundente posicionamiento que incluso había molestado al rector Unamuno (2).

Existe una interesante correspondencia entre Obella y Ribas, que evidencia los comienzos de esa relación en 1937 y la formalización del contrato de colaborador y asesor técnico a través de una carta enviada por el primero desde Vigo el 31 de diciembre de ese año (31).

Precisamente, en otra carta de 21 de abril del año siguiente (1938) informaba Obella a Ribas que desde el día 19 Calvet estaba en Portugal, tras haberlo convencido de la conveniencia de su retorno a Galicia y negociar con las autoridades franquistas su integridad personal. En cualquier caso, esta negociación no lo libró de la prisión de Tui durante veinte y un días, si bien tuvo un trato favorable durante su estancia gracias a la mediación de un exalumno, el químico Francisco Meis Domínguez, alcalde de la ciudad fronteriza. Con la salida de prisión se le impedía la entrada en Santiago y se le imponía la obligación de presentarse semanalmente en comisaría, pero al menos podía reincorporarse a sus tareas en el laboratorio vigués (31).

Adelantándonos a los acontecimientos, debemos subrayar que a pesar de su ejemplar currículum, tras la Guerra Civil el profesor Ribas fue excluido por razones políticas de la primera línea de investigación y se le impidió el acceso a la cátedra de la Universidad madrileña (32).

Por otra parte, también conviene indicar, que a partir de 1937 contaron con el asesoramiento de José Pérez López-Villamil, catedrático de Medicina Legal de la Universidad salmantina, tras ejercer la docencia en la Facultad de Medicina compostelana, donde había iniciado sus estudios de licenciatura, pasar por los laboratorios de la JAE en Madrid y en Múnich, becado por esta y formarse paralelamente en la clínica psiquiátrica con Sanchís Banús y visitando importantes establecimientos psiquiátricos europeos (2). Según el historiador Ricardo Gurriarán, al comienzo de la Guerra Civil tuvo que esconderse, pero, gracias a su fama como especialista de enfermedades mentales, fue recuperado por los franquistas para tratar de sus dolencias a Millán-Astray. Además desde 1939 compatibilizaría la docencia con una clínica psiquiátrica en Vigo, en la que llevó a cabo una labor profesional muy diferente de la que ejercían Laín Entralgo y López Ibor (2).

En el Servet fue responsable de la elaboración de documentación sanitaria (31) y sugirió la preparación de especialidades como el Pan-neurol simple y el Pan-neurol bromo-valerianado (24).

7. NUEVO CAMBIO EN EL ACCIONARIADO

En asamblea de socios del 13 de abril de 1938 se aceptaba la separación de Campos Pichel, que cedía su participación en el laboratorio (25.000 pesetas) al estudiante Ramón Martínez Baladrón, hermano de Manuel Emilio.



Una semana después, el día 20, se formalizaban notarialmente los acuerdos, actuando en representación de Campos Pichel su hijo José Campos Valiña (sic), en tiempos, un joven luchador agrarista que, por ello, incluso había sufrido un atentado en 1922, aunque en estos momentos de la contienda ya había ofrecido sus servicios al gobernador civil de la provincia (33).

El 3 de setiembre de 1938 presentaban el documento notarial en el Registro Mercantil de Pontevedra.

8. FRACTURA DEL INSTITUTO BIOQUÍMICO MIGUEL SERVET

Cuando las circunstancias auguraban la llegada de un período de mayor estabilidad para el desarrollo del negocio, con el edificio social construido y finalizada la Guerra Civil, se produce en 1939 una gran crisis en el accionariado.

Como consecuencia de ella, el 19 de junio comparecían en la notaria habitual de Vigo los socios de la compañía, con la excepción de Ramón Martínez Baladrón, representado en ese acto por su hermano Manuel Emilio, haciendo uso de unos poderes notariales otorgados en Barcelona. En la escritura de esa comparecencia se recoge que Rubira y Mediero aceptaban la separación voluntaria de los demás socios con efecto a 31 de diciembre de 1938. Se acordaba también el importe de la liquidación y la forma de pago a cada uno de ellos, teniendo en cuenta su participación en el capital de la compañía, más la parte proporcional de los beneficios habidos a la finalización de aquel ejercicio (74.889,18 pesetas). En el caso concreto de Obella, le correspondían 114.148,90 pesetas, y se le adjudicaban para hacer el pago drogas por ese valor de la partida "Existencias del activo".

Reconocía Obella que quedaban en propiedad exclusiva del laboratorio las diez marcas que había aportado en el acto constitucional, así como todas aquellas que habían sido aprobadas e, incluso, las que estaban en tramitación tanto en España como en Portugal hasta la fecha, a su nombre o a nombre del Instituto. No obstante, quedaban en propiedad exclusiva de Obella las marcas industriales que llevaran las denominaciones Celtia (sic), Ramón Obella y Ramón Obella Vidal. Por la cláusula novena del acuerdo, Rubira y Mediero relevaban además a los que fueran sus socios del cumplimiento de la cláusula trigésima de la constitución de la compañía, por lo que quedaban autorizados a dedicarse a negocios u operaciones similares a las del Instituto Servet desde ese mismo momento. Por último, como consecuencia de estas estipulaciones, Rubira y Mediero se obligaban y comprometían a no admitir en el negocio a ningún extranjero y a mantener el carácter netamente español de la compañía.

Con toda seguridad, con estas cláusulas se estaba vetando la entrada en el capital social de Boehme. No olvidemos que estamos en vísperas del comienzo de la Segunda Guerra Mundial y la colonia alemana viguesa estaba muy activa y eufórica. Subyacía,

sin embargo, una clara fractura social y ciertas reservas en parte de la población frente a los germanófilos, circunstancia esta que ha sido interpretada en numerosas ocasiones como causa de la ruptura de la sociedad. El investigador Ricardo Gurriarán señala también como detonante una situación incómoda que se había producido a principios de año como consecuencia de unos despidos (31).

Curiosamente, entraba este documento notarial en el Registro Mercantil a las once horas y treinta minutos del 7 de octubre de 1939, esto es, treinta minutos después del documento notarial del 2 de junio de 1937 relativo al fallecimiento de Bóveda, entrada de Mediero en el accionariado y autorización a Obella para negocios en Portugal, que hasta entonces había quedado apartado.

9. CONSECUENCIAS DE LA FRACTURA

Como consecuencia de la escisión, el laboratorio Miguel Servet entraba en una problemática situación financiera, además de perder una parte substancial del equipo humano, como se verá más adelante. En estas circunstancias, para retener al profesor Ribas, el 23 de agosto de 1939 Rubira firmaba notarialmente con él un contrato de arrendamiento de servicios con unas condiciones económicas más favorables de las que disfrutaba hasta ese momento, asociadas a su nombramiento como director químico. También el 8 de noviembre siguiente se documentaba notarialmente que, para recuperar el capital social inicial, Rubira hacía una aportación de 425.000 pesetas y, al ser sólo dos los socios, modificaban algunas cláusulas del contrato inicial. En cualquier caso, se ratificaban en las obligaciones contraídas en relación a la exclusión de socios extranjeros.

Durante la década de los cuarenta, abandona Mediero la compañía y entran nuevos socios y a pesar de que se lanzan en ese periodo de tiempo numerosas especialidades, era obvio que para enfrentarse al futuro era imprescindible recurrir a una ampliación de capital. Así, se acuerda en 1950 elevarlo hasta 3.500.000 pesetas mediante una aportación adicional de Rubira (508.000 pesetas) y la incorporación de otros accionistas, entre ellos Boehme, con una participación de 672.000 pesetas, amparado en una ley del 27 (sic) de noviembre de 1939 (34) que permitía salvar la exclusión de extranjeros pactada.

Incluso en 1955, ante la salida del negocio de algunos asociados, entraba en el accionariado la empresa Rubira, Boehme y Cia. Aquella empresa que había sido bloqueada, en 1946, por la Comisión Aliada de Control por considerarla tapadera del consorcio nazi Sofindus (35). Para hacer frente a la liquidación de esos socios (1.540.000 pesetas), se veían en la necesidad de hipotecar las instalaciones fabriles como garantía de pago, lo que evidencia las dificultades económicas que tuvieron que ir salvando permanentemente.



En todo caso, conviene subrayar que durante un par de décadas fue un laboratorio exitoso, tanto desde el punto de vista económico como sanitario, en gran medida gracias a las licencias gestionadas por Boehme en los años cincuenta para la fabricación y comercialización de especialidades de laboratorios alemanes y suizos (24). Esta estrategia facilitó durante ese período de tiempo llevar a cabo una renovación prácticamente total de su vademécum con la incorporación de importantes novedades terapéuticas, dejando al margen muchas de las que habían registrado con anterioridad.

El “desarrollismo” económico de los años sesenta propicia una mayor presencia en España de laboratorios extranjeros, y al mismo tiempo las autoridades sanitarias introducen nuevos y más exigentes requerimientos fabriles y mayores demandas para la convalidación periódica de registros. Como consecuencia de estas circunstancias, se produce una grave crisis en los laboratorios nacionales, a la que no es ajena el Miguel Servet, de tal manera que en el Catálogo del Consejo General de Colegios Farmacéuticos de 1978 aparece ya con muy pocas especialidades (36), que en 1980 figuran en el vademécum del laboratorio López Brea (37). Y con la volatilidad propia de aquellos años, en 1981, pasaban a Labobióticos de Málaga (38).

En lo que se refiere a Manuel Emilio Martínez Baladrón, como se ha comentado anteriormente, abandonaba el laboratorio Servet, dedicándose a partir de entonces a gestionar por otras vías su importante capital familiar, si bien algunos autores señalan que fue también durante un cierto período de tiempo, en torno a las fechas que estamos hablando, uno de los gestores del capital privado de Franco a través de una Sección de Donativos creada en el seno del Cuartel General del Generalísimo (39).

Es oportuno indicar que al comienzo de los años cuarenta construyó en Ponte Maceira (municipio de Negreira) el llamado Pazo de Baladrón, diseñado por el arquitecto Joaquín Vaquero Palacios, y que adquirió y restauró el castillo de Doiras, en el municipio de Cervantes. Falleció en aquel pazo el 4 de marzo 1970, siendo miembro de los consejos de administración de FENOSA y FRINSA, teniente coronel de artillería y estando en posesión de numerosas distinciones civiles y militares.

En cuanto a Obella, es obvio que aunque abandonase aquel proyecto, mantenía vivo su afán emprendedor, y su paso por el Instituto Miguel Servet le había aportado una gran experiencia y un mayor conocimiento del sector industrial farmacéutico. Si, además, de acuerdo con las capitulaciones de salida, quedaban algunas marcas en su propiedad, entre ellas las que llevaran asociada la denominación Zeltia, y se le permitía dedicarse inmediatamente a negocios u operaciones similares a las del Instituto, es evidente que tenía ya en mente algún nuevo proyecto.

Probablemente guardaba también relación con esto, tal como veremos a continuación por la evolución de los acontecimientos, una visita de Obella y Calvet al matadero de Mérida regentado por los hermanos Fernández López, en febrero de 1939 (31). No podemos olvidar, por otra parte, que además de Calvet, había un equipo en el Servet, con experiencia en el sector y una clara afinidad ideológica, dispuesto a seguirle en cualquier iniciativa.

Como es conocido, los hermanos Fernández disponían de un gran capital, como continuadores del negocio heredado de su padre, importante exportador de ganado. Un negocio que habían diversificado y ampliado, introduciéndose, entre otros sectores, en el mundo de los mataderos industriales. Conviene destacar en relación a dos de ellos, José y Antonio, que eran los que fundamentalmente lideraban los negocios familiares, habían formado parte del grupo Mocedade Céltiga en su época estudiantil en Madrid y se habían movido, sobre todo el segundo, en círculos galleguistas. Su hermana, Concepción, por otra parte, había estado alojada en la Residencia de Señoritas, lo que evidencia también una cierta relación con el “institucionismo”. Es incuestionable que, con estas premisas, fueran los hermanos Fernández los candidatos de elección para iniciar un nuevo proyecto. Si antes tenían entre sus objetivos explotar la flora medicinal gallega con fines terapéuticos, ahora se añadía la posibilidad del aprovechamiento de glándulas de animales con ese mismo objetivo.

Así, el 3 agosto de 1939 se constituía formalmente en O Porriño Zeltia S.A, entrando en el capital los cuatro hermanos Fernández López (José, Antonio, Concepción y Manuel) con 200 acciones cada uno; Obella, con otras 200; Calvet, con 25; Fidel Isla, con 10, y José Ruiz Gómez, mano derecha de José Fernández en el matadero porriñés, aunque de muy distinto perfil ideológico, también con 25.

No entraré en detalle sobre la nueva compañía, por ser el objetivo analizar exclusivamente los orígenes de Zeltia. Permítaseme, sin embargo, un par de comentarios adicionales:

En primer lugar, destacar el importante capital social de la nueva compañía -2.005.000 de pesetas- y la solvencia económica de los nuevos socios, lo que les permitiría acometer con total diligencia un ambicioso proyecto como el que tenían en mente.

En este sentido, de acuerdo con los requerimientos legales de la época (40), tres semanas después de la constitución, el 24 de agosto, se presentaba en la Delegación de Industria de Pontevedra la solicitud de autorización de la nueva empresa, tal como se recoge en la sección de anuncios del BOE del 19 de setiembre (41), dando un plazo de quince días para la presentación de reclamaciones por parte de aquellos que se consideraran perjudicados con su actividad. La prensa local del 17 de noviembre hacía pública la concesión de la autorización a Ramón Obella Vidal, como consejero-representante



de Zeltia S.A., “para instalar en Porriño una industria de fabricación de productos químico-medicinales y especialidades farmacéuticas producidas todas ellas a base de materias primas españolas” (42) (43).

Con la misma diligencia se le encomendaba al arquitecto Robustiano Fernández Cochón, antiguo colaborador del Seminario de Estudos Galegos, pero muy involucrado con el nuevo régimen, la elaboración de los planos de las nuevas instalaciones, que se construirían en un terreno que había adquirido en el barrio porriñés de A Relva. Rematado el proyecto en enero de 1940, se iniciaban de inmediato las tareas de edificación por el constructor Rodolfo Lamas Prada. Un ambicioso plan, que se llevaría a cabo durante ese año y los primeros meses de 1941. Confirma la importancia del proyecto un resumen de las certificaciones por las obras del almacén, fábrica, oficinas y laboratorio por un importe de 1.091.386,15 pesetas presentado en ese ejercicio.

Desde el punto de vista del personal, se debe señalar que, además de Obella, Calvet y Fidel Isla, se incorporaba a la nueva compañía, como era previsible, un grupo de expertos profesionales provenientes del Servet, entre ellos Isidro Suárez Paz, y pronto crecía el equipo con la llegada de nuevos técnicos que habían sufrido represión o marginación. También se sumaban al proyecto dos personas de total confianza de los Fernández: Valentín Sobrini Mezquíriz y Arcadio Arienza Valcarce, que ocuparían importantes cargos de gestión.

Colaborarían además con la nueva compañía reputados investigadores y científicos que habían sido represaliados, como Andrés León Maroto, Miguel Catalán Sañudo, Faustino Cordón Bonet, Álvaro Gil Varela e Isidro Parga Pondal.

Tampoco faltaron las colaboraciones de escritores y artistas comprometidos con el galleguismo, como Francisco Fernández del Riego, Xaime Isla Couto y Ricardo García Suárez (que firmaba su obra artística como Xohán Ledo), además del pintor Manuel Torres. E incluso en 1953, se crea el Consejo Asesor Científico de Zeltia en colaboración con la Universidad compostelana, constituido por nueve catedráticos dirigidos por Luis Iglesias, entre los que figuran personalidades distantes del régimen y varios represaliados. Destaca en ese Consejo la presencia de los profesores Ribas Marqués y López-Villamil, antiguos asesores científicos del Instituto Miguel Servet como se ha comentado anteriormente, con el que habían cortado su relación.

Teniendo en cuenta las circunstancias que rodean la creación de la nueva compañía, los contactos que estaban estableciendo para la integración en el proyecto de personal técnico y colaboradores científicos, e incluso el emblema adoptado, un círculo con un trisquel céltico en su interior, tal como figura en el registro de la marca presentado en España el 1 de mayo de 1941,

es lógico considerar la desconfianza de las autoridades, a pesar de actuar permanentemente dentro del marco legal establecido. Unas sospechas atenuadas por los muchos beneficios sociales, económicos y sanitarios que aportaba. Probablemente, para salvar esa desconfianza, desde un primer momento utilizan también en ocasiones la denominación Laboratorios Españoles Zeltia S.A.

Y así se construye esta compañía, buque insignia de la industria farmacéutica gallega y, junto con ella e, incluso, a partir de ella, un amplio grupo empresarial, ejemplo y modelo para todos los emprendedores españoles.

10. REFERENCIAS

1. Índice Alfabético de Especialidades Farmacéuticas(1935). Ministerio de Trabajo, Justicia y Sanidad.
2. Gurriarán Rodríguez, R. (2006). Ciencia e conciencia na Universidade de Santiago (1900-1940). Do influxo institucionista e a JAE á depuración do profesorado. Servizo de Publicacións. Universidade de Santiago de Compostela.
3. El Eco de Santiago 16518, 6-VIII-1936, p. 2. Santiago de Compostela.
4. El Ideal Gallego 5138, 6-VIII-1936, p. 6. A Coruña.
5. Boletín Oficial de la Provincia de Lugo 187, 13-VIII-1936. Lugo
6. El Compostelano 4817, 11-VIII-1936, p. 1. Santiago de Compostela.
7. El Compostelano 4820, 14-VIII-1936, p. 3. Santiago de Compostela.
8. El Pueblo Gallego 4427, 25-XI-1937, p. 9. Vigo.
9. El Pueblo Gallego 4351, 28-VIII-1937, p. 8. Vigo.
10. El Pueblo Gallego 4184, 19-I-1937, p. 7. Vigo.
11. El Eco de Santiago 16661, 5-II-1937, p. 2. Santiago de Compostela.
12. Fe Gallega. Órgano de la Acción Gallega de los Cruzados de Santiago 5, 1-III-1937, p. 2. Buenos Aires.
13. El Correo Gallego 20493, 20-VIII-1937, p. 2. Santiago de Compostela.
14. El Pueblo Gallego 4453, 25-XII-1937, p. 4. Vigo.
15. Pastoriza Rozas, X.L. (2022). “Salvar o pelelo e gañar a vida no exilio. Florencio Delgado Gurriarán, Ramiro Isla Couto e as redes de axuda a refuxiados republicanos en Francia en 1939”, en Alonso Girgado, L.; Cochón, L.; Requeixo, A. (coords). Estudos arredor de Florencio Delgado Gurriarán. Cadernos Ramón Piñeiro XLV, pp. 213-232. Xunta de Galicia. Santiago de Compostela.
16. El Pueblo Gallego 4048, 12-VIII-1936, p. 2. Vigo.
17. El Pueblo Gallego 4083, 22-IX-1936, p. 4. Vigo.
18. Hoja Oficial del Lunes 70, 6-IX-1937, p. 4. Vigo.
19. Boletín Oficial de la Provincia de La Coruña 191, 5-VIII-1936, p. 694. A Coruña.



20. Boletín Oficial del Estado 38, 23-XI-1936, p. 246. Orden destituyendo a personal docente del Distrito Universitario de Santiago. Burgos.
21. Boletín Oficial del Estado 344, 29-IX-1937, p. 3588. Orden separando definitivamente del servicio al catedrático de Ciencias de la Universidad de Santiago Fernando Calvet Prats. Burgos.
22. El Pueblo Gallego 4083, 22-IX-1936, p. 4. Vigo.
23. El Pueblo Gallego 4590, 4-VI-1938, p. 3. Vigo.
24. Álvarez Seoane, G. (2010). "El Instituto Bioquímico Miguel Servet". Boletín do Instituto de Estudos Vigueiros 15. Vigo.
25. Hoja Oficial del Lunes 63, 19-VII-1937, p. 10. Vigo.
26. El Pueblo Gallego 4578, 21-V-1938, p. 3. Vigo.
27. El Pueblo Gallego 4457, 30-XII-1937, p. 3. Vigo.
28. "Galicia y la Guerra Mundial. Deshilando la araña nazi", en:
29. <https://www.adiantegalicia.es/reportaxes/2016/04/14/galicia-y-la-guerra-mundialdeshilando-la-arana-nazi.html>. Consulta: 11-X-2022.
30. Isla Couto, X. (2015): "O meu irmán Ramiro", en Pastoriza Rozas, X. L. (ed.). Xaime Isla Couto. Raiz e utopía de Galicia. Fundación Isla Couto - Editorial Galaxia. Vigo.
31. Carballo Calero, R. (2020). A forza pública na Universidade de Santiago. Consorcio de Santiago - Editorial Galaxia. Vigo.
32. Gurriarán Rodríguez, R. (2009). Obella Vidal. Investigador, empresario e galeguista. Vigo: Foro Enrique Peinador.
33. Mato, A. (2014). "Ignacio Ribas Marqués". Publicado el 30-XI-2014 en Álbum de Galicia (Consello da Cultura Galega). <http://consello-dacultura.gal/album-de-galicia/detalle.php?persoa=22263>. Consulta: 12-VIII-2022.
34. El Diario de Pontevedra 71534, 25-XI-1937, p. 3. Pontevedra.
35. Boletín Oficial del Estado 349, 15-XII-1939, pp. 7034-7040. Ley de 24 de noviembre de 1939 sobre ordenación y defensa de la industria. Madrid.
36. Pastoriza rozas, X. L. (2020). "Rara avis. Plácido Ramón Castro del Río e o liberalismo galeguista", en:
37. <https://www.fundacionplacidocastro.com/conferencia-anual/21a-conferencia-anual-placido-castro-rara-avis-placido-ramon-castro-del-rio-e-o-liberalismo-galeguista>. Consulta: 12-VIII-2022.
38. Catálogo de especialidades farmacéuticas (1978). Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid.
39. Catálogo de especialidades farmacéuticas (1980). Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid.
40. Catálogo de especialidades farmacéuticas (1981). Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid.
41. Viñas, A. (2015). "¿La 'hábil prudencia' de Franco? (política exterior y finanzas)". Hispania nova. Revista de Historia Contemporánea 1. Extraordinario. Madrid.
42. Boletín Oficial del Estado 53, 22-VIII-1938, pp. 836-838. Decreto de 20 de agosto de 1938 sobre establecimiento de nuevas industrias o ampliación importante de las existentes. Burgos.
43. Boletín Oficial del Estado 262, 19-IX-1939, p. 1342. Anexo único. Anuncio de la Delegación de Industria de Pontevedra. Madrid.
44. El Pueblo Gallego 5040, 17-XI-1939, p. 3. Vigo.
45. Faro de Vigo 22416, 17-XI-1939, p. 2. Vigo.

Si desea citar nuestro artículo:

Los orígenes de Zeltia

Manuel Puga Pereira

An Real Acad Farm (Internet].

An. Real Acad. Farm.Vol. 89. nº1 (2023) · pp. 117-125

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2023.89.01.06>

FÁRMACOS DE NUEVA APROBACIÓN NEWLY APPROVED DRUGS

FÁRMACOS NOVEDOSOS AUTORIZADOS RECIENTEMENTE POR EMA Y FDA (1º TRIMESTRE DE 2023)

NOVEL DRUGS RECENTLY AUTHORIZED BY EMA AND FDA (Q1, 2023)

Santiago Cuéllar Rodríguez

Real Academia Nacional de Farmacia

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

NOTICIAS

EMA (EUROPEAN MEDICINES AGENCY)

(L) AGENTES ANTINEOPLÁSICOS E INMUNOMODULADORES: Loncastuximab Tesirina (Zynlonta®): linfoma B.

FDA (U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION)

(A) TRACTO ALIMENTARIO Y METABOLISMO: Bexagliflozina (Brenzavý®): diabetes mellitus tipo 2. (B) SANGRE Y SISTEMA HEMATOPOYÉTICO: Daprodustat (Jesduvroq®): anemia asociada a insuficiencia renal. (C) SISTEMA CARDIOVASCULAR: Sparsentan (Filspari®): nefropatía por inmunoglobulina A. (L) AGENTES ANTINEOPLÁSICOS E INMUNOMODULADORES: Elacestrant (Orserdu®): cáncer de mama. Pirtobrutinib (Jaypirica®): leucemia de células del manto. (N) SISTEMA NERVIOSO: Lecanemab (Leqembi®): enfermedad de Alzheimer. Trofinetida (Daybue®): síndrome de Rett. Deutetrabenazina (Austedo XR®): corea de Huntington. Omaveloxolona (Skyclarys®): ataxia de Friedreich. Zavegepant (Zavzpret®): migraña.



Fármacos novedosos autorizados recientemente
por EMA y FDA (1º trimestre de 2023)

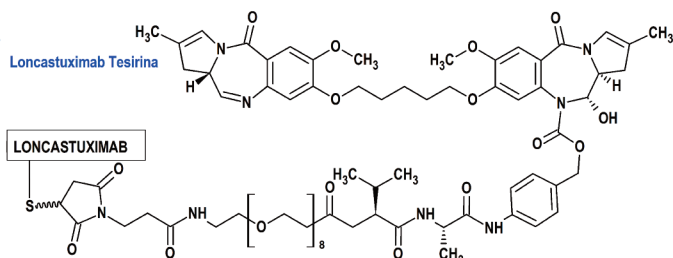
Santiago Cuéllar Rodríguez

An. Real Acad. Farm. Vol. 89. nº1 (2023) · pp. 127-134

1. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA)

(L) Agentes Antineoplásicos e Inmunomoduladores

Loncastuximab Tesirina (Zynlonta®) ADC Therapeutics



Indicación: Tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) y linfoma B de alto grado (LBAG), en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.

Tipo: Autorizado el 20-12-2022 condicionalmente (*Conditional marketing authorisation*); autorizado previamente en Estados Unidos en 23-4-2021. Medicamento biológico constituido compuesto de un anticuerpo monoclonal IgG1 kappa humanizado, conjugado con SG3199, un alquilante citotóxico (dímero de pirrolobenzodiazepina; PBD), mediante un conector valina-alanina escindible por proteasa. La combinación de SG3199 acoplado al conector se designa SG3249, conocido como tesirina.

Mecanismo: Es un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido a CD19. El componente anticuerpo monoclonal IgG1 kappa se une a la proteína transmembrana CD19 expresada sobre la superficie de las células de linaje B. El componente molecular pequeño es un agente alquilante, SG3199, dímero de PBD. Después de unirse a CD19, loncastuximab tesirina se interioriza y se produce la liberación de SG3199 mediante escisión proteolítica. El SG3199 liberado se une al surco menor del ADN y forma entrecruzamientos intercatenarios del ADN altamente citotóxicos, induciendo así la muerte celular.

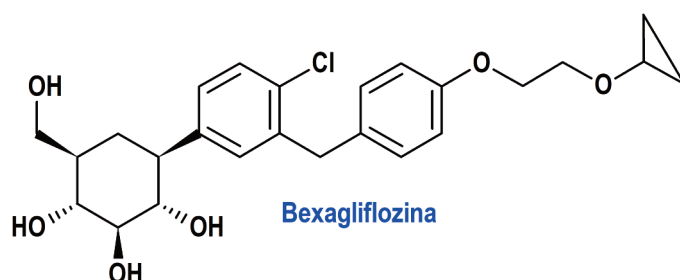
Eficacia clínica: Estudio abierto con un solo grupo en 145 pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes en recaída o refractario después de como mínimo 2 terapias sistémicas previas; los pacientes estuvieron en tratamiento durante 1 año, o más si estaban obteniendo un beneficio clínico o hasta el empeoramiento de la enfermedad o una toxicidad inaceptable (el 60 % recibió tres o más ciclos y el 34 %, cinco o más). La variable principal de eficacia fue la tasa global de respuesta (48,3%; 24,8% completa) según la valoración de un comité de revisión independiente (CRI) usando los criterios de Lugano 2014; la mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 1,3 meses y la mediana de la duración de la respuesta global fue de 13,4 meses.

Eventos adversos: Los más comunes son aumento de la gammaglutamil transferasa (36%), neutropenia (35%), fatiga (30%), anemia (29%), trombocitopenia (28%), náuseas (27%), edema periférico (23%) y exantema (20%). Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron neutropenia febril (3,3%), dolor abdominal, disnea y derrame pleural (1,9% cada una).

2. FOOD & DRUG ADMINISTRATION (FDA)

(A) Tracto Alimentario y Metabolismo

Bexagliflozina (Brenzavý®) Theraxobio



Indicación: Como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2

Tipo: Autorizado el 20-1-2023; no autorizado aún en la Unión Europea.

Mecanismo: Inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), responsable de la reabsorción de la mayoría de la glucosa del filtrado glomerular renal en el túbulo proximal renal. Al inhibir SGLT2, la bexagliflozina reduce la reabsorción renal de la glucosa filtrada y reduce el umbral renal para la glucosa y, por lo tanto, aumenta la excreción urinaria de glucosa.

Eficacia clínica: Seis estudios clínicos aleatorizados, doblemente ciegos y multicéntricos, en los que las variables principales de eficacia fueron la reducción de la tasa de hemoglobina glicosilada (HbA1c), la proporción de pacientes que alcanzaron un valor de HbA1c inferior al 7% y la reducción de la glucemia en ayunas. Un estudio como monoterapia (vs. placebo): 0,5 vs. 0,1% (31 vs. 20% de los pacientes consiguió reducir la tasa por debajo del 7%), mientras que la glucemia en ayunas fue reducida en un 9,5 vs. 5,9%. Tres en combinación con metformina (vs. placebo, glimepirida y sitagliptina). En comparación con placebo, 1,0 vs. 0,5% (26 vs. 10%), la glucemia en ayunas fue reducida en un 22,6 vs. 10,5%. En comparación con glimepirida y con sitagliptina, los resultados obtenidos con bexagliflozina no fueron significativamente diferentes. En un estudio en adultos con

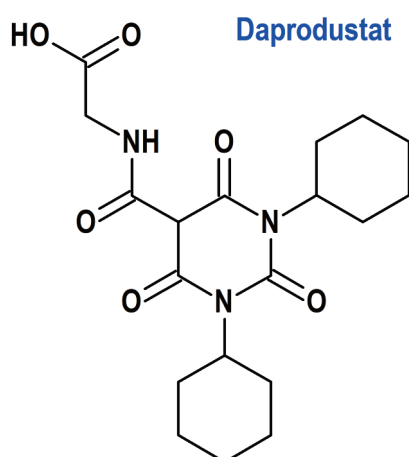


diabetes mellitus tipo 2 con insuficiencia renal moderada en terapia aditiva con el régimen estándar y en comparación con placebo, 0,6 vs. 0,3% (33 vs. 22%), la glucemia en ayunas fue reducida en un 14,1 vs. 9,0%. En otro estudio en adultos con diabetes mellitus tipo 2 con patología cardiovascular establecida, en terapia aditiva con el régimen estándar y en comparación con placebo, 0,8 vs. 0,4% (29 vs. 17%), la glucemia en ayunas fue reducida en un 13,9 vs. 2,5%; además, la proporción de pacientes que experimentaron al menos un evento de cardiovascular grave fue del 10,1% en el grupo de placebo y del 7,9 % con bexagliflozina (4,2 vs. 3,3 eventos por 100 años-persona).

Eventos adversos: Los más comunes (>1%) son incremento de la frecuencia de micciones urinarias (2%), infección urinaria (2%) e infecciones micóticas del tracto genital femenino (2%).

(B) Sangre y Sistema Hematopoyético

Daprodustat (Jesduvrog®) GalxoSmithKline



Indicación: Tratamiento de anemia debida a enfermedad renal crónica en adultos que han estado recibiendo diálisis durante al menos cuatro meses.

Tipo: Autorizado el 1-2-2023; no autorizado aún en la Unión Europea.

Mecanismo: Inhibidor reversible de las prolinhidroxilasas del factor inducible por hipoxia HIF-PH1, PH2 y PH3 (*hypoxia inducible factor* [HIF]; *prolyl hydroxylases 1, 2, 3* [PH1, PH2, PH3]). Esta actividad da como resultado la estabilización y la acumulación nuclear de los factores de transcripción HIF-1 α y HIF-2 α , lo que conduce a una mayor transcripción de los genes que responden a HIF, incluida la eritropoyetina. La PH1 es una hidroxilasa dependiente de alfa-cetoglutarato, una superfamilia de proteínas que no contienen hierro hemo; por su parte, el factor inducible por

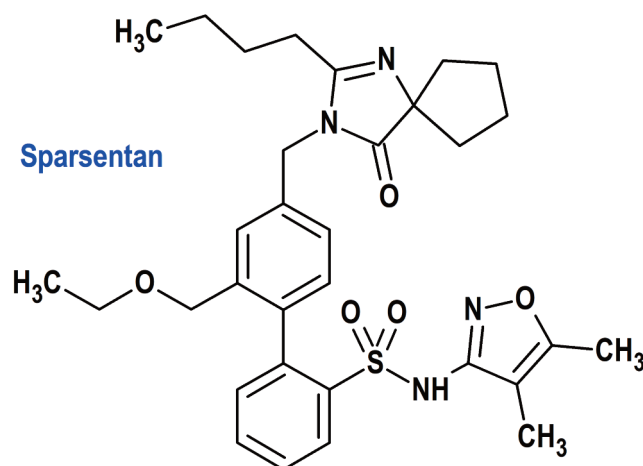
hipoxia (HIF) es un complejo transcripcional que está implicado en la homeostasis del oxígeno. Daprodustat aumenta la eritropoyetina endógena de forma dependiente de la dosis dentro de las 6 a 8 horas posteriores a la administración; con dosis repetidas, los aumentos máximos en los recuentos de reticulocitos ocurren entre los días 7 y 15, con aumentos posteriores en la producción de glóbulos rojos.

Eficacia clínica: Ensayo clínico aleatorizado, patrocinador ciego, con control activo (epoetina alfa o darbepoetina), global, multicéntrico y basado en eventos, en 2964 adultos con anemia debido a la insuficiencia renal crónica en diálisis. La eficacia y la seguridad se evaluaron como criterios de valoración coprimarios: el cambio medio en la hemoglobina desde el inicio hasta el período de evaluación, en las semanas 28 a 52 (+0,3 g/dL daprodustat vs. 0,1 epoetina) e incidencia de eventos cardiovasculares graves (mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no fatal): 11,1 vs. 11,9 por 100 pacientes-año.

Eventos adversos: Los más comunes son hipertensión (24%), dolor abdominal (11%), vértigo (7%) y reacciones de hipersensibilidad (7%): erupciones exantemáticas, urticaria, dermatitis).

(C) Sistema Cardiovascular

Sparsentan (Filspari®) Travere



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

Tipo: Autorizado el 17-2-2023 como medicamento huérfano (*Orphan drug*), de forma acelerada (*Accelerated Approval*), mediante revisión prioritaria (*Priority Review*); no autorizado aún en la Unión Europea.

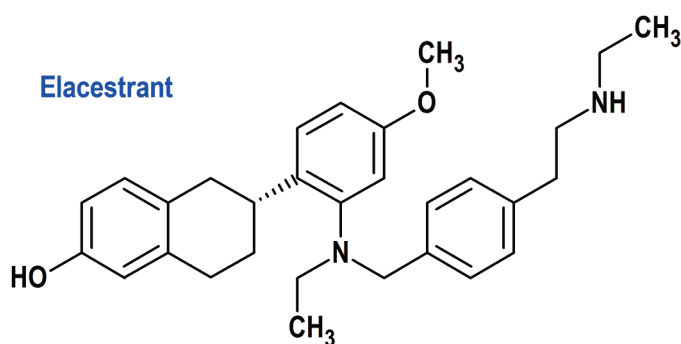
Mecanismo: Antagonista del receptor de endotelina tipo A (ETAR) y el receptor de angiotensina II tipo 1 (AT1R). Sparsentan tiene una alta afinidad tanto por ETAR ($K_i = 12,8 \text{ nM}$) como por AT1R ($K_i = 0,36 \text{ nM}$), y una selectividad de más de 500 veces por estos receptores sobre los receptores de endotelina tipo B y angiotensina II subtipo 2. Se cree que la endotelina-1 y la angiotensina II contribuyen a la patogenia de la IgAN a través de ETAR y AT1R, respectivamente.

Eficacia clínica: Estudio aleatorizado, doble ciego, con control activo (irbesartan), multicéntrico, global en 281 adultos con IgAN comprobada por biopsia, $\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ y proteína total en orina $\geq 1,0 \text{ g/día}$ en una dosis estable máxima de tratamiento con inhibidor del sistema renina-angiotensina que fue al menos el 50% de la dosis máxima. El criterio principal de valoración fue el cambio relativo desde el inicio en la relación proteína/creatinina en orina UPCR en la semana 36, que de -4% para sparsentan vs. -15 para irbesartan.

Eventos adversos: Los más comunes ($>5\%$) son edema periférico (14%), hipotensión (incluida la hipotensión ortostática) (14%), mareos (13%), hiperpotasemia (13%) y anemia (5%).

(L) Agentes Antineoplásicos e Inmunomoduladores

Elacestrant (Orserdu®) Stemline



Indicación: Tratamiento de mujeres posmenopáusicas u hombres adultos con cáncer de mama avanzado o metastásico con receptor de estrógeno (ER) positivo, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) negativo, mutado en ESR1 con progresión de la enfermedad después de al menos una línea de terapia endocrina.

Tipo: Autorizado el 27-1-2023 como medicamento huérfano (*Orphan drug*), mediante revisión prioritaria (*Priority Review*); no autorizado aún en la Unión Europea.

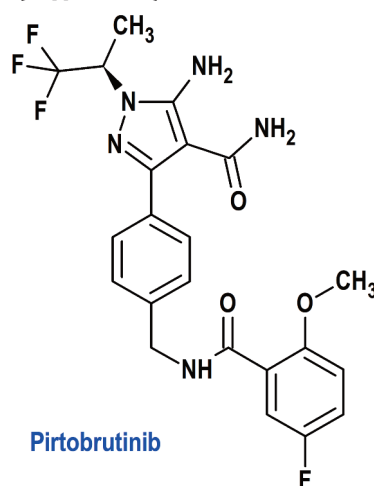
Mecanismo: antagonista del receptor de estrógeno-alfa ($\text{ER}\alpha$). En células de cáncer de mama ERpositivas ($\text{ER}+$) y HER2-negativas (HER2-), elacestrant inhibe la proliferación celular

mediada por 17β -estradiol en concentraciones que inducen la degradación de la proteína $\text{ER}\alpha$ mediada a través de la vía proteasómica. Elacestrant demostró actividad antitumoral in vitro e in vivo, incluso en modelos de cáncer de mama ER+ HER2-resistentes a fulvestrant y a los inhibidores de la cinasa 4/6 dependiente de ciclina y en aquellos que albergan mutaciones en el gen del receptor de estrógeno 1 (ESR1).

Eficacia clínica: Ensayo aleatorizado, abierto, con control activo (fulvestrant o un inhibidor de aromatasa) y multicéntrico en 478 mujeres posmenopáusicas y hombres con cáncer de mama avanzado o metastásico ER+/HER2-, de los cuales 228 pacientes tenían mutaciones en ESR1. La variable resultado de eficacia fue la supervivencia libre de progresión, evaluada por un comité ciego de revisión de imágenes (BIRC), con una mediana 3,8 meses (elacestrant) vs. 1,9 meses (control activo). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia general.

Eventos adversos: Los más comunes ($>10\%$) son dolor musculoesquelético, náuseas, aumento del colesterol, aumento de la AST, aumento de los triglicéridos, fatiga, disminución de la hemoglobina, vómitos, aumento de la ALT, disminución del sodio, aumento de la creatinina, disminución del apetito, diarrea, dolor de cabeza, estreñimiento, dolor abdominal, sofocos y dispepsia. Se produjeron reacciones adversas graves en el 12 % de los pacientes, siendo mortales en el 1,7 % de los pacientes. La discontinuación permanente del tratamiento debido a una reacción adversa ocurrió en el 6% de los pacientes.

Pirtobrutinib (Jaypirica®) Loxo



Indicación: Tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (MCL) en recaída o refractario después de al menos dos líneas de terapia sistémica, incluido un inhibidor de BTK.

Tipo: Autorizado el 27-1-2023 como medicamento huérfano (*Orphan drug*), mediante revisión prioritaria (*Priority Review*); no autorizado aún en la Unión Europea.

Mecanismo: Inhibidor no covalente de la tirosina cinasa de Bruton (BTK; *Bruton's tyrosine kinase*), una proteína de señalización del receptor de antígeno de células B (BCR) y las vías del receptor de citocinas. En las células B, la señalización de BTK da como resultado la activación de las vías necesarias para la proliferación, el tráfico, la quimiotaxis y la adhesión de las células B. Pirtobrutinib se une a BTK de tipo salvaje y BTK que albergan mutaciones C481, lo que lleva a la inhibición de la actividad de la cinasa BTK. Pirtobrutinib inhibe la expresión de CD69 de células B mediada por BTK y la proliferación de células B malignas.

Eficacia clínica: Estudio abierto, internacional, de un solo brazo de pirtobrutinib como monoterapia. Las variables principales de eficacia fueron la tasa de respuesta general (ORR: 50%; completa 13%, parcial 38%) y la duración de la respuesta (DOR; 8,3 meses), según lo evaluado por un comité de revisión independiente utilizando los criterios de Lugano de 2014. La estimación de Kaplan-Meier para la tasa de DOR a los 6 meses fue del 65%.

Eventos adversos: Los más comunes ($\geq 20\%$) son disminución del recuento de neutrófilos (41%), disminución de la hemoglobina (37%), disminución del recuento de plaquetas (27%), fatiga (27%), dolor musculoesquelético (26%), disminución recuento de linfocitos (24%), hematomas (20%) y diarrea (20%).

(N) Sistema Nervioso

Lecanemab (Leqembi®) Eisai

Indicación: Tratamiento de la enfermedad de alzheimer en pacientes que se encuentren en la etapa de la enfermedad caracterizadas por deterioro cognitivo leve o demencia leve.

Tipo: Autorizado el 6-1-2023 de forma acelerada (*Accelerated Approval*), por vía rápida (*Fast Track*), mediante revisión prioritaria (*Priority Review*) y designado como terapia innovadora (*Breakthrough Therapy*); no autorizado aún en la Unión Europea. Medicamento biológico constituido por un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina gamma 1 humanizada recombinante (IgG1) dirigido contra formas agregadas de amiloide beta.

Mecanismo: La acumulación de placas de amiloide beta en el cerebro es una característica fisiopatológica posiblemente definitoria de la enfermedad de Alzheimer. Lecanemab está dirigido contra las formas agregadas solubles e insolubles de amiloide beta.

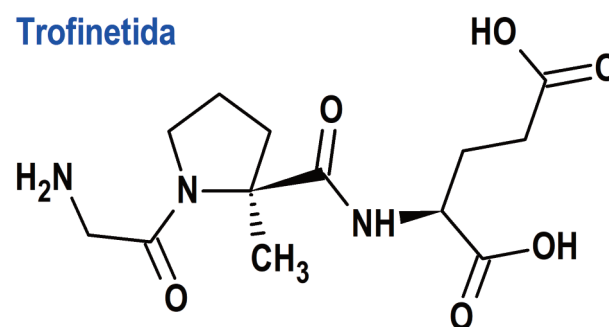
Eficacia clínica: Estudio doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, de búsqueda de dosis en 856 pacientes con enfermedad de Alzheimer y presencia confirmada de patología amiloide y deterioro cognitivo leve. La variable principal de eficacia fue el cambio desde el inicio en una puntuación compuesta ponderada que constaba de elementos seleccionados de CDR-SB

(*Clinical Dementia Rating*), MMSE (*Mini-Mental State Examination*) y ADAS-Cog 14 (*Alzheimer's Disease Assessment Scale—Cognitive Subscale*) en la semana 53, dando lugar a un 64 % de probabilidad de un 25 % o más de ralentización de la progresión, en relación con el placebo.

Eventos adversos: Los más comunes son reacciones relacionadas con la infusión IV (20% vs. 3% con placebo), cefalea (14 vs. 10%), anomalías de imagen relacionadas con amiloide (10 vs 1%), tos (9 vs. 5%) y diarrea (8 vs. 5%). El 15% de los pacientes tratados con lecanemab, en comparación con el 6% de los pacientes tratados con placebo, interrumpieron el tratamiento del estudio debido a una reacción adversa.

Trofinetida (Daybue®) Acadia

Trofinetida



Indicación: Tratamiento del síndrome de Rett en adultos y pacientes pediátricos a partir de los 2 años de edad.

Tipo: Autorizado el 10-3-2023 como medicamento huérfano (*Orphan drug*), por vía rápida (*Fast Track*), mediante revisión prioritaria (*Priority Review*), con bono para la revisión prioritaria de enfermedades pediátricas raras (*Rare Pediatric Disease Priority Review Voucher, RPD*); no autorizado aún en la Unión Europea.

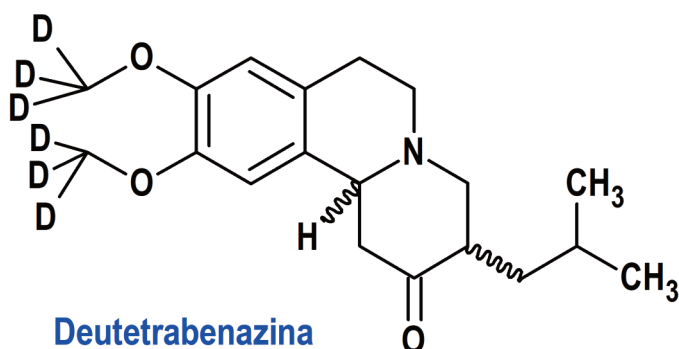
Mecanismo: Es un análogo del neuropéptido (1-3) IGF-1, constituido por un tripéptido simple con secuencia Gly-Pro-Glu obtenido por escisión enzimática del factor de crecimiento IGF-1 dentro del cerebro. Se desconoce el mecanismo por el cual la trofinetida ejerce efectos terapéuticos en pacientes con síndrome de Rett, el cual se debe a una mutación genética en el gen MECP2 en el cromosoma X, casi siempre adquirida (menos del 1% de los casos tienen carácter hereditario).

Eficacia clínica: Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de 187 pacientes con síndrome de Rett de cinco a 20 años de edad. Las variables coprimarias de eficacia fueron el cambio desde el inicio en la puntuación total del Cuestionario de comportamiento del síndrome de Rett (*Rett Syndrome Behavior Questionnaire, RSBQ*) (-4,9 vs. -

1,7) y la puntuación de Mejora de la impresión clínica global (CGI-I) en la semana 12 (3,5 vs. 3,8). El RSBQ es una escala de calificación de 45 elementos que evalúa una variedad de signos y síntomas del síndrome de Rett, cuyas puntuaciones más bajas representan una menor gravedad en los signos y síntomas; la CGI-I es una escala de 7 puntos, cuya disminución indica una mejora.

Eventos adversos: Los más comunes son diarrea (82%), vómitos (29%), fiebre (9%), convulsiones (9%), ansiedad (8%), disminución del apetito (8%), fatiga (8%) y nasofaringitis (5%).

Deutetrabenazina (Austedo XR®) Teva



Indicación: Tratamiento en adultos de la corea asociada con la enfermedad de Huntington y de la discinesia tardía.

Tipo: Autorizado el 17-2-2023 como medicamento huérfano (*Orphan drug*); no autorizado aún en la Unión Europea.

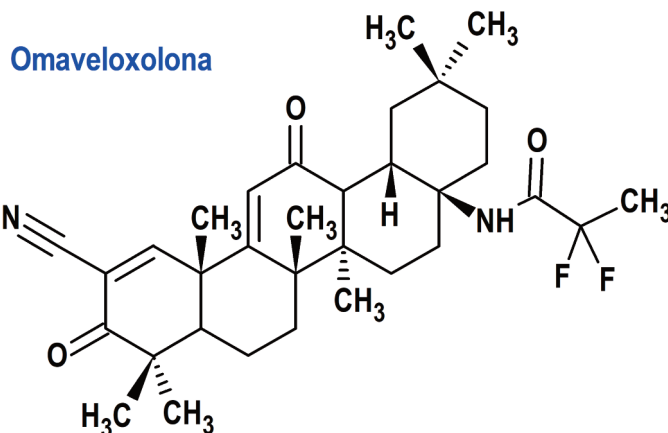
Mecanismo: Eliminación reversible de monoaminas (dopamina, serotonina, norepinefrina e histamina) de las terminales nerviosas. Los principales metabolitos circulantes (alfa y beta-dihidrotetrabenazina) de la deutetrabenazina son inhibidores reversibles de VMAT2 (transportador de la monoamina vesicular de tipo 2), lo que provoca una disminución de la captación de monoaminas en las vesículas sinápticas y el agotamiento de las reservas de monoamina.

Eficacia clínica: Ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en 90 pacientes ambulatorios con corea manifiesta asociada con la enfermedad de Huntington. La duración del tratamiento fue de 12 semanas, incluido un período de titulación de dosis (desde 6 hasta un máximo de 48 mg/día) de 8 semanas y un período de mantenimiento de 4 semanas, seguido de un lavado de 1 semana. El criterio principal de valoración de la eficacia fue la puntuación máxima total de corea, un elemento de la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Huntington (*Unified Huntington's Disease Rating Scale, UHDRS*), en la que la corea se califica de 0 a 4 para 7 partes diferentes del cuerpo con una puntuación total que va de 0 a 28. Las puntuaciones máximas totales de corea para los pacientes que recibieron deutetrabenazina mejoraron en 4,4 unidades vs. 1,9 unidades en el grupo de placebo;

en la visita de seguimiento de la semana 13 (1 semana después de la interrupción del medicamento del estudio), las puntuaciones máximas totales de corea de los pacientes que habían recibido deutetrabenazina volvieron a las iniciales de partida. La eficacia en el tratamiento de la discinesia tardía se estableció en dos ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y de 12 semanas de duración realizados en 335 pacientes adultos ambulatorios con discinesia tardía provocada por el uso de antagonistas de los receptores de dopamina, siendo la principal variable de eficacia la variación de la puntuación en la escala de movimiento involuntario anormal (*Abnormal Involuntary Movement Scale, AIMS*; cuya puntuación total, suma de los ítems 1 a 7, va de 0 a 28, y una disminución en la puntuación indica una mejora). En el Estudio 1 se utilizaron dosis fijas controlado con placebo (12, 24 o 36 mg/día, o placebo), de 12 semanas. En el Estudio 2, un ensayo de dosis flexible (de 12 a un máximo de 49 mg/día), controlado con placebo, de 12 semanas. En ambos estudios la diferencia (estadísticamente significativa) entre los grupos con deutetrabenazina y placebo fueron de 1,4-1,8 puntos.

Eventos adversos: Los más comunes son (>5%) somnolencia (11%), diarrea (9%), boca seca (9%), fatiga (9%), infección del tracto urinario (7%) e insomnio (7%).

Omaveloxolona (Skyclarys®) Reata



Indicación: Tratamiento de la ataxia de Friedreich en adultos y adolescentes mayores de 16 años.

Tipo: Autorizado el 28-2-2023 como medicamento huérfano (*Orphan drug*), por vía rápida (*Fast Track*), mediante revisión prioritaria (*Priority Review*), con bono para la revisión prioritaria de enfermedades pediátricas raras (*Rare Pediatric Disease Priority Review Voucher, RPD*); no autorizado aún en la Unión Europea.

Mecanismo: Activa la vía del factor nuclear eritroide 2 (Nrf2), un factor de transcripción que actúa como regulador maestro del estrés oxidativo, manteniendo el equilibrio entre las reacciones



- **Evaluación acelerada (*Accelerated assessment*)**: reduce el plazo máximo para que el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) revise una solicitud de autorización de comercialización de medicamentos, pasando de 210 a 150 días. Las solicitudes pueden ser elegibles para una evaluación acelerada si el CHMP decide que el producto es de gran interés para la salud pública y la innovación terapéutica.
- **Autorización de comercialización condicional (*Conditional marketing authorisation*)** para solicitudes de medicamentos que presenten datos clínicos menos completos que los normalmente requeridos, siempre que el beneficio de la disponibilidad inmediata del medicamento supere el riesgo inherente al hecho de que todavía se requieren datos adicionales, tal como aquellos destinados a tratar, prevenir o diagnosticar enfermedades gravemente debilitantes o potencialmente mortales, incluyendo a los medicamentos huérfanos.
- **Autorización de comercialización en condiciones excepcionales (*Exceptional circumstances*)** para medicamentos en los que el solicitante no puede proporcionar datos completos sobre la eficacia y la seguridad en condiciones normales de uso, porque la condición a tratar es rara o porque la recopilación de información completa no es posible o no es ético.
- **Medicamento huérfano (*Orphan drug*)**: son designados como tales aquellos destinados a tratar enfermedades raras (en la Unión Europea son aquellas que afectan a menos de 5 de cada 10.000 habitantes), no resultan atractivos a los patrocinadores por su escasa rentabilidad y precisan por ello apoyo adicional para su desarrollo.

FDA

- **Revisión prioritaria (*Priority Review*)**: evaluación de solicitudes de medicamentos que, de aprobarse, serían mejoras significativas en la seguridad o eficacia del tratamiento, diagnóstico o prevención de afecciones graves en comparación con las solicitudes estándar, considerando mejora significativa a la evidencia de mayor efectividad en el tratamiento, prevención o diagnóstico de la condición; eliminación o reducción sustancial de una reacción farmacológica limitante del tratamiento; mejora documentada del cumplimiento del paciente que se espera que conduzca a una mejora en los resultados graves; o evidencia de seguridad y eficacia en una nueva subpoblación.
- **Bono para la revisión prioritaria de enfermedades pediátricas raras (*Rare Pediatric Disease Priority Review*)**

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

- **Terapia innovadora (*Breakthrough Therapy*)**: medicamentos destinados a tratar una afección grave y cuya evidencia clínica preliminar indica que puede demostrar una mejora sustancial sobre la terapia disponible en una o varias variables clínicamente significativas, como la duración del efecto, la relevancia del resultado clínico observado mostrando una clara ventaja sobre la terapia disponible.
- **Autorización acelerada (*Accelerated Approval*)**: medicamentos indicados en afecciones graves que cubran una necesidad médica no satisfecha, que puedan ser autorizados precozmente basándose en una o más variables subrogadas (una medida de laboratorio o signo físico que se usa como sustituto de una variable clínicamente significativa que es una medida directa sobre lo que siente un paciente, sus funciones o su supervivencia y que se espera que prediga el efecto de la terapia).
- **Vía rápida (*Fast Track*)**: medicamentos que aborden enfermedades graves en las que puedan tener un impacto significativo sobre la supervivencia, el funcionamiento diario o la probabilidad de que la afección, si no se trata, progrese de una condición menos severa a una más severa, tales como el SIDA, la enfermedad de Alzheimer, la insuficiencia cardíaca y el cáncer.
- **Medicamento huérfano (*Orphan drug*)**: designación de un medicamento potencialmente útil para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad rara; es decir, con menos de 200.000 pacientes/año (los que supone una prevalencia aproximada de 7,5/10.000 habitantes, en la actualidad).

Si desea citar nuestro artículo:

Fármacos novedosos autorizados recientemente por EMA y FDA (1º trimestre de 2023)

Santiago Cuéllar Rodríguez

An Real Acad Farm (Internet).

An. Real Acad. Farm. Vol. 89. nº1 (2023) · pp. 127-134

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2022.89.01.07>

