

ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

VOLUMEN 89. NÚMERO 4 (2023) · OCTUBRE-DICIEMBRE
ACCESO ABIERTO





ANALES RANF

REAL ACADEMIA
NACIONAL DE FARMACIA

REVISTA CIENTÍFICA

AÑO 2023 · NÚMERO 04

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

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

VOLUMEN 89. NÚMERO 4 (2023) · OCTUBRE - DICIEMBRE

SUMARIO

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASOCIADOS A LA RESPUESTA DEL CARCINOMA DE CABEZA Y CUELLO AL CETUXIMAB

BACTERIAS RESISTENTE A LOS ANTIBIOTICOS EN AGUAS MINEROMEDICINALES "SANTAGUA CHACHIMBIRO", ECUADOR

EVALUATION OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF KEFIR DRINK AGAINST *ESCHERICHIA COLI*, *SALMONELLA TYPHIMURIUM* AND *SHIGELLA FLEXNERI*

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

SELLADO ANTIBIÓTICO DE RESERVORIOS SUBCUTÁNEOS: ESTABILIDAD DESOLUCIONES CON VANCOMICINA

FIAT SECUNDUM ARTEM: BOTÁNICA, FOTOGRAFÍA EXPERIMENTAL Y ECOCRITICISMO VISUAL

SITUACIONES DE RIESGO PARA LA INSEGURIDAD ALIMENTARIA COMO CONFLICTOS, DESASTRES Y PANDEMIAS

MEDICAMENTOS: BREVE HISTORIA Y SU EVOLUCIÓN EL MERCADO GLOBAL

ALIMENTACIÓN ESPECIAL PARA LACTANTES Y NIÑOS DE CORTA EDAD

NOTICIAS

FÁRMACOS NOVEDOSOS AUTORIZADOS RECIENTEMENTE POR EMA Y FDA (4º TRIMESTRE DE 2023)



Imagen: Gerardo Stübing

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

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

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

de la Cruz Sánchez Mata, Daniel P.

Girbes Juan, Tomás

Marcos Sánchez, Ascensión

García Asuero, Agustín

Martínez Hernández, José Alfredo

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. 413

POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASOCIADOS A LA RESPUESTA DEL CARCINOMA DE CABEZA Y CUELLO AL CETUXIMAB

YAILY LAZO-ROBLEJO, MARAELYS MORALES-GONZÁLEZ, MARÍA TERESA FLORES-DORANTES, FRANCISCO SOTOMAYOR-LUGO, OSCAR PRIMITIVO ZAYAS-SIMÓN, MARJORIS DEL CARMEN SILVA-ÁVILA, JUAN JESÚS LENCE-ANTA

p. 431

SELLADO ANTIBIÓTICO DE RESERVORIOS SUBCUTÁNEOS: ESTABILIDAD DE SOLUCIONES CON VANCOMICINA

ÁNGELA GÓMEZ DÍAZ Y MARÍA ESTHER GIL ALEGRE

p. 441

BACTERIAS RESISTENTE A LOS ANTIBIOTICOS EN AGUAS MINEROMEDICINALES "SANTAGUA CHACHIMBIRO", ECUADOR

FÉLIX ANDUEZA, JUDITH ARAQUE, MARCO GONZÁLEZ, FRANCISCO VITERI, LUIS VILLACIS, ANDREA CHÁVEZ, RAMIRO GUERRÓN, MORELLA GUILLEN, ANA GONZÁLEZ-ROMERO, GERARDO MEDINA, EVELIN ALVAREZ

p. 451

EVALUATION OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF KEFIR DRINK AGAINST *ESCHERICHIA COLI*, *SALMONELLA TYPHIMURIUM* AND *SHIGELLA FLEXNERI*

ZAIRA CECILIA GUTIÉRREZ CORTÉZ, ALONSO RUBÉN TESCUCANO ALONSO, JORGE ÁNGEL ALMEIDA VILLEGAS Y GABRIEL MARTÍNEZ GONZÁLEZ

p. 459

FIAT SECUNDUM ARTEM: BOTÁNICA, FOTOGRAFÍA EXPERIMENTAL Y ECOCRITICISMO VISUAL

GERARDO STÜBING

p. 471

SITUACIONES DE RIESGO PARA LA INSEGURIDAD ALIMENTARIA COMO CONFLICTOS, DESASTRES Y PANDEMIAS

MICHEL KFOURI FILHO

p. 477

MEDICAMENTOS: BREVE HISTORIA Y SU EVOLUCIÓN EL MERCADO GLOBAL

BLAS VÁZQUEZ FLEYTAS

p. 485

ALIMENTACIÓN ESPECIAL PARA LACTANTES Y NIÑOS DE CORTA EDAD

JOAN PERMANYER FÀBREGAS

p. 491

FÁRMACOS NOVEDOSOS AUTORIZADOS RECIENTEMENTE POR EMA Y FDA (4º TRIMESTRE DE 2023)

SANTIAGO CUÉLLAR RODRÍGUEZ

POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASOCIADOS A LA RESPUESTA DEL CARCINOMA DE CABEZA Y CUELLO AL CETUXIMAB

GENETIC POLYMORPHISMS ASSOCIATED WITH THE RESPONSE OF HEAD AND NECK CARCINOMA TO CETUXIMAB

Yaily Lazo-Roblejo¹, Maraelys Morales-González², María Teresa Flores-Dorantes³, Francisco Sotomayor-Lugo⁴, Oscar Primitivo Zayas-Simón⁵, Marjoris del Carmen Silva-Ávila⁶, Juan Jesús Lence-Anta⁷

¹Departamento de Investigación y Posgrado. Facultad de Enfermería-Tecnología de la Salud. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Cuba

²Departamento de Farmacia. Facultad de Ciencias Naturales y Exactas. Universidad de Oriente, Santiago de Cuba. Cuba

³Laboratorio de Biología Molecular y Farmacogenómica. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. México

⁴Laboratory Department Abu Dhabi Stem Cell Center, Abu Dhabi. United Arab Emirates

⁵Servicio de Cabeza y Cuello. Hospital Oncológico Provincial "Conrado Benítez García", Santiago de Cuba. Cuba

⁶Facultad de Enfermería-Tecnología de la Salud. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Cuba

⁷Departamento de Investigaciones Clínicas. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, La Habana. Cuba

corresponding author: yailylazor78@gmail.com

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

RESUMEN

Objetivo: Exponer los principales polimorfismos genéticos que han sido asociados a la respuesta del carcinoma de cabeza y cuello al cetuximab.

Método: Se realizó una revisión no exhaustiva de artículos publicados en el período de enero de 2000 a diciembre de 2022, para ello se emplearon las bases de datos Medline (vía Pubmed) y Science Direct. En la evaluación de la calidad metodológica de los artículos incluidos se utilizó la guía para los estudios de asociación genética (Q-Genie).

Resultados: Se identificaron un total de 206 artículos, de los cuales 12 cumplieron con los criterios para el análisis final. Se reportaron varios polimorfismos, tales como: EGFR-R521K (AA/GA), FcγRIIIa (158VV) y FcγRIIa (131HH), KRAS-LCS6 (TG/GG), AKT2:rs8100018, PTEN: rs12569998 en sus variantes mutadas, HIF-1α (CT/TT) y XRCC5 (GG/AA) que se asociaron con las variables de supervivencia, riesgo de progresión, tiempos hasta la progresión de la enfermedad, así como toxicidad cutánea.

Conclusiones: Varios polimorfismos pueden asociarse con la respuesta del carcinoma de cabeza y cuello al tratamiento con cetuximab, siendo EGFR-R521K y FcγR IIIa-V158F los más estudiados. La enorme incertidumbre de los resultados alcanzados no permite alcanzar conclusiones firmes sobre la influencia de los polimorfismos genéticos en la respuesta al cetuximab; sin embargo, pueden convertirse en biomarcadores farmacogenéticos en la práctica clínica como una valiosa herramienta en la medicina personalizada, para predecir la respuesta medicamentosa. Para ello se requiere la realización de ensayos controlados con estratos por genotipo, con asignación aleatoria del tratamiento y el análisis de otras variables con valor pronóstico conocido.

ABSTRACT

Objective: To present the main genetic polymorphisms that have been associated with the response of head and neck carcinoma to cetuximab.

Method: A non-exhaustive review of articles published in the period from January 2000 to December 2022 was carried out, for this purpose the Medline (via Pubmed) and Science Direct databases were used. The guide for genetic association studies (Q-Genie) was used to evaluate the methodological quality of the included articles.

Results: A total of 206 articles were identified, of which 12 met the criteria for the final analysis. Several polymorphisms were reported, such as: EGFR-R521K (AA/GA), FcγRIIIa (158VV) and FcγRIIa (131HH), KRAS-LCS6 (TG/GG), AKT2:rs8100018, PTEN: rs12569998 in its mutated variants, HIF-1α (CT/TT) and XRCC5 (GG/AA) that were associated with survival variables, risk of progression, times to disease progression, as well as skin toxicity.

Conclusions: Several polymorphisms can be associated with the response of head and neck carcinoma to treatment with cetuximab, being EGFR-R521K and FcγR IIIa-V158F the most studied. The enormous uncertainty of the results obtained does not allow firm conclusions to be reached about the influence of genetic polymorphisms on the response to cetuximab; however, they can become pharmacogenetic biomarkers in clinical practice as a valuable tool in personalized medicine, to predict drug response. This requires carrying out controlled trials with strata by genotype, with random assignment of treatment and the analysis of other variables with known prognostic value.

Palabras Clave:

polimorfismos genéticos
cetuximab
carcinoma de cabeza
y cuello

Keywords:

genetic polymorphism
cetuximab
head and neck neoplasms



1. INTRODUCCIÓN

Los carcinomas de cabeza y cuello (CCC) constituyen un grupo heterogéneo de tumores que se localizan en labio, cavidad oral, orofaringe, nasofaringe, hipofaringe, laringe, cavidad nasal y senos paranasales, así como las glándulas salivales. La mayor frecuencia de estos tumores es de etiología epitelial ($>90\%$) y el carcinoma escamoso es el tipo histológico más frecuente (1,2).

Entre todos los tipos de cáncer, los CCC representan la sexta neoplasia más frecuente a nivel mundial y séptima en cuanto a mortalidad. Cada año se diagnostican unos 600 000 casos nuevos y ocurren aproximadamente unos 300 000 fallecimientos anuales por esta causa (3,4).

Los CCC se caracterizan por ser agresivos, genéticamente complejos y el tratamiento de los pacientes que lo padecen es complicado (5). Generalmente, los pacientes en estadios iniciales (I y II) al diagnóstico se tratan con una sola modalidad terapéutica [cirugía o radioterapia (RT)]. En los pacientes en estadios avanzados (III-IV) se realiza una terapia multimodal secuencial que engloba cirugía, RT y quimioterapia (QT) (6).

Más del 80% de los casos de CCC se diagnostican con enfermedad avanzada. A pesar de los avances en el tratamiento multimodal, más de la mitad de los pacientes no se curan y recaen localmente o en sitios distantes en algún momento de su evolución. De estos, sólo un número muy limitado de pacientes son candidatos para cirugía o re-irradiación. Los pacientes no aptos para dicho tratamiento, suelen recibir QT con carácter paliativo. El pronóstico es desfavorable, pues la supervivencia global (SG) esperada en pacientes con cáncer epidermoide recurrente y/o metastásico se encuentra en torno a los 6-12 meses (7,8).

La incorporación de los anticuerpos monoclonales (AcM) específicamente dirigidos al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en el tratamiento del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC) en estadios avanzados, en combinación con los citotóxicos clásicos y/o RT demostró una mejoría significativa en el control locorregional (CLR) y en la supervivencia de los pacientes (9,10). El EGFR se sobreexpresa en el 90% o más de los casos de CCECC y está asociado con un mal pronóstico y resistencia a los tratamientos oncológicos convencionales (11,12). El cetuximab es un AcM quimérico de inmunoglobulina G1 (IgG1), antagonista del EGFR (13,14). Fue aprobado en el 2006 por la Agencia Reguladora de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, siglas en inglés) para el tratamiento del CCECC localmente avanzado, de forma concomitante con RT (15,16). Posteriormente en el ensayo clínico (EC) fase III *EXTREME*, se comprobó que la adición de cetuximab a la combinación de cisplatino y 5-fluorouracilo (5-FU) seguido de cetuximab como tratamiento de mantenimiento,

aumentaba la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 3,3 a 5,6 meses y la mediana de SG de 7,4 a 10,1 meses en comparación con la QT sola, con tasas de respuesta general de 20 a 36% y tasas de control de la enfermedad (TCE) superiores al 80%, convirtiéndose en el "estándar de oro" en el tratamiento de primera línea en el CCECC recurrente y/o metastásico (R/M), por ello la FDA aprobó este esquema en el 2011 (17).

A pesar de los prometedores resultados obtenidos en los EC en la práctica clínica se ha constatado que sólo una minoría de los pacientes tratados se beneficia de la terapia con cetuximab y aquellos que inicialmente logran una respuesta adecuada eventualmente manifiestan progresión de la enfermedad (18). La literatura refiere que la eficacia del tratamiento con cetuximab es baja, con una tasa de respuesta objetiva de un 13% en monoterapia y un 36% en combinación con QT (19). Los datos sugieren que los mecanismos de resistencia intrínseca y adquirida han limitado considerablemente el beneficio de la terapia con cetuximab en el CCECC, por tal razón, la comprensión de los mecanismos moleculares de resistencia reviste un enorme interés clínico en la actualidad y representa uno de los mayores desafíos en el tratamiento de esta enfermedad (19,20).

Se han investigado las posibles transformaciones y vías moleculares implicadas en la resistencia al tratamiento con cetuximab en el CCECC. Entre los mecanismos estudiados se reportan: las alteraciones de la unión EGFR-ligando y de los efectores de señalización aguas abajo del EGFR, así como las vías RAS/MAPK y PI3K/Akt/mTOR, activación de vías paralelas para contrarrestar el bloqueo de la señalización del EGFR, cambios en las proteínas implicadas en los procesos de proliferación, apoptosis, invasión y metástasis como la proteína supresora de tumores p53. La transición epitelial a mesenquimal (EMT), alteraciones genéticas, epigenéticas y el establecimiento de un microambiente tumoral inmunosupresor (21). Hasta la fecha ninguna de estas teorías han sido validadas y no se han realizado suficientes EC que permitan confirmar su utilidad clínica.

Dada la naturaleza inmunológica del cetuximab, su eficacia puede verse afectada por variaciones en los genes responsables de su reconocimiento, presentación y metabolismo, lo cual puede generar variabilidad entre los pacientes (22), es por ello que los polimorfismos genéticos se proponen como uno de los mecanismos de resistencia al tratamiento con el AcM (21), los que se definen como variaciones en la secuencia del ácido desoxirribonucleico (ADN) que aparecen con una frecuencia alélica del 1% o más en la población. Los más frecuentes son los polimorfismos de nucleótido simple o único (SNP) que consisten en la sustitución de un nucleótido por otro (23). Los SNP en la región codificante de un gen a menudo provocan cambios en los

aminoácidos, que pueden alterar el funcionamiento de las proteínas afectadas. En la literatura se describe que algunos SNP se correlacionan con la respuesta de los AcM anti-EGFR como el cetuximab (24).

El conocimiento de los mecanismos de resistencia permitirá la identificación de biomarcadores que pueden utilizarse en la práctica clínica para predecir la respuesta a este AcM y de este modo seleccionar adecuadamente a los pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse con el cetuximab (18).

Teniendo en cuenta que hasta la fecha no se ha validado un biomarcador molecular predictivo de eficacia para el cetuximab en el CCECC y que se han publicado varios estudios que evalúan la posible aplicación clínica de los SNP en la predicción de la respuesta al tratamiento con este AcM, se propone realizar una revisión aunque no exhaustiva de la literatura para exponer la evidencia científica sobre los principales polimorfismos genéticos que han sido asociados a la respuesta del CCECC al cetuximab.

2. MÉTODOS

Se realizó una revisión en las bases de datos Medline (vía Pubmed) y Science Direct de artículos publicados en el período de enero de 2000 a diciembre de 2022. Para definir los términos de búsqueda se empleó el *Medical Subject Headings (MeSH)*. La sintaxis de búsqueda en las bases de datos fue la siguiente: ((squamous cell carcinoma of head and neck[MeSH Terms]) OR (head and neck neoplasms[MeSH Terms])) AND (cetuximab[MeSH Terms]) AND ((polymorphism, single nucleotide[MeSH Terms]) OR (polymorphism genetics[MeSH Terms])).

Se aplicaron diversos filtros para la realización de la búsqueda. En Pubmed se restringieron los resultados a "estudios clínicos", "ensayos clínicos", "ensayos clínicos randomizados" y "estudios observacionales". En el caso de Science Direct la búsqueda se restringió a artículos originales. Para la identificación de los artículos se verificó que los términos de búsqueda se encontraran en el título o en el resumen.

2.1. Criterios de elegibilidad e identificación del estudio

Se incluyeron los estudios originales con acceso a texto completo, realizados exclusivamente en pacientes con CCECC que recibieran tratamiento con cetuximab en monoterapia o en combinación con RT y/o QT y que evaluaran la asociación entre los diferentes polimorfismos y la respuesta clínica obtenida. Se excluyeron los estudios realizados *in vitro*, los trabajos duplicados, los publicados en un idioma diferente al inglés, así como aquellos que en el título/ resumen no presentaran los términos de búsqueda. En el caso de los estudios que no estuvieran disponibles a texto

completo se contactó con los autores para acceder a toda la información. Seleccionados los estudios que cumplieran con los criterios de inclusión, se revisaron sus citas y también se examinaron los artículos similares sugeridos por el buscador para encontrar trabajos potencialmente relevantes no identificados por la búsqueda sistemática anterior.

2.2. Extracción de datos y evaluación de la calidad metodológica

Los datos de los estudios incluidos fueron extraídos de forma independiente según los criterios anteriormente mencionados. De cada estudio se registró la siguiente información: apellido del primer autor y año de publicación, número de pacientes incluidos, diseño del estudio, esquema de tratamiento aplicado, gen estudiado, polimorfismo identificado, método de discriminación alélica, estadio del tumor, variables clínicas evaluadas, el país y la etnicidad de los pacientes.

Para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos se utilizó la guía de los estudios de asociación genética (Q-Genie), en la cual cada ítem se califica en una escala de 7 puntos: "1 punto – pobre"; "2 y 3 puntos - bien"; "4, 5 y 6 puntos - muy bien" y "7 - excelente". Para los estudios con grupo control, la calidad general se clasifica de la siguiente manera: las puntuaciones ≤ 35 indican estudios de mala calidad, > 35 y ≤ 45 indican estudios de calidad moderada y > 45 indican estudios de buena calidad. Para estudios sin grupos control, las puntuaciones ≤ 32 indican estudios de mala calidad, > 32 y ≤ 40 indican estudios de calidad moderada, y > 40 indican estudios de buena calidad (25,26).

Dos autores realizaron la extracción de datos y la evaluación de la calidad de cada estudio de forma independiente. Las discrepancias se resolvieron mediante discusión con la participación de un tercer autor hasta llegar a un consenso. Se calculó el coeficiente kappa de Cohen (κ) para valorar el grado de concordancia en la selección de los artículos entre los autores.

3. RESULTADOS

3.1. Selección de los estudios

La selección de los estudios se realizó según el diagrama de flujo PRISMA (Figura 1). La estrategia de búsqueda en las bases de datos permitió identificar inicialmente 198 artículos y se identificaron ocho artículos adicionales mediante la lectura de las referencias de las publicaciones recuperadas y los artículos similares sugeridos por el buscador, para un total de 206, de los cuales 12 cumplieron con los criterios para el análisis final.

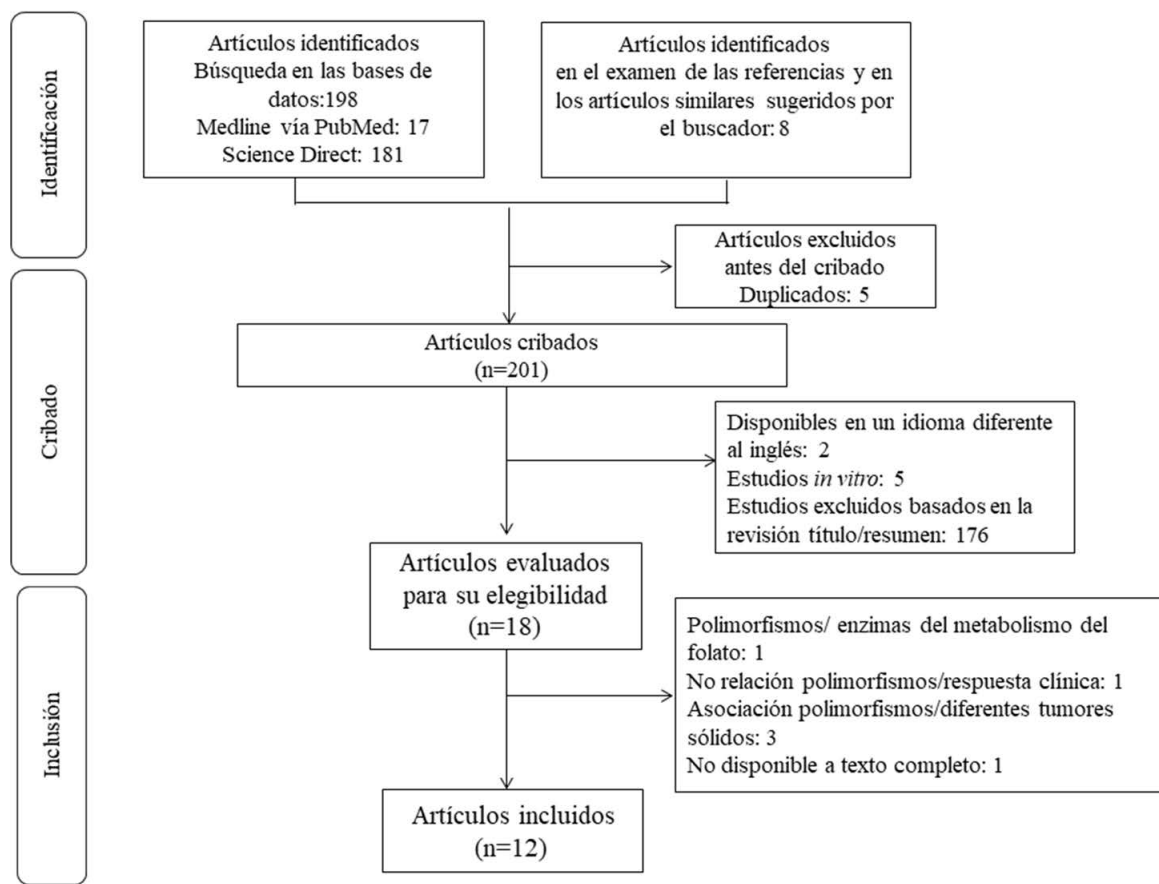


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para la selección de los artículos

De los 12 trabajos incluidos, ocho fueron estudios de series de casos, de estos, seis presentaban un diseño retrospectivo y dos fueron prospectivos. Los cuatro restantes consistieron en análisis de subgrupos dentro de un EC. Las características de los estudios incluidos se presentan en la Tabla 1.

En la evaluación de la calidad se puede constatar que siete artículos son de buena calidad y cinco de calidad moderada (Tabla 2). Ninguno de los estudios tenía grupo control.

El grado de concordancia en la selección de los artículos entre los autores fue muy bueno ($\kappa=0,88$).

3.2. Participantes

Se incluyeron un total de 769 pacientes con diagnóstico de CCECC tratados con cetuximab, de estos 415 (54,0%) con carcinoma R/M y el resto de los pacientes se presentaban en: estadio III/IV 234 (30,4%), inoperables 61 (7,9%) o en cualquier estadio del tumor 59 (7,7%). En relación al origen étnico sólo se consideró la etnicidad en cuatro estudios con 177 pacientes: blancos: 161 (91,0%), afroamericanos: ocho (4,5%), asiáticos: dos (1,1%), indioamericanos: dos (1,1%) y desconocidos: cuatro (2,3%).

Polimorfismos del gen EGFR

En los estudios incluidos se identificaron seis polimorfismos del gen EGFR que fueron evaluados para su asociación con la

respuesta al tratamiento con cetuximab, los cuales son: EGFR-R521K, EGFR-G216T, EGFR-C191A, EGFR-V592A, EGFR-P266R y CA-SSR-1.

Se encontraron cinco trabajos que evaluaron la influencia del polimorfismo EGFR-R521K en la respuesta del CCECC al cetuximab, de ellos, cuatro [Klinghammer *et al.*, 2010 (27), Stoecklacher-Williams *et al.*, 2012 (28), Fernández Mateos *et al.*, 2016 (29), braig *et al.*, 2017 (30)] encontraron asociación entre la presencia del polimorfismo y las variables clínicas evaluadas, mientras que en el estudio de Cserepes *et al.*, 2022 (31) no se encontró correlación.

Klinghammer *et al.*, 2010 evaluaron los polimorfismos EGFR-R521K y CA-SSR-1. Se analizó la asociación entre el SNP EGFR-R521K y la toxicidad cutánea, reacción adversa más frecuente del cetuximab cuya presencia es considerada un biomarcador clínico de eficacia al AcM, encontrándose que los pacientes con el genotipo A/A o G/A se asociaron significativamente con una menor incidencia de erupción cutánea de grado >1 en comparación con el genotipo G/G. Además, se constató una tendencia a la asociación entre la aparición/severidad de la toxicidad cutánea y la eficacia del tratamiento (27) (Tabla 3).



Tabla 1. Características de los estudios incluidos

Primer autor/Año de publicación	Pacientes incluidos	Diseño del estudio	Esquema de tratamiento aplicado	Gen	Polimorfismo	Método de discriminación alélica	Estadio del tumor o el paciente	Variables clínicas evaluadas	País/Origen étnico
Klinghammer <i>et al</i> 2010	51	Prospectivo	cetuximab/DTX	EGFR	EGFR (R521K, CA-SSR-I)	PCR-RFLP PCR y secuenciación	R/M	SLP, SG Toxicidad cutánea	Alemania/ Caucásica
Stoehlmacher-Williams <i>et al</i> 2012	48	Retrospectivo	cetuximab/QT o cetuximab en monoterapia	EGFR	EGFR-(R497 o R521K,G-216T, C-191A)	PCR-RFLP	R/M	SG	Alemania/NR
Srivastava <i>et al</i> 2013	107	Prospectivo	cetuximab + CDDP/PTX/RT o cetuximab + pemetre-xed/RT o cetuximab en monoterapia o cetuximab/RT	FcyRIIIa	FcyRIIIa-V158F	Ensayo de genotipado TaqMan®	III/IV	SCE	EE.UU/NR
Taylor <i>et al</i> 2015	42	Prospectivo	cetuximab/lenalidomida	FcyRIIIa	FcyRIIIa-V158F	PCR-RFLP	R/M o CCC indiferenciados no susceptibles de tratamiento curativo	SLP SG	EE. UU bL-30 AF-7 AS-1 IA-1 DE-3
Pfisterer <i>et al</i> 2015	45	Prospectivo	cetuximab/DTX	AKT1, AKT2, FRAP1, PIK3CA y PTEN	AKT1 (rs2494738, rs2498804, rs3803304); AKT2 (rs8100018, rs892119); FRAP1 (rs11121704, rs2295080); PIK3CA (rs2699887, rs7640662); PTEN (rs12569998, rs12569998)	PCR o secuenciación directa	R / M	Respuesta general SLP SG	Alemania/NR
Muñoz <i>et al</i> 2015	61	Retrospectivo	cetuximab/RT	HIF-1 α , HIF-2 α , HIF-1 β , VHL, FIH-1, XRCC1 y XRCC5	HIF-1 α rs2057482, HIF-2 α rs1868092, HIF-1 β rs7517566, VHL rs779805, FIH-1 rs2295778, XRCC1 rs25487, XRCC5 rs207906	Ensayo de genotipado TaqMan® SNP	Inoperables	TP SG Toxicidad	España/ Europeos
Fernández Mateos <i>et al</i> 2016	110	Retrospectivo	QT + RT/cetuximab	EGFR FcyRIIIa FcyRIIa KRAS CCDN1	EGFR (R521K,V592A, P266R) FcyRIIIa-V158F, FCGRIIa-H131R, KRAS-LCS6, CCDN1 rs603965	Ensayo de genotipado TaqMan® SNP y PCR-RFLP	III-IVA-b	Toxicidad cutánea	España/NR



Primer autor/Año de publicación	Pacientes incluidos	Diseño del estudio	Esquema de tratamiento aplicado	Gen	Polimorfismo	Método de discriminación alélica	Estadio del tumor o el paciente	Variables clínicas evaluadas	País/Origen étnico
Braig <i>et al</i> 2017	59	Retrospectivo	Tratamiento paliativo con: cetuximab + QT o cetuximab + RT	EGFR	EGFR-R521K	NGS	Cualquier estadio del tumor	SLP	Alemania/NR
Srivastava <i>et al</i> 2017	17	Prospectivo	cetuximab	FcyRIIIa	FcyR IIIa-V158F	Ensayo de genotipado Taq-Man® SNP	III/IVA	RCR	EE.UU/NR
Magnes <i>et al</i> 2017	103	Retrospectivo	cetuximab /com-puestos de platino y 5-FU	FcyRIIIa FcyRIIa	FcyR IIIa-V158F FcyRIIa-H131R	Ensayo de genotipado Taq-Man® SNP	R/M no susceptibles de terapia curativa	SLP SG	Austria/NR
McMichael <i>et al</i> 2019	23	Prospectivo	cetuximab + IL-12	FcyRIIIa	FcyR IIIa-V158F	PCR-RFLP	R/M	Tasa de beneficio clínico (SLP)	EE. UU bL-19 AF-1 AS-1 IA-1 DE-1
Cserepes <i>et al</i> 2022	103	Retrospectivo	cetuximab + CDDP/CbP + 5-FU	EGFR	EGFR-R521K	Secuenciación	R/M no susceptibles de terapia curativa	Tasa de respuesta objetiva TCE SG SLP	Hungría/NR

Leyenda: DTX: docetaxel; R/M: recurrente y/o metastásico; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; RFLP: polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción; CDDP: cisplatino; PTX: paclitaxel; EE. UU: Estados Unidos de América; NR: no referido; SCE: supervivencia por causa específica; NGS: secuenciación de próxima generación; TP: tiempo hasta la progresión; RCR: respuesta clínica radiológica; IL-12: interleucina-12; CbP: carboplatino; bL: blancos; AF: afroamericanos; AS: asiáticos; IA: indio-americanos; DE: desconocido

También se evaluó la relación entre el SNP EGFR-R521K con los resultados clínicos y se comprobó que los pacientes con el alelo A (A/A o G/A) presentaron una menor respuesta parcial y TCE, así como una tendencia a una SLP más corta. No se observó que el polimorfismo EGFR-R521K influyera en la SG. El polimorfismo CA-SSR-1 no estuvo asociado con la aparición de erupción cutánea, la TCE, SLP o SG (27) (Tabla 3).

Stoehlmacher-Williams *et al.*, 2012 identificaron los polimorfismos EGFR-R497K (EGFR-R521K), EGFR-G216T y EGFR-C191A. Para el SNP EGFR-R497K (EGFR-R521K) se encontró que los pacientes con al menos un alelo K presentaron una mediana de SG menor en comparación con pacientes homocigóticos para el alelo de tipo silvestre y un riesgo significativamente mayor de muerte independientemente de la edad, el tratamiento y la respuesta. No se observó asociación significativa entre el polimorfismo y la respuesta al tratamiento. En relación a los SNP EGFR-G216T y

EGFR-C191A no se halló asociación entre estos polimorfismos y la SG o la respuesta mediante el análisis univariado (28) (Tabla 3).

Fernández Mateos *et al.*, 2016 hallaron asociación entre el SNP EGFR-R521K y la toxicidad cutánea, encontrándose que los portadores del alelo A (GA+ AA) tenían un menor riesgo de sufrir prurito. Los SNP EGFR-V592A y EGFR-P266R no fueron considerados en el análisis porque en la cohorte de pacientes sólo se identificó el genotipo silvestre para ambos polimorfismos (29). En el estudio realizado por Braig *et al.*, 2017 observaron que los pacientes con el polimorfismo EGFR K₅₂₁ o alelo K (homo y heterocigotos) mostraron una SLP significativamente más corta con respecto a los que no expresaron el alelo K (30). Cserepes *et al* 2022., compararon la SG y la SLP de los pacientes con los genotipos silvestre y mutado para el SNP EGFR-R521K y no encontraron correlación, concluyendo que el estado del polimorfismo no era predictivo ni pronóstico en la cohorte estudiada (31) (Tabla 3).

Genetic polymorphisms associated with the response of head and neck carcinoma to cetuximab

Tabla 2. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos con la escala Q-Genie

Estudios	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	Total	Calidad
Klinghammer <i>et al</i> 2010	5	6	-	5	4	2	1	3	3	5	4	38	Moderada
Stoehlmacher-Wi- lliams <i>et al</i> 2012	5	4	-	5	4	5	1	5	5	3	4	41	buena
Srivastava <i>et al</i> 2013	5	5	-	5	4	5	5	5	5	4	5	48	buena
Taylor <i>et al</i> 2015	5	6	-	6	4	5	6	6	6	6	6	56	buena
Pfisterer <i>et al</i> 2015	5	6	-	5	5	6	1	6	6	3	4	47	buena
Muñoz <i>et al</i> 2015	5	6	-	4	4	6	1	5	6	4	5	46	buena
Fernández-Mateos <i>et al</i> 2016	6	5	-	4	4	2	4	6	3	4	5	43	buena
Braig <i>et al</i> 2017	5	4	-	4	4	2	2	4	2	2	4	33	Moderada
Srivastava <i>et al</i> 2017	1	6	-	4	4	1	2	4	4	3	4	33	Moderada
Magnes <i>et al</i> 2017	5	5	-	4	4	6	5	5	6	4	5	49	buena
McMichael <i>et al</i> 2019	2	5	-	5	5	4	1	2	4	4	4	36	Moderada
Cserepes <i>et al</i> 2022	4	4	-	2	2	1	4	6	5	4	4	36	Moderada

Leyenda: P: pregunta

3.3. Polimorfismos del receptor del fragmento C gamma (FcγR)

En el trabajo publicado por Srivastava *et al.*, 2013 (32) se encontró que el genotipo FcγRIIIa no se asoció con la supervivencia específica de la enfermedad en la cohorte de pacientes evaluados. Taylor *et al.*, 2015 (33) agruparon los pacientes que eran tanto homocigóticos como heterocigóticos para el alelo V en la posición 158 y se compararon con los que eran homocigóticos para el alelo F. No se encontró asociación entre el genotipo FcγRIIIa y la SG, SLP o tasa de respuesta objetiva. Fernández Mateos *et al.*, 2016 (29) no constataron asociación entre el SNP FcγRIIIa y la toxicidad cutánea del cetuximab. McMichael *et al.*, 2019 (34) no observaron una asociación significativa entre el estado del polimorfismo FcγRIIIa y el beneficio clínico, evaluado a través de la SLP, la toxicidad o la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA) (Tabla 3). Srivastava *et al.*, 2017 (35) constataron una inducción significativa de CD137 [miembro de la familia de receptores del factor de necrosis tumoral y un marcador de activación de las células asesinas naturales (NK) tras la exposición a cetuximab] en las células NK intratumorales, pero no en las circulantes, principalmente en pacientes con FcγRIIIa VV/VF. Por el contrario, no se comprobó un aumento significativo en la expresión de CD137 en células NK intratumorales o de sangre periférica en pacientes con el genotipo

FcγRIIIa FF. En el estudio, la expresión de CD137 aumentó significativamente en los pacientes con una buena respuesta clínica radiológica (Tabla 3).

Fernández Mateos *et al.*, 2016 (29) observaron que el genotipo homocigótico para el alelo mutado del SNP FcγRIIIa estuvo muy próximo de mostrar asociación con la disminución del riesgo de presentar sequedad en la piel (Tabla 3). Por otro lado, Magnes *et al.*, 2017(36,37) evaluaron la influencia de los polimorfismos FcγRIIIa-V158F y FcγRIIIa-H131R en la supervivencia de los pacientes con CCECC recurrente y/o metastásico tratados con cetuximab y obtuvieron que los pacientes con los genotipos FcγRIIIa-158V/V y/o FcγRIIIa-131H/H presentaron una mayor SLP y SG en comparación con aquellos con 158 (V/F o F/F) y 131 (H/R o R/R) (Tabla 3).

Los polimorfismos FcγRIIIa-V158F y FCGR11a-H131R, así como las características del tumor y del paciente fueron evaluados mediante el análisis univariado y multivariado para la SLP. Los genotipos FcγRIIIa-158 V/V, FcγRIIIa-131H/H y el espacio de tiempo > 12 meses del diagnóstico inicial a la recaída sin posibilidades de terapia curativa, se mantuvieron como los únicos factores pronósticos independientes para la SLP en el análisis de regresión de Cox. También fueron evaluados estos factores para la SG, pero no se observó asociación estadística entre los polimorfismos FcγRIIIa-V158F y FcγRIIIa-H131R y la SG (p=0,08) (36,37).

Polimorfismos genéticos asociados a la respuesta del carcinoma de cabeza y cuello al cetuximab

Yaily Lazo, Maraelys Morales *et al.* **419**



Tabla 3. Resultados obtenidos según polimorfismos identificados

Polimorfismo	Referencia SNP	Variación alélica	Variación aminoacídica	Término OS	Referencia bibliográfica	Hallazgo clínico	p-Valor
EGFR-R521K	rs2227983	G>A	Arg521Lys	Variante de sentido erróneo	Klinghammer <i>et al.</i> 2010	Erupción cutánea de grado >1 (A/A o G/A) 7 vs. 14 pacientes (G/G)	0.02
						Aparición/gravedad de la toxicidad cutánea y eficacia cetuximab + docetaxel	
						Sin erupción cutánea RP: 7% y TCE: 28%	
						Con erupción cutánea grado 1 RP: 13% y TCE: 63%	0.07
						Con erupción cutánea grado >1 RP: 14% y TCE: 67%	
						Genotipo/resultados clínicos medidos RP: (A/A o G/A) 7% vs. 17% (G/G) TCE: (A/A o G/A) 44% vs. 67% (G/G)	0.16
						Alelo A/SLP	0.08
						Genotipo/SG	0.2
					Stoehlmacher-Williams <i>et al.</i> 2012	Genotipo/SG (meses): (R/K o K/K) 6,7 vs. 13,3 (R/R)	0.01
						Alelo K/ riesgo de muerte	0.04
					Fernández Mateos <i>et al.</i> 2016	Genotipo (GA + AA)/toxicidad cutánea (prurito) (con prurito) 26,1% vs. 50,6 % (sin prurito)	0.04
					braig <i>et al.</i> 2017	Genotipo/SLP (meses): (R/K o K/K) 4,93 vs. 8,25 (R/R)	0.05
						SLP (mediana, semanas) RR: 29	0.51
CA-SSR1	N/A	N/A	Repetición dinucleotídica CA	Variante intrónica	Klinghammer <i>et al.</i> 2010	RK/KK: 28 SG (mediana, semanas) RR: 48 RK/KK: 49	0.58
						Longitud alélica de CA-SSR-1/aparición de erupción cutánea	0.99
						Longitud alélica de CA-SSR-1/TCE	0.49
						Longitud alélica de CA-SSR-1/SLP	0.36
						Longitud alélica de CA-SSR-1/SG	0.69

Genetic polymorphisms associated with the response of head and neck carcinoma to cetuximab

Yaily Lazo, Maraelys Morales *et al.*

An. Real Acad. Farm. Vol. 89. nº 4 (2023) · pp. 413-430

Polimorfismo	Referencia SNP	Variación alélica	Variación aminoacídica	Término OS	Referencia bibliográfica	Hallazgo clínico	p-Valor
EGFR-G216T	rs712829	G>T	N/A	Variante 5' UTR	Stoehlmacher-Williams <i>et al.</i> 2012	Genotipo/SG (meses): (G/T) 10,6 vs. 6,7 (G/G)	0.17
EGFR-C191A	rs712830	C>A	N/A	Variante 5' UTR	Stoehlmacher-Williams <i>et al.</i> 2012	Genotipo/SG (meses): (A/C) 10,6 vs. 10,9 (C/C)	0.78
FcyRIIIa-V158F	rs1801274	G>A	His131Arg	Variante de sentido erróneo	Fernández Mateos <i>et al.</i> 2016	Genotipo/toxicidad cutánea (sequedad de la piel) en pacientes con genotipo homocigótico para el alelo mutado (con sequedad en la piel) 14,0% vs. 30,0% (sin sequedad en la piel)	0.05
KRAS-LCS6	rs61764370	T>G	N/A	Variante 3' UTR	Fernández Mateos <i>et al.</i> 2016	Genotipo/toxicidad cutánea (sequedad en la piel)	0.013
						Genotipo/ toxicidad global	0.003
						Genotipo TG + GG/disminución de la susceptibilidad de desarrollar sequedad en la piel (con sequedad en la piel) 18,0% vs. 43,3% (sin sequedad en la piel)	0.006
						Genotipo TG + GG /disminución de la susceptibilidad de desarrollar toxicidad global (con toxicidad) 22,1% vs. 50,0% (sin toxicidad)	0.002
CCDN1	rs603965	A>G	Pro241Pro	Variante de secuencia codificante	Fernández Mateos <i>et al.</i> 2016	Genotipo/toxicidad global	0.69
FcyRIIIa-V158F	rs396991	G>T	Val158Phe	Variante de sentido erróneo	Srivastava <i>et al.</i> 2013	Genotipo/SCE	0.68
					Taylor <i>et al.</i> 2015	Genotipo/SG	0.82
						Genotipo/SLP	0.9
						Genotipo/Tasa de respuesta objetiva	0.1
					McMichael <i>et al.</i> 2019	(Genotipo/SLP, toxicidad, CCDA)	
						No hubo asociación significativa	
					Srivastava <i>et al.</i> 2017	Genotipo (VV/VF)/expresión de CD137 en células NK intratumorales	0.03



Polimorfismo	Referencia SNP	Variación alélica	Variación aminoacídica	Término OS	Referencia bibliográfica	Hallazgo clínico	p-Valor
FcγRIIIa-V158F					Magnez <i>et al.</i> 2017	Genotipo/SLP (meses): (158 V/V) y/o (131 H/H) 5,5 vs. 4,1 (158 V/F o F/F) y (131H/R o R/Rvs. 4,1	0.02
FcγRIIIa-H131R						Genotipos/SG (meses): (158 V/V) y/o (131 H/H) 10,2 vs. 7,2 (158 V/F o F/F) y (131H/R o R/R)	0.04
AKT2	rs8100018	C>G	N/A	Variante intrónica	Pfisterer <i>et al.</i> 2015	Genotipo GG/riesgo de progresión	0.04
						Genotipo/SLP (meses): (CC) 7,2 vs. 3,2 (CG/GG)	0.06
						Genotipo/SG (meses): (CC) 13,8 vs. 8,9 (CG) vs. 5,6	0.04
						Genotipo GG/riesgo de muerte	0.04
PTEN	rs12569998	T>G	N/A	Variante intrónica	Pfisterer <i>et al.</i> 2015	Genotipo TG/riesgo de progresión	0.01
						Genotipo/SLP (meses): (TT) 5,6 vs. 2,1 (TG)	0.01
AKT2-PTEN					Pfisterer <i>et al.</i> 2015	Genotipo GG + TG/riesgo de progresión	0.02
						Genotipo GG o TG/riesgo de progresión	0.16
						Genotipo/SLP (meses):	0.001
AKT1	rs3803304	C>G	N/A	Variante intrónica	Pfisterer <i>et al.</i> 2015	Genotipo/SG (meses): (CG/GG) 8,9 vs. 4,3 (CC)	0.04
						Genotipo CG o GG / riesgo de muerte	0.04
HIF-1α	rs2057482	C>T	N/A	Variante 3' UTR	Muñoz <i>et al.</i> 2015	Genotipo/SG (meses): (CT/TT) 28 vs. 13 (CC)	0.04
						Genotipo CT o TT con mucositis/SG Genotipo	0.02
						CT o TT con foliculitis/SG	0.02
XRCC5	rs207906	G>A	Thr524Thr	Variante sinónima	Muñoz <i>et al.</i> 2015	Genotipo/TPE (meses): (GG/AA) 11 vs. 7 (GA)	0.04
						Genotipo GG o AA con mucositis/TPE	0.001
						Genotipo GG o AA con mucositis/SG	0.003

Leyenda: N/A: no aplicable; OS: ontología de secuencia génica; RP: respuesta parcial; TCE: tasas de control de la enfermedad; SCE: supervivencia por causa específica; TPE: tiempo hasta la progresión de la enfermedad

3.4. Variaciones genéticas de la vía PI3K/PTEN/AKT/mTOR

Se identificó un trabajo (Pfisterer *et al.*, 2015) que evaluó algunos polimorfismos de esta vía y la respuesta clínica de los pacientes con CCECC al tratamiento con cetuximab y son los siguientes: AKT1, AKT2, FRAP1, PIK3CA y PTEN (38).

Los investigadores observaron que dos SNP (AKT2:rs8100018 y PTEN: rs12569998) fueron asociados con la variación en el riesgo de progresión. El genotipo homocigótico para

el alelo mutado (GG) de AKT2:rs8100018 fue el que presentó un mayor riesgo y en portadores del genotipo TG del PTEN: rs12569998 también se observó un incremento del riesgo. La presencia de ambos polimorfismos calificados como desfavorables (AKT2:rs8100018 y PTEN: rs12569998 variantes) se asociaron con un mayor riesgo de progresión, razón de riesgo de 12,53, mientras que la presencia de uno de los dos a un aumento del riesgo de 4,27 veces en comparación con los pacientes sin ninguna de las dos formas desfavorables (38) (Tabla 3).

Genetic polymorphisms associated with the response of head and neck carcinoma to cetuximab

Yailly Lazo, Maraelys Morales *et al.*

An. Real Acad. Farm. Vol. 89. nº 4 (2023) · pp. 413-430

Para los SNP PTEN: rs12569998 y AKT2:rs8100018 se observaron diferencias en la mediana de tiempos de SLP. Para AKT2:rs8100018, los pacientes homocigóticos para el alelo silvestre (CC) presentaron una mejor SLP en comparación con aquellos con al menos un alelo mutado. En relación a PTEN:rs12569998, los pacientes homocigóticos con el alelo común (TT) mostraron una mayor SLP con respecto a aquellos con la variante heterocigótica (TG). Los pacientes con los dos genotipos desfavorables mostraron una mediana de SLP más corta en comparación con los portadores de un genotipo desfavorable o aquellos sin la presencia de estos. No se apreciaron diferencias significativas en la mediana de tiempos de SLP para los otros SNP analizados (38) (Tabla 3).

Con respecto a la asociación entre las variantes genotípicas estudiadas y la SG, encontraron que dos de los SNP evaluados estaban significativamente asociados con la supervivencia: AKT1:rs3803304 y AKT2:rs8100018. El genotipo homocigótico para el alelo mutado de AKT2:rs8100018 fue significativamente asociado con un mayor riesgo de muerte y con una mediana de SG más corta. Los pacientes con al menos un alelo mutado de AKT1:rs3803304 mostraron un menor riesgo de muerte y una significativamente mayor SG. No se observaron diferencias significativas en la mediana de tiempos de SG en ninguno de los otros SNP analizados (38) (Tabla 3).

3.5. Variaciones alélicas en los genes relacionados con la hipoxia y la reparación del ADN

Muñoz *et al.*, 2015 (39) seleccionaron siete SNP para el análisis: cinco relacionados con los genes de la hipoxia (HIF-2 α rs1868092; HIF-1 α rs2057482; HIF-1 β rs7517566; VHL rs779805; FIH-1 rs2295778) y dos en los genes de reparación del ADN (XRCC1 rs25487; XRCC5 rs207906).

Los pacientes con el genotipo CT/TT del SNP HIF-1 α presentaron una mayor SG que aquellos con el genotipo homocigótico (CC) para el alelo silvestre, la cual fue todavía más prolongada en los pacientes que presentaban mucositis o foliculitis en relación con los que no tenían toxicidad cutánea (39) (Tabla 3). Para el gen XRCC5, los pacientes homocigóticos para el alelo de tipo silvestre (GG) o mutado (AA) tuvieron un tiempo más prolongado hasta la progresión de la enfermedad (TPE) que los pacientes con el genotipo heterocigótico GA. Tanto el TPE como la SG fueron mayores en pacientes homocigóticos GG/AA con mucositis o foliculitis severa en comparación con aquellos sin toxicidad en la piel (39) (Tabla 3).

3.6. Polimorfismos: KRAS-LCS6 y CCDN1

Fernández Mateos *et al.*, 2016 (29) evaluaron la influencia del SNP KRAS-LCS6 (rs61764370) en la toxicidad cutánea y

encontraron asociación significativa entre este polimorfismo con la sequedad en la piel. Además, se observó que los pacientes portadores del alelo mutado G (genotipos TG/GG) tenían una menor susceptibilidad a desarrollar sequedad en la piel y toxicidad global después del tratamiento con cetuximab. Para el SNP CCDN1 rs603965 no se halló asociación entre el polimorfismo y la toxicidad cutánea producida por el cetuximab (Tabla 3).

4. DISCUSIÓN

La presente revisión bibliográfica expone por primera vez la evidencia científica sobre los principales polimorfismos genéticos que han sido asociados a la respuesta del CCECC al cetuximab. Se encontraron SNP que pueden ser usados como biomarcadores apropiados para seleccionar los pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse con este antagonista del EGFR.

En relación al gen EGFR se han descrito una multitud de polimorfismos, algunos de estos son funcionales y se asocian con la regulación del EGFR. En la búsqueda realizada se identificaron cinco SNP y un polimorfismo de secuencia repetida.

El SNP EGFR-R521K, es uno de polimorfismos del EGFR mejor investigados y más abordados en la literatura. El EGFR-K₅₂₁ o alelo K, se expresa en más del 40% de los casos de CCECC y se ha reportado que su presencia produce una variante del EGFR que muestra una función disminuida, al presentar una menor afinidad por sus dos principales ligandos endógenos (factor de crecimiento epidérmico y el factor α transformador del crecimiento), así como una disminución en su actividad mitogénica. Los mecanismos moleculares que subyacen a estos resultados no están claramente definidos, pero se ha planteado que el intercambio de aminoácidos produce una reducción en la afinidad y estabilidad del cetuximab en el EGFR K₅₂₁ (28,30, 40).

En contraste con estos planteamientos, en un estudio realizado por Yu Hsieh *et al.*, 2012 (41) donde se analizó el efecto de este polimorfismo en 112 pacientes con carcinoma colorrectal metastásico (CCRM) con gen KRAS de tipo salvaje (KRAS^{wt}) tratados con cetuximab como tratamiento de primera línea más el esquema FOLFOX-4 (5-FU, leucovorina y oxaliplatino), se encontró que los pacientes con el alelo K presentaron una marcada disminución en los niveles de expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (66,7 % versus 28,9 %, $p < 0,01$) que se asociaron con una disminución del tamaño del tumor (55,6% versus 31,6%, $p = 0,02$), buena diferenciación histológica (63,9% versus 85,5%, $p = 0,01$), invasión linfovascular disminuida (69,4% versus 39,5%, $p < 0,01$) y una mayor tasa de respuesta al tratamiento (55,6 % versus 78,9 %, $p = 0,01$). Además, este polimorfismo se asoció con un mayor período libre de progresión ($p = 0,001$) y una mayor SG ($p = 0,001$).

Polimorfismos genéticos asociados a la respuesta del carcinoma de cabeza y cuello al cetuximab

Yaily Lazo, Maraelys Morales *et al.*



Zhang *et al.*, 2005 (42) encontraron que los pacientes con CCR portadores del genotipo G/G de EGFR-R521K tenían tendencia a un mayor riesgo de recurrencia tumoral local que los pacientes con el genotipo G/A o A/A ($p=0,24$). Gonçalves *et al.*, 2008 (43), observaron que 11 de 12 pacientes con CCR que presentaron el alelo K alcanzaron respuesta objetiva o enfermedad estable y que tanto la SLP como la SG fueron significativamente mayores en estos pacientes en relación con aquellos homocigóticos para el alelo silvestre ($p = 0,041$) ($p= 0,03$), respectivamente. Maeda *et al.*, 2019 (44) hallaron que los pacientes con este mismo tipo de cáncer y homocigóticos para el alelo mutado (KK) presentaron una mayor reducción del tamaño del tumor ($p= 0,04$).

Hasta la fecha no hay una explicación clara para estos resultados contradictorios en ambos tipos de tumores, aunque se plantea que pudieran deberse a las diferentes rutas en la cascada de señalización del EGFR y los diferentes grados de afinidad requeridos por el cetuximab para la inhibición de la señal (44).

El polimorfismo CA-SSR-1 implica la repetición del dinucleótido CA (citosina/adenina) en el intrón 1 del EGFR. Se considera que un alelo es corto cuando las repeticiones CA son menores o iguales a 16 y un alelo es largo cuando son mayores a 17 repeticiones CA. La longitud de los alelos de este polimorfismo se correlacionan inversamente con la actividad transcripcional del gen EGFR (45, 46, 47). Graciano *et al.*, 2008 (48) evaluaron el polimorfismo CA-SSR-1 conjuntamente con el SNP 61 A>G del EGF en una cohorte de 110 pacientes con CCRm cuyo estado de la mutación de KRAS era desconocido, tratados con irinotecán más cetuximab y encontraron que los pacientes con dos alelos con menos de 17 repeticiones y un genotipo 61GG presentaron una mayor SLP y SG, en cambio, Loupakis *et al.*, 2014 (49) estudiaron 115 pacientes con CCRm y no hallaron diferencias significativas tanto en la SLP ($p= 0,991$) como en la SG ($p = 0,261$) en los portadores de alelos cortos o largos.

Referente a los SNP EGFR-G216T y EGFR-C191A son dos polimorfismos en la región promotora que afectan el sitio de unión de un factor de transcripción Sp1 (50). Dahan *et al.*, 2011 (51) evaluaron el polimorfismo EGFR-C191A en pacientes con CCRm con KRASwt, tratados con irinotecán más cetuximab y observaron asociación entre el SNP-191C > A y el TPE, encontrándose que los pacientes homocigóticos (CC) EGFR-191 presentaron un TPE más largo ($p = 0,030$).

En relación a los polimorfismos del FcγR, cuando se produce la interacción FcR-AcM, se activan muchas funciones, entre ellas, la CCDA, mecanismo que contribuye al efecto antitumoral de los AcM anti-EGFR. Funcionalmente, estos SNP conducen a variabilidad en la afinidad de la unión a la IgG humana, lo cual podría influir en el potencial citotóxico de las células efectoras del

sistema inmune. En función de las diferentes afinidades, se espera que los pacientes con los genotipos FcγRIIa-131H/H y FcγRIIIa-4158V/V medien una CCDA más eficaz (52).

En este sentido dos estudios (35, 36, 37) muestran una asociación significativa entre las variables clínicas evaluadas y la presencia del polimorfismo FcγRIIIa, mientras que, en otros cuatro (29,32, 33,34) no se encontró que este SNP influyera en la variabilidad de la respuesta mostrada por los pacientes. Para el SNP FcγRIIa-H131R, en un estudio (36,37) se observó asociación entre este polimorfismo y el resultado clínico en los pacientes tratados y en otro trabajo no se constató correlación, pero hubo proximidad de existir asociación entre ambas variables (29).

Zhang *et al.*, 2007 (53) observaron que los polimorfismos FcγRIIa-H131R y FcγRIIIa-V158F se asociaron con una mayor SLP en 39 pacientes con CCRm ($p=0,004$) mientras que Inoue *et al.*, 2014 (54) evaluaron 57 pacientes también con CCRm y constataron que los portadores de los alelos 131H y 158V presentaron tasas de respuesta inferiores en comparación con aquellos homocigóticos para los alelos mutados ($p=0,018$). Calemma *et al.*, 2012 (55) encontraron que los polimorfismos del FcγRIIIa se asociaron significativamente con la respuesta a la terapia basada en AcM anti-EGFR en 49 pacientes con CCRm con KRASwt ($p=0,035$).

Shepshelovich *et al.*, 2018 (56) evaluaron 592 pacientes con CCRm con KRASwt y constataron que aquellos con el genotipo FcγRIIa H/H mostraron una mejor SG (HR: 0,66, $p<0,001$; mediana del beneficio absoluto, 1,3 meses) en comparación con los que presentaron el alelo R. Liu *et al.*, 2016 (57) realizaron un estudio en pacientes con cáncer en la misma localización tratados con cetuximab en monoterapia y encontraron que los portadores del genotipo FcγRIIa H/H mejoraron sustancialmente tanto la SLP ($p= 0,02$) como la SG ($p = 0,003$). Tamura *et al.*, 2011 (58) reportaron que en pacientes con cáncer de mama HER2 (Receptor-2 del factor de crecimiento epidérmico humano) positivos tratados con trastuzumab, el polimorfismo FcγRIIIa-H131H se asoció con una SLP más larga ($p=0,034$).

Por otro lado, en un análisis retrospectivo publicado por Páez *et al.*, 2010 (59) se concluyó que, el polimorfismo FcγR no era útil para predecir la respuesta al cetuximab o al panitumumab en pacientes con CCRm. El estudio incluyó a 104 pacientes que fueron tratados con cetuximab o panitumumab después de progresar y que recibieron tratamiento previo con al menos un régimen de QT, no observando diferencias significativas en la respuesta tumoral y la SLP entre los subconjuntos con genotipo FcγRIIa y FcγRIIIa.

La vía PI3K/PTEN/AKT/mTOR es una de las vías de señalización celular más importantes, que desempeña un papel crucial en la regulación del crecimiento celular, diferenciación, migración, proliferación, angiogénesis, síntesis de proteínas y



metabolismo de la glucosa. Los estudios han señalado que la disregulación de los principales componentes de esta vía de señalización conduce a una activación aberrante de las vías posteriores, promoviendo finalmente la aparición del cáncer. Varias publicaciones reportan que las variaciones genéticas en esta vía están asociadas con los resultados clínicos, propiedades de invasión, resistencia a la QT y complicaciones del tratamiento en diferentes tipos de cáncer incluido el CCECC (60,61, 62).

Los polimorfismos rs17849079 y rs7640662 frecuentes en el gen PIK3CA (que codifica p110 α , la subunidad principal de PI3K) ocurren en el 10%-18% de los pacientes con CCR y se conocen como "mutaciones de punto crítico". Un metaanálisis confirmó que el alelo T rs17849079 y el alelo C rs7640662 predicen una tasa de respuesta objetiva, una SG y una SLP más bajas en pacientes con CCRm tratados con cetuximab y panitumumab (22).

Diferentes autores han demostrado que los SNP de PTEN rs701848 alelo C, rs2735343 alelo G y rs11202586 alelo T se correlacionan con un mayor riesgo de cáncer de células escamosas de esófago y tumores de células germinales testiculares, sin embargo, hasta la fecha no se ha demostrado asociación con la respuesta al tratamiento con AcM anti-EGFR (22).

El microambiente hipóxico es una característica común en los tumores sólidos, incluidos los CCECC (63). Diversas investigaciones revelan que la hipoxia tumoral puede: activar la angiogénesis, lo que aumenta la invasividad, el riesgo de metástasis, la supervivencia del tumor, así como suprime la inmunidad antitumoral y afecta la respuesta terapéutica (64). El cambio molecular más estudiado en la hipoxia tumoral es el aumento en la expresión de los factores inducibles por hipoxia (HIF) que pueden regular la transcripción de una multitud de proteínas críticas que controlan la proliferación, la señalización angiogénica, la metástasis y otros factores oncogénicos (65,66). Los HIF son los marcadores mejor caracterizados que median las respuestas celulares al estrés hipóxico. De los tres miembros de la familia HIF, HIF-1 y HIF-2 son los que mejor se han caracterizado (67).

Qin *et al.*, 2012 (68) constataron que los polimorfismos HIF-1 α rs2057482 y VHL rs779805 influyen en la progresión y la supervivencia de pacientes con cáncer de células renales, al observar que, de cada polimorfismo, los pacientes portadores del genotipo con el alelo mutado presentaron una mayor supervivencia a los cinco años en comparación con aquellos que presentan el alelo salvaje ($p=0,045$). Guo *et al.*, 2015 (69) evaluaron el SNP rs2057482 en el gen HIF1A en pacientes con carcinoma hepatocelular agresivo y apreciaron que los pacientes con variaciones alélicas (CT/TT) del SNP rs2057482 tenían un riesgo de recurrencia significativamente menor en comparación con los portadores del genotipo CC ($p=0,028$), además la mediana de supervivencia libre de recurrencia fue de 14,2 meses en pacientes con el genotipo CC y de 16,9 meses en pacientes con genotipos CT/TT.

Además del gen HIF, otros genes también participan en el proceso de hipoxia y probablemente contribuyen a la supervivencia de los pacientes con cáncer, como los genes implicados en los mecanismos de reparación del ADN. El gen que codifica a la proteína 1 de reparación por escisión del grupo de complementación cruzada de las lesiones por rayos X (XRCC1) es uno de los más estudiados y se ha investigado por su posible asociación con el pronóstico del cáncer. El SNP rs25487 [Arg399Gln, sustitución G>A en la posición 28152, exón 10] se encuentra entre los SNP XRCC1 más investigados, sin embargo, aún no se ha esclarecido su asociación con la respuesta (70).

Nanda *et al.*, 2018 (71) evaluaron los genotipos del polimorfismo XRCC1 en 101 pacientes con CCECC tratados con quimioradioterapia concurrente y hallaron que los pacientes con variantes polimórficas presentaron tasas más altas de mucositis oral de grado > 2 ($p=0,023$), dermatitis ($p=0,003$) y toxicidad laríngea ($p=0,006$), así como mayores tasas de respuesta completa ($p=0,209$), SLP ($p=0,077$) y SG ($p=0,143$), en comparación con la variante salvaje.

El gen XRCC5 se encuentra en el cromosoma 2 y codifica la proteína Ku80, una helicasa de ADN dependiente del adenosín trifosfato (ATP) involucrada en la reparación de roturas de doble cadena del ADN, además actúa como un factor de adherencia que participa en la adherencia celular, la migración, así como la invasión de tumores. También se ha demostrado que XRCC5 se sobreexpresa en varios tejidos tumorales, lo que implica que XRCC5 es un factor promotor de tumores. Los polimorfismos en XRCC5 se han correlacionado con la susceptibilidad de desarrollar diversas neoplasias malignas. Los polimorfismos XRCC5 rs16855458 y rs92885 provocan cambios en los sitios de unión de los factores de transcripción y se asocian con el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular. No se encontraron estudios que evaluaran la asociación de los polimorfismos en el gen XRCC5 y las terapias empleadas en el tratamiento del cáncer (72).

La familia de miARN let-7 regula múltiples oncogenes, incluido el gen KRAS. La presencia del polimorfismo (rs61764370) en la región LCS-6, sitio de unión del miARN let-7 en la región 3'-UTR del gen KRAS para regular su expresión, conduce a una activación anormal de este, lo que puede inducir la proliferación en algunos tumores sólidos, incluido el CCECC y conferir resistencia a los medicamentos (73,74). Christensen *et al.*, 2009 constataron que este SNP estaba asociado con una menor SG en pacientes con cáncer oral (75). Sebio *et al.*, 2013 (76) evaluaron la asociación del polimorfismo KRAS let-7 LCS6 con la respuesta al tratamiento con AcM anti-EGFR en 100 pacientes con CCRm refractario, encontrándose que los pacientes con el alelo G no respondieron a estas terapias ($p=0,004$).

En contraste con estos resultados, Zhang *et al.*, 2011(74) estudiaron 130 pacientes con CCRm inscritos en un EC fase II y tratados con cetuximab en monoterapia y observaron que los



pacientes con el genotipo silvestre TT presentaron una menor tasa de respuesta objetiva en comparación con aquellos con el alelo mutado TG o GG (9% vs. 42%) ($p=0,02$, prueba exacta de Fisher), así como una tendencia a una peor supervivencia, evaluada a través de la SLP y SG (1,3 vs. 3,9 meses) (6,4 vs. 10,7 meses), respectivamente. Saridaki *et al.*, 2014 (77) hallaron que los pacientes con CCRm portadores del genotipo (TG/GG) tuvieron una SLP significativamente mayor durante tratamiento con AcM anti-EGFR en monoterapia (16,85 vs. 7,85 semanas, $p=0,019$).

De Ruyck *et al.*, 2014 (78) encontraron que el alelo G se asoció significativamente con una mejor SG (HR = 0,40; $p=0,031$) en pacientes con cáncer de orofaringe, mientras que en el trabajo publicado por Ulsan *et al.*, 2022 (73) se observó que la variante homocigótica del alelo G estaba significativamente asociada con metástasis en los ganglios linfáticos en pacientes con CCECC. En un metaanálisis publicado por Ying *et al.*, 2014 (79) no se halló una asociación significativa entre el genotipo GT/GG y la respuesta a la terapia con AcM anti-EGFR en pacientes con CCRm (PH = 0,003, OR = 1,18, IC del 95 % CI = 0,34–4,71)

Esta revisión bibliográfica presenta algunas limitaciones. Primero, en la búsqueda sólo se incluyeron los artículos en inglés, lo que puede dar lugar a un sesgo de publicación. Segundo, el número de estudios incluidos para la variedad de polimorfismos identificados es bajo y en algunos casos sólo estuvo disponible una sola publicación debido a la falta de datos publicados o el empleo de dos fuentes de publicación. Tercero, en algunos estudios el tamaño de la muestra es pequeño, lo que limita el poder estadístico de las asociaciones analizadas y además se presentan diferencias en las metodologías utilizadas, pues no todos los artículos son de buena calidad. Cuarto, existe heterogeneidad en los tratamientos indicados y en el origen étnico de los pacientes analizados, aspecto que puede incidir en la variabilidad de los resultados obtenidos. Quinto, existen diferencias en cuanto a la inclusión o no de pacientes con terapias antineoplásicas previas en cada uno de estos estudios. Sexto, las variables para evaluar la respuesta clínica al tratamiento son diferentes. Séptimo, ninguno de los trabajos incluidos tuvo grupo control, lo que limita la robustez metodológica del estudio. Octavo, debido a la falta de homogeneidad de los datos reportados no es posible realizar un análisis estadístico que permita correlacionar la influencia de los polimorfismos analizados en la respuesta a esta terapia.

Esta revisión bibliográfica muestra que de los polimorfismos en el gen EGFR, solamente el SNP EGFR-R521K (AA/GA) se asoció con una reducción de la SG y la SLP, así como con una menor incidencia de toxicidad cutánea, aunque Cserepes *et al.*, 2022 (31) reportaron que no existe correlación entre las variables de supervivencia y la presencia del alelo mutado.

En la evaluación de los polimorfismos del FcγR para el SNP FcγRIIIa-V158F los resultados publicados son contradictorios, mientras que algunos autores refieren que la presencia del alelo V se relacionó con una mayor supervivencia y una mejor respuesta clínica radiológica (35,36), otros no encontraron asociación entre el estado del polimorfismo FcγRIIIa y el beneficio clínico en los pacientes tratados (29, 32, 33,34). Para el SNP FCGRIIa-H131R, los pacientes con el genotipo 131H/H presentaron una mayor SLP y SG, además aquellos con el genotipo homocigótico para el alelo variante presentaron una tendencia a un menor riesgo de sufrir toxicidad en la piel. En relación al SNP KRAS-LCS6, los pacientes portadores del genotipo TG/GG tuvieron una menor susceptibilidad a desarrollar sequedad en la piel y toxicidad global después del tratamiento con cetuximab, lo cual puede relacionarse con una peor respuesta y mayor progresión tumoral.

De los polimorfismos de la vía PI3K/PTEN/AKT/mTOR, se identificaron que AKT2:rs8100018 y PTEN: rs12569998 en sus variantes mutadas, se vincularon con un aumento en el riesgo de progresión y una reducción de la SLP, también la variante homocigótica AKT2:rs8100018 fue asociada significativamente con una mediana de SG más corta mientras que la presencia de al menos un alelo mutado de AKT1:rs3803304 se correlacionó con una SG más larga. De las variaciones alélicas en los genes relacionados con la hipoxia y la reparación del ADN, los polimorfismos HIF-1α (CT/TT) y XRCC5 (GG/AA) se correlacionaron con mayores SG y TPE, respectivamente.

5.CONCLUSIONES

Se han investigado varios polimorfismos que pueden asociarse con la respuesta del carcinoma de cabeza y cuello al tratamiento con cetuximab, siendo EGFR-R521K y FcγR IIIa-V158F los más estudiados. La enorme incertidumbre de los resultados alcanzados no permite alcanzar conclusiones firmes sobre la influencia de los polimorfismos genéticos en la respuesta al cetuximab; sin embargo, pueden convertirse en biomarcadores farmacogenéticos en la práctica clínica como una valiosa herramienta en la medicina personalizada, para predecir la respuesta medicamentosa. Para ello se requiere la realización de ensayos controlados con estratos por genotipo, con asignación aleatoria del tratamiento y el análisis de otras variables con valor pronóstico conocido.

Agradecimientos

A la Lic. Rut benito Yero por su colaboración en la búsqueda bibliográfica.

6. REFERENCIAS

1. Yan F, Knochelmann HM, Morgan PF, Kaczmar JM, Neskey DM, Graboyes EM, et al. The Evolution of Care of Cancers of the Head and Neck Region: State of the Science in 2020. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(6):1543. doi: 10.3390/cancers12061543
2. Semidey Raven ME. Evaluación de factores moleculares asociados a la respuesta a cetuximab: integración con tratamiento de radioterapia y quimioterapia en carcinoma escamoso de cabeza y cuello [tesis doctoral]. Barcelona: Departamento de Cirugía y Ciencias Morfológicas, Universitat Autònoma de Barcelona; 2016.
3. Robles Santos J, Pérez García T, Iznaga Marín N, Contreras PJ. Caracterización clínica del cáncer de cabeza y cuello. *Rev Cubana de Otorrinolaringol Cirug Cabeza y Cuello*. [Internet]. 2020 [citado 24 Oct 2023]; 4 (1) Disponible en: <https://revotorrino.sld.cu/index.php/otl/article/view/128>
4. Johnson DE, Burtneß B, Leemans CR, Lui VVY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):92. doi: 10.1038/s41572-020-00224-3
5. Bhat GR, Hyole RG, Li J. Head and neck cancer: Current challenges and future perspectives. *Adv Cancer Res*. 2021; 152:67-102. doi: 10.1016/bs.acr.2021.05.002
6. Programa Integral para el Control del Cáncer en Cuba. Manual de Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Cabeza y Cuello. La Habana, Cuba: Ministerio de Salud Pública de Cuba (MINSAP); 2018.
7. Centro de Inmunología Molecular. Protocolo de Ensayo Clínico fase II, aleatorizado, de combinación de poliquimioterapia con platino/5-fluorouracilo y nimotuzumab en Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello recurrente y/o metastásico; 2010.
8. Singh P, Bennett B, Bailey T, Taylor-Stokes G, Rajkovic I, Contente M. Real-world study of the impact of recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (R/M SCCHN) on quality of life and productivity in Europe. *BMC Cancer* 21. 2021; 854. doi: 10.1186/s12885-021-08557-2.
9. Taberna M, Oliva M, Mesía R. Cetuximab-Containing Combinations in Locally Advanced and Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Front Oncol*. 2019; 9:383. doi: 10.3389/fonc.2019.00383.
10. Borcoman E, Marret G, Le Tourneau C. Paradigm Change in First-Line Treatment of Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(11):2573. doi: 10.3390/cancers13112573.
11. Rehmani HS, Issaeva N. EGFR in head and neck squamous cell carcinoma: exploring possibilities of novel drug combinations. *Ann Transl Med*. 2020;8(13):813. doi: 10.21037/atm.2020.04.07.
12. Muraro E, Fanetti G, Lupato V, Giacomarra V, Steffan A, Gobitti C, et al. Cetuximab in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: Biological mechanisms involved in efficacy, toxicity and resistance. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021; 164:103424. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103424.
13. Moradi-Kalbolandi S, Hosseinzade A, Salehi M, Merikhian P, Farahmand L. Monoclonal antibody-based therapeutics, targeting the epidermal growth factor receptor family: from herceptin to Pan HER. *J Pharm Pharmacol*. 2018; 70(7):841-854. doi: 10.1111/jphp.12911.
14. Yang CC, Lien CF, Hwang TZ, Wang CC, Wang CC, Shih YC, et al. Treatment Sequences in Patients with Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Cetuximab Followed by Immunotherapy or Vice Versa. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(10):2351. doi: 10.3390/cancers14102351.
15. Chapman C H, Saba NF, Yom SS. Targeting epidermal growth factor receptor for head and neck squamous cell carcinoma: still lost in translation? *Ann Transl Med*. 2016; 4(4):80. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2016.01.01.
16. Ferris RL, Moskovitz J, Kunning S, Ruffin AT, Reeder C, Ohr J, et al. Phase I Trial of Cetuximab, Radiotherapy, and Ipilimumab in Locally Advanced Head and Neck Cancer. *Clin Cancer Res*. 2022;28(7):1335-1344. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0426.
17. Guigay J, Tahara M, Licitra L, Keilholz U, Friesland S, Witzler P, et al. The Evolving Role of Taxanes in Combination with Cetuximab for the Treatment of Recurrent and/or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Evidence, Advantages, and Future Directions. *Front Oncol*. 2019; 9:668. doi: 10.3389/fonc.2019.00668.
18. Leblanc O, Vacher S, Lecerf C, Jeannot E, Klijanienko J, Berger F. Biomarkers of cetuximab resistance in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Biol Med*. 2020; 17 (1): 208-217. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2019.0153.
19. Picon H, Guddati A. Mechanisms of resistance in head and neck cancer. *Am J Cancer Res*. 2020;10(9):2742-2751.
20. Novopiansky O, Fury M, Prasad M, Yegodayev K, Zorea J, Cohen L, et al. MET activation confers resistance to cetuximab, and prevents HER2 and HER3 upregulation in head and neck cancer. *Int J Cancer*. 2019;145(3):748-762. doi: 10.1002/ijc.32170.
21. Ortiz-Cuaran S, Bouaoud J, Karabakian A, Fayette J, Saintigny P. Precision Medicine Approaches to Overcome Resistance to Therapy in Head and Neck Cancers. *Front Oncol*. 2021;11:614332. doi: 10.3389/fonc.2021.614332.
22. Shek D, Read SA, Ahlenstiel G, Piatkov I. Pharmacogenetics of anticancer monoclonal antibodies. *Cancer Drug Resist*. 2019; 2(1):69-8. doi: 10.20517/cdr.2018.20.
23. Reyes Reyes E, Rodeiro Guerra I, Alfredo Herrera J, Cuétara Lugo EB. Polimorfismos en genes de reparación del daño al material genético y cáncer de pulmón. *Rev Cub Med Mil*. [Internet]. 2021 [citado 29



- Oct 2023]; 51 (1) Disponible en: <https://revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/1467>
24. Mellor JD, Brown MP, Irving HR, Zalberg JR, Dobrovic A. A critical review of the role of Fc gamma receptor polymorphisms in the response to monoclonal antibodies in cancer. *J Hematol Oncol*. 2013; 6:1. doi: 10.1186/1756-8722-6-1.
25. Sohani ZN, Meyre D, de Souza RJ, Joseph PG, Gandhi M, Dennis BB, et al. Assessing the quality of published genetic association studies in meta-analyses: the quality of genetic studies (Q-Genie) tool. *BMC Genet*. 2015; 16:50. doi: 10.1186/s12863-015-0211-2.
26. Hoxhaj I, Vukovic V, Boccia S, Pastorino R. Single nucleotide polymorphisms and the risk of developing a second primary cancer among head and neck cancer patients: a systematic literature review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2021; 21(1):660. doi: 10.1186/s12885-021-08335-0.
27. Klinghammer K, Knödler M, Schmittl A, Budach V, Keilholz U, Tinhofer I. Association of epidermal growth factor receptor polymorphism, skin toxicity, and outcome in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck receiving cetuximab-docetaxel treatment. *Clin Cancer Res*. 2010;16(1):304-10. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1928.
28. Stoecklacher-Williams J, Obermann L, Ehninger G, Goekkurt E. Polymorphisms of the epidermal growth factor receptor (EGFR) and survival in patients with advanced cancer of the head and neck (HNSCC). *Anticancer Res*. 2012;32(2):421-5.
29. Fernández-Mateos J, Seijas-Tamayo R, Mesía R, Taberna M, Pastor Borgoñón M, Pérez-Ruiz E, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) pathway polymorphisms as predictive markers of cetuximab toxicity in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) in a Spanish population. *Oral Oncol*. 2016;63:38-43. doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.10.006.
30. Braig F, Kriegs M, Voigtlaender M, Habel B, Grob T, Biskup K, et al. Cetuximab Resistance in Head and Neck Cancer is mediated by EGFR-K521 Polymorphism. *Cancer Res*. 2017; 77(5): 1188-1199. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0754.
31. Cserepes M, Nelhűbel GA, Meilinger-Dobra M, Herczeg A, Türk D, Hegedűs Z, et al. EGFR R521K Polymorphism Is Not a Major Determinant of Clinical Cetuximab Resistance in Head and Neck Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022;14(10):2407. doi: 10.3390/cancers14102407.
32. Srivastava RM, Lee SC, Andrade Filho PA, Lord CA, Jie HB, Davidson HC, et al. Cetuximab-activated natural killer (NK) and dendritic cells (DC) collaborate to trigger tumor antigen-specific T cell immunity in head and neck cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2013; 19(7): 1858–1872. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2426.
33. Taylor RJ, Saloura V, Jain A, Golubeva O, Wong S, Kronsberg S, et al. Ex vivo antibody-dependent cellular cytotoxicity inducibility predicts efficacy of cetuximab. *Cancer Immunol Res*. 2015; 3(5):567-74. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0188.
34. McMichael EL, Benner B, Atwal LS, Courtney NB, Mo X, Davis ME, et al. A Phase I/II Trial of Cetuximab in Combination with Interleukin-12 Administered to Patients with Unresectable Primary or Recurrent Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2019 Aug 15;25(16):4955-4965. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2108.
35. Srivastava RM, Trivedi S, Concha-Benavente F, Gibson SP, Reeder C, Ferrone S, et al. CD137 Stimulation Enhances Cetuximab-Induced Natural Killer: Dendritic Cell Priming of Antitumor T-Cell Immunity in Patients with Head and Neck Cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23(3):707-716. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0879.
36. Magnes T, Melchardt T, Hufnagl C, Weiss L, Mittermair C, Neureiter D, et al. The influence of FCGR2A and FCGR3A polymorphisms on the survival of patients with recurrent or metastatic squamous cell head and neck cancer treated with cetuximab. *Pharmacogenomics J*. 2018;18(3):474-479. doi: 10.1038/tmj.2017.37
37. Magnes T, Melchardt T, Hufnagl C, Weiss L, Mittermair C, Neureiter D, et al. Correction: The influence of FCGR2A and FCGR3A polymorphisms on the survival of patients with recurrent or metastatic squamous cell head and neck cancer treated with cetuximab. *Pharmacogenomics J*. 2020;20(2):350. doi: 10.1038/s41397-019-0073-5. Erratum for: *Pharmacogenomics J*. 2018;18(3):474-479.
38. Pfisterer K, Fusi A, Klinghammer K, Knödler M, Nonnenmacher A, Keilholz U. PI3K/PTEN/AKT/mTOR polymorphisms: association with clinical outcome in patients with head and neck squamous cell carcinoma receiving cetuximab-docetaxel. *Head Neck*. 2015;37(4):471-8. doi: 10.1002/hed.23604.
39. Muñoz C, Caballero M, Hakim S, Verger E, Grau JJ. Influence of allelic Variations of hypoxia-related and DNA repair genes on patient outcome and toxicity in head and neck cancer treated with radiotherapy plus cetuximab. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(8):2193-9. doi: 10.1007/s00405-015-3740-4.
40. Nelhűbel GA, Cserepes M, Szabó B, Türk D, Kárpáti A, Kenessey I, et al. EGFR Alterations Influence the Cetuximab Treatment Response and c-MET Tyrosine-Kinase Inhibitor Sensitivity in Experimental Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. *Pathol Oncol Res*. 2021; 27:620256. doi: 10.3389/pore.2021.620256.
41. Hsieh YY, Tzeng CH, Chen MH, Chen PM, Wang WS. Epidermal growth factor receptor R521K polymorphism shows favorable outcomes in KRAS wild-type colorectal cancer patients treated with cetuximab-based chemotherapy. *Cancer Sci*. 2012;103(4):791-6. doi: 10.1111/j.1349-7006.2012.02225.x.
42. Zhang W, Park DJ, Lu B, Yang DY, Gordon M, Groshen S, et al. Epidermal growth factor receptor gene polymorphisms predict pelvic recurrence in patients with rectal cancer treated with chemoradiation.



- Clin Cancer Res. 2005;11(2 Pt 1):600-5.
43. Gonçalves A, Esteyries S, Taylor-Smedra B, Lagarde A, Ayadi M, Monges G, et al. A polymorphism of EGFR extracellular domain is associated with progression free-survival in metastatic colorectal cancer patients receiving cetuximab-based treatment. *BMC Cancer*. 2008; 8:169. doi: 10.1186/1471-2407-8-169.
 44. Maeda H, Hazama S, Iwamoto S, Oba K, Tsunedomi R, Okayama N, et al. Association between polymorphisms in EGFR and tumor response during cetuximab and oxaliplatin-based combination therapy in metastatic colorectal cancer: Analysis of data from two clinical trials. *Oncol Lett*. 2019;18(5):4555-4562. doi: 10.3892/ol.2019.10787.
 45. Angarita Lozano PA. Análisis de interacción de los polimorfismos CA-SSR-I, -216 G>T y R497K del gen EGFR, estado funcional del gen OIPA y su relación con cáncer gástrico [tesis de maestría]. Chile: Facultad de Medicina, Universidad de Chile; 2014.
 46. Costa BM, Viana-Pereira M, Fernandes R, Costa S, Linhares P, Vaz R, et al. Impact of EGFR genetic variants on glioma risk and patient outcome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011; 20(12):2610-7. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0340.
 47. Marinović S, Vuković K, Škrtić A, Poljak M, Petek S, Petek L, et al. Epidermal growth factor receptor intron 1 polymorphism and microsatellite instability in sporadic colorectal cancer. *Oncol Lett*. 2021;21(2):131. doi: 10.3892/ol.2020.12392.
 48. Graziano F, Ruzzo A, Loupakis F, Canestrari E, Santini D, Catalano V. Pharmacogenetic profiling for cetuximab plus irinotecan therapy in patients with refractory advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(9):1427-34. doi: 10.1200/JCO.2007.12.4602.
 49. Loupakis F, Antoniotti C, Cremolini C, Zhang W, Yang D, Wakatsuki T, et al. Prospective study of EGFR intron 1 (CA)_n repeats variants as predictors of benefit from cetuximab and irinotecan in chemo-refractory metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. *Pharmacogenomics J*. 2014;14:322-7. doi: 10.1038/tpj.2014.1.
 50. Liu W, Innocenti F, Wu MH, Desai AA, Dolan ME, Cook EH Jr, et al. A functional common polymorphism in a Sp1 recognition site of the epidermal growth factor receptor gene promoter. *Cancer Res*. 2005;65(1):46-53.
 51. Dahan L, Norguet E, Etienne-Grimaldi MC, Formento JL, Gasmi M, Nanni I, et al. Pharmacogenetic profiling and cetuximab outcome in patients with advanced colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2011 Nov 25; 11:496. doi: 10.1186/1471-2407-11-496.
 52. Mata-Molanes JJ, Rebollo-Liceaga J, Martínez-Navarro EM, Manzano RG, Brugarolas A, Juan M, et al. Relevance of Fc Gamma Receptor Polymorphisms in Cancer Therapy with Monoclonal Antibodies. *Front Oncol*. 2022; 12:926289. doi: 10.3389/fonc.2022.926289.
 53. Zhang W, Gordon M, Schultheis AM, Yang DY, Nagashima F, Azuma M, et al. FCGR2A and FCGR3A polymorphisms associated with clinical outcome of epidermal growth factor receptor expressing metastatic colorectal cancer patients treated with single-agent cetuximab. *J Clin Oncol*. 2007;25(24):3712-8. doi: 10.1200/JCO.2006.08.8021.
 54. Inoue Y, Hazama S, Iwamoto S, Miyake Y, Matsuda C, Tsunedomi R, et al. FcγR and EGFR polymorphisms as predictive markers of cetuximab efficacy in metastatic colorectal cancer. *Mol Diagn Ther*. 2014; 18(5): 541-8. doi: 10.1007/s40291-014-0103-6.
 55. Calemma R, Ottaiano A, Trotta AM, Nasti G, Romano C, Napolitano M, et al. Fc gamma receptor IIIa polymorphisms in advanced colorectal cancer patients correlated with response to anti-EGFR antibodies and clinical outcome. *J Transl Med*. 2012; 10:232. doi: 10.1186/1479-5876-10-232.
 56. Shepshelovich D, Townsend AR, Espin- García O, Latifovic L, O'Callaghan CJ, Jonker DJ, et al. Fc-gamma receptor polymorphisms, cetuximab therapy, and overall survival in the CCTG CO.20 trial of metastatic colorectal cancer. *Cancer Med*. 2018; 7(11): 5478-5487. doi: 10.1002/cam4.1819.
 57. Liu G, Tu D, Lewis M, Cheng D, Sullivan LA, Chen Z, et al. Fc-γ Receptor Polymorphisms, Cetuximab Therapy, and Survival in the NCIC CTG CO.17 Trial of Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res*. 2016;22(10):2435-44. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0414.
 58. Tamura K, Shimizu C, Hojo T, Akashi-Tanaka S, Kinoshita T, Yonemori K, et al. FcγR2A and 3A polymorphisms predict clinical outcome of trastuzumab in both neoadjuvant and metastatic settings in patients with HER2-positive breast cancer. *Ann Oncol*. 2011;22(6):1302-1307. doi: 10.1093/annonc/mdq585.
 59. Paez D, Paré L, Espinosa I, Salazar J, del Rio E, Barnadas A, et al. Immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms and KRAS mutations: are they useful biomarkers of clinical outcome in advanced colorectal cancer treated with anti-EGFR-based therapy? *Cancer Sci*. 2010;101(9):2048-53. doi: 10.1111/j.1349-7006.2010.01621.x.
 60. Ghafouri-Fard S, Noie Alamdari A, Noie Alamdari Y, Abak A, Hussen BM, Taheri M, et al. Role of PI3K/AKT pathway in squamous cell carcinoma with an especial focus on head and neck cancers. *Cancer Cell Int*. 2022;22(1):254. doi: 10.1186/s12935-022-02676-x.
 61. Karar J, Maity A. PI3K/AKT/mTOR Pathway in Angiogenesis. *Front Mol Neurosci*. 2011; 4:51. doi: 10.3389/fnmol.2011.00051.
 62. Moura AC, Assad DX, Amorim Dos Santos J, Porto de Toledo I, Barra GB, Castilho RM, et al. Worldwide prevalence of PI3K-AKT-mTOR pathway mutations in head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021; 160:103284. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103284.
 63. Patel U, Pandey M, Kannan S, Samant TA, Gera P, Mittal N. Prognostic and predictive significance of nuclear HIF1α expression in locally advanced HNSCC patients treated with chemoradiation with or without nimotuzumab. *Br J Cancer*. 2020;123(12):1757-1766. doi: 10.1038/s41416-020-01064-4.



64. Emami Nejad A, Najafgholian S, Rostami A, Sistani A, Shojaeifar S, Esparvarinha M, et al. The role of hypoxia in the tumor microenvironment and development of cancer stem cell: a novel approach to developing treatment. *Cancer Cell Int.* 2021;21(1):62. doi: 10.1186/s12935-020-01719-5
65. Roy S, Kumaravel S, Sharma A, Duran CL, Bayless KJ, Chakraborty S. Hypoxic tumor microenvironment: Implications for cancer therapy. *Exp Biol Med (Maywood).* 2020;245(13):1073-1086. doi: 10.1177/1535370220934038.
66. Muz B, de la Puente P, Azab F, Azab AK. The role of hypoxia in cancer progression, angiogenesis, metastasis, and resistance to therapy. *Hypoxia (Auckl).* 2015; 3:83-92. doi: 10.2147/HP.S93413.
67. Lee P, Chandel NS, Simon MC. Cellular adaptation to hypoxia through hypoxia inducible factors and beyond. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020; 21(5):268-283. doi: 10.1038/s41580-020-0227-y.
68. Qin C, Cao Q, Ju X, Wang M, Meng X, Zhu J, et al. The polymorphisms in the VHL and HIF1A genes are associated with the prognosis but not the development of renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2012;23(4):981-9. doi: 10.1093/annonc/mdr325.
69. Guo X, Li D, Chen Y, An J, Wang K, Xu Z, et al. SNP rs2057482 in HIF1A gene predicts clinical outcome of aggressive hepatocellular carcinoma patients after surgery. *Sci Rep.* 2015; 5:11846. doi: 10.1038/srep11846.
70. Mandal RK, Mittal RD. Genetic Variant Arg399Gln G>A of XRCC1 DNA Repair Gene Enhanced Cancer Risk Among Indian Population: Evidence from Meta-analysis and Trial Sequence Analyses. *Indian J Clin Biochem.* 2018;33(3):262-272. doi: 10.1007/s12291-017-0669-y.
71. Nanda SS, Gandhi AK, Rastogi M, Khurana R, Hadi R, Sahni K, et al. Evaluation of XRCC1 Gene Polymorphism as a Biomarker in Head and Neck Cancer Patients Undergoing Chemoradiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;101(3):593-601. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.03.039.
72. Zhang Z, Zheng F, Yu Z, Hao J, Chen M, Yu W, et al. XRCC5 cooperates with p300 to promote cyclooxygenase-2 expression and tumor growth in colon cancers. *PLoS One.* 2017 ;12(10): e0186900. doi: 10.1371/journal.pone.0186900.
73. Ulsan M, Sen S, Yilmazer R, Dalay N, Demokan S. The let-7 microRNA binding site variant in KRAS as a predictive biomarker for head and neck cancer patients with lymph node metastasis. *Pathol Res Pract.* 2022;239:154147. doi: 10.1016/j.prp.2022.154147.
74. Zhang W, Winder T, Ning Y, Pohl A, Yang D, Kahn M, et al. A let-7 microRNA-binding site polymorphism in 3'-untranslated region of KRAS gene predicts response in wild-type KRAS patients with metastatic colorectal cancer treated with cetuximab monotherapy. *Ann Oncol.* 2011 Jan;22(1):104-109. doi: 10.1093/annonc/mdq315.
75. Christensen BC, Moyer BJ, Avissar M, Ouellet LG, Plaza SL, McClean MD, et al. A let-7 microRNA-binding site polymorphism in the KRAS 3' UTR is associated with reduced survival in oral cancers. *Carcinogenesis.* 2009;30(6):1003-7. doi: 10.1093/carcin/bgp099.
76. Sebio A, Paré L, Páez D, Salazar J, González A, Sala N, et al. The LCS6 polymorphism in the binding site of let-7 microRNA to the KRAS 3'-untranslated region: its role in the efficacy of anti-EGFR-based therapy in metastatic colorectal cancer patients. *Pharmacogenet Genomics.* 2013 Mar;23(3): 142-7. doi: 10.1097/FPC.0b013e32835d9b0b.
77. Saridaki Z, Weidhaas JB, Lenz HJ, Laurent-Puig P, Jacobs B, De Schutter J, et al. A let-7 microRNA-binding site polymorphism in KRAS predicts improved outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with salvage cetuximab/panitumumab monotherapy. *Clin Cancer Res.* 2014;20(17):4499-4510. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0348.
78. De Ruyck K, Duprez F, Ferdinande L, Mbah C, Rios-Velazquez E, Hoebbers F, et al. A let-7 microRNA polymorphism in the KRAS 3'-UTR is prognostic in oropharyngeal cancer. *Cancer Epidemiol.* 2014;38(5):591-8. doi: 10.1016/j.canep.2014.07.008.
79. Ying HQ, Wang F, He BS, Pan YQ, Gao TY, Xu YQ. The involvement of Kras gene 3'-UTR polymorphisms in risk of cancer and influence on patient response to anti-EGFR therapy in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2014; 7:1487-96. doi: 10.2147/OTT.S65496.

Si desea citar nuestro artículo:

Polimorfismos genéticos asociados a la respuesta del carcinoma de cabeza y cuello al cetuximab

Yailly Lazo, Maraelys Morales, María Teresa Flores, Francisco Sotomayor, Oscar Primitivo Zayas, Marjoris del Carmen Silva, Juan Jesús Lence
An Real Acad Farm (Internet).

An. Real Acad. Farm. Vol. 89. n° 4 (2023) : pp. 413-430

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2023.89.04.01>

SELLADO ANTIBIÓTICO DE RESERVORIOS SUBCUTÁNEOS: ESTABILIDAD DE SOLUCIONES CON VANCOMICINA

ANTIMICROBIAL LOCK SOLUTIONS FOR IMPLANTABLE CENTRAL VENOUS DEVICES: STABILITY OF VANCOMYCIN SOLUTIONS

Ángela Gómez Díaz¹ y María Esther Gil Alegre²

¹Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Dirección Plaza de Ramón y Cajal s/n Madrid (28040)

²Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. ORCID 0000-0002-8313-8261

corresponding author: gomezdiaz.angela@gmail.com

ARTÍCULO DE REVISIÓN

RESUMEN

Los reservorios subcutáneos son un tipo de catéter venoso central (CVC). Cuando se usan catéteres venosos centrales (CVC), el personal sanitario necesita evitar dos grandes riesgos: formación de coágulos e infecciones bacterianas. Para prevenir y evitar la contaminación de los catéteres en los pacientes hospitalizados y ambulatorios, se han implementado diversas alternativas, como el llamado "sellado antibiótico de catéteres" (SAC). De este modo, se ha sugerido la utilización de soluciones con agentes antimicrobianos, a las que se suelen adicionar sustancias con efecto anticoagulante y/o con efecto antibiofilm.

Empero, se requiere que la estabilidad de dichas soluciones sea comprobada mediante técnicas como la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), además de las pruebas de eficacia antimicrobiana, para así poder establecer la seguridad de los pacientes.

En este entorno, se plantea el presente trabajo de revisión bibliográfica, con el objetivo de incluir las investigaciones de mayor representación clínica a este respecto, para evidenciar el comportamiento de las soluciones de sellado antibiótico de catéteres en distintas condiciones de almacenamiento y uso. En particular, esta revisión se centra en soluciones con vancomicina.

De acuerdo con los estudios consultados, las soluciones de vancomicina con citrato de sodio (agente quelante) son las que presentan las mejores características en cuanto a estabilidad físico-química y eficacia como soluciones de sellado.

ABSTRACT

Subcutaneous reservoirs are a type of central venous catheter. When using central venous catheters, healthcare workers need to avoid two major risks: clot formation and bacterial infections. To prevent and avoid catheter contamination in both hospitalized patients and outpatients, several strategies have been carried out, such as the so-called "antibiotic-based catheter lock solution". Therefore, it has been suggested to implement the use of solutions with antimicrobial agents, to which anticoagulant and/or antibiofilm substances are often added. However, the stability of such solutions needs to be tested by techniques such as high performance liquid chromatography (HPLC), in addition to antimicrobial efficacy testing, in order to establish patient safety.

In consequence, this literature review aims to include the most clinically representative research towards these aspects, to demonstrate the behaviour of antibiotic-based catheter lock solutions under different conditions of storage and use. In particular, this review focuses on solutions containing vancomycin.

According to the studies consulted, vancomycin solutions with sodium citrate (chelating agent) present the best stability characteristics in terms of physicochemical properties and efficacy.

Palabras Clave:

vancomicina
heparina
citrato sódico
estabilidad
reservorio subcutáneo
venoso central

Keywords:

Vancomycin
heparin
sodium citrate
stability
subcutaneous implantable
central venous device y

1. INTRODUCCIÓN

El reservorio venoso subcutáneo (RVS) es un dispositivo implantable para acceso venoso permanente y de larga duración (Figura 1) y, por tanto, es un tipo de catéter venoso central (CVC). La aplicación de un catéter venoso central (CVC) es frecuente en pacientes que requieren tratamiento intravenoso de larga duración, principalmente en pacientes oncológicos, y es especialmente útil en enfermos con accesos venosos difíciles, en enfermos con sida. El empleo de reservorios venosos subcutáneos se ha extendido debido, fundamentalmente, a sus numerosas ventajas: facilidad de implantación sin requerir ingreso, pocas molestias en su colocación y uso, que puede ser ambulatorio (1-3).

2. INFECCIÓN RELACIONADA CON EL CATÉTER

Uno de los problemas detectados en el empleo de estos sistemas se centra en la posible infección del catéter. Aunque existen varios tipos de infecciones asociadas a catéter (IAC), la presente revisión se centra exclusivamente a las bacteriemias (Catheter-Related Blood-Stream Infections, CRBSI). La fuente principal que causa las bacteriemias hospitalarias es el uso de los catéteres venosos centrales (4-5). Así, la contaminación de los catéteres se ha asociado con un 25% de mortalidad, y/o con una prolongación del tiempo de hospitalización de los pacientes (6). A pesar de los avances, las infecciones asociadas a catéter venoso central (CVC)

siguen constituyendo una de las complicaciones más importantes (7-8). El riesgo de complicaciones incrementa proporcionalmente con el tiempo de uso del dispositivo (9-10).

Se ha observado que la utilización prolongada del catéter manifiesta la formación de un biofilm bacteriano en la superficie del reservorio, que conlleva a la sustitución del catéter, ocasionando malestar en el paciente. Pero el mayor problema es que no en todos los casos es factible realizar el recambio del catéter, ya sea porque el paciente ha sido sometido a diversos procedimientos y/o por su condición fisiopatológica (11-16). El recambio del reservorio subcutáneo está condicionado por los mecanismos de resistencia de los gérmenes que conforman el biofilm y que contribuyen a desarrollar la infección en el paciente, como se resume en la Figura 2 (16). Se han descrito casos de pacientes que, además, tienen una susceptibilidad individual a desarrollar infecciones asociadas a catéter (IAC) de repetición, sin que exista una razón aparente que lo justifique (16). En consecuencia, la retirada del reservorio se considera como último recurso (16-17).

2.1. Sellado antibiótico de los catéteres

Se han desarrollado diferentes opciones encaminadas a prevenir la contaminación de los catéteres, siendo una de estas, la que utiliza antibióticos, denominada como "sellado antibiótico de catéteres" o SAC (18-19).

El sellado antibiótico de catéteres (SAC) se ha relacionado con una reducción de la necesidad de retirar el catéter en infecciones

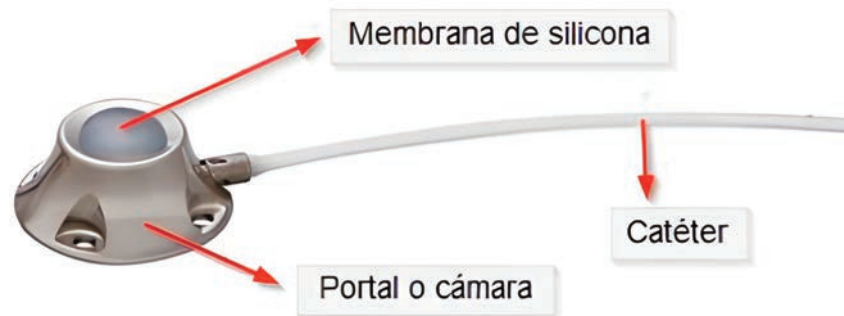


Figura 1. Reservorio venoso subcutáneo (Imagen del documento: Recomendaciones al paciente: autocuidados del reservorio venoso subcutáneo. Hospital Universitario Severo Ochoa de Madrid. <https://www.comunidad.madrid/hospital/severochoa/file/2921/download?token=CulomliU>)

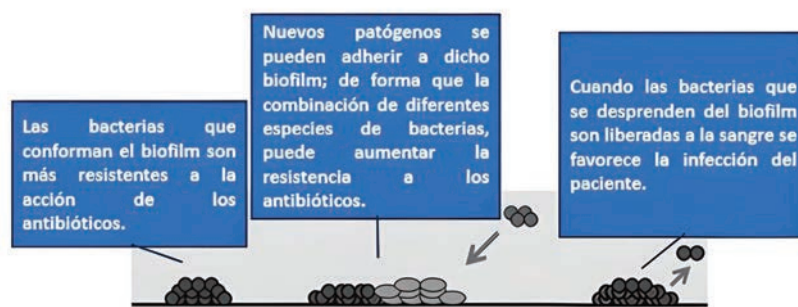


Figura 2. Mecanismos de resistencia de los gérmenes que conforman el biofilm (Figura modificada de referencia 16).

relacionadas con éstos, salvo cuando el germen responsable de la infección sea *Staphylococcus aureus* o *Candida* que la recomendación es retirar el catéter.

Dado que las bacterias que conforman el biofilm son 100-1.000 veces más resistentes a la acción de los antibióticos que las bacterias circulantes, la erradicación de dichas infecciones precisan del uso de concentraciones supratrapéuticas de antibiótico que permanezcan en contacto con el reservorio durante horas-días, en forma de sellados (11-14, 16-22).

Existe una gran diversidad de agentes con propiedades antiinfecciosas que se están utilizando en el sellado antibiótico de catéteres: para el tratamiento de IAC por estafilococos meticilín-sensibles se recurre a cefazolina y para los meticilín-resistentes se recurre a vancomicina; para el tratamiento de IAC por Gram negativos, se pueden emplear sellados de ceftazidima, gentamicina o ciprofloxacino; para el tratamiento de especies de enterococo que sean sensibles a ampicilina el agente de elección es la ampicilina, reservándose la vancomicina para enterococos resistentes a ampicilina (16, 23-26).

2.2. Soluciones para Sellado Antibiótico de Catéteres con Vancomicina

Uno de los desafíos de las soluciones para SAC son los biofilms generados por los microorganismos, cuya estructura tridimensional confiere protección frente a la acción de los antibióticos. Existe una gran variedad de microorganismos con capacidad para formar biofilms, pudiendo ser bacterias Gram negativas, Gram positivas o levaduras. Entre las bacterias que forman biofilm, están los estafilococos, en concreto, *Staphylococcus epidermidis*, siendo la especie más común responsable de la infección de catéteres (27-28). Se ha observado que vancomicina es el antimicrobiano de elección frente a estafilococos meticilín-resistentes (16), estableciéndose que la concentración de vancomicina más eficaz para erradicar el estafilococo del biofilm es 5mg/mL (29). De hecho, se ha descrito que la mejor alternativa para el SAC frente a microorganismos Gram positivos, incluidos los estafilococos resistentes a metilina es vancomicina (2-10 mg/mL) (30).

Por esta razón, la presente revisión se centra en las soluciones para sellado de catéteres tipo reservorio subcutáneo con vancomicina.

Cuando se usan catéteres venosos centrales (CVC) como los reservorios subcutáneos, el personal sanitario necesita evitar 2 grandes riesgos: formación de coágulos e infecciones bacterianas.

El compuesto anticoagulante más empleado en el sellado antibiótico de catéteres es la heparina. El sellado de los catéteres con heparina disminuye las oclusiones del catéter con elevada eficacia en pacientes con catéteres venosos centrales (CVC) (31-32).

También se han empleado agentes quelantes como el ácido etilén diamín tetra acético (EDTA) y el citrato trisódico (TSC) en soluciones de sellado, basándose en que cationes metálicos juegan un papel importante en el crecimiento de las bacterias (16, 33). Un panel de expertos para dispositivos de acceso venoso desarrolló un consenso sobre los criterios basados en la evidencia para la elección y el uso clínico de la solución de sellado más adecuada para los CVC (excluyendo los catéteres de diálisis) y, entre sus conclusiones, recoge que la solución de sellado más adecuada debe incluir citrato ya que tiene actividad tanto antibacteriana como antibiofilm (34-40).

2.3. Estabilidad de soluciones de sellado antibiótico de catéteres con vancomicina

Aunque se han obtenido resultados satisfactorios con la utilización de la técnica de sellado antibiótico de los catéteres, de igual forma se han encontrado resultados negativos, que bien pudieran relacionarse con la incapacidad de difundir y penetrar en el biofilm bacteriano, con la necesidad de utilizar concentraciones muy elevadas de antibiótico para alcanzar concentraciones eficaces, el tiempo que debe permanecer este en la luz del catéter y la combinación apropiada de anticoagulante o antibiofilm, entre otras (12,18,23). Los dos últimos aspectos pueden relacionarse con la estabilidad de las soluciones antimicrobianas utilizadas, que deben permanecer eficaces durante el tiempo de permanencia en el reservorio, y con la compatibilidad del antimicrobiano con los adyuvantes como heparina y citrato sódico.

La estabilidad de las soluciones de sellado antibiótico con agentes antimicrobianos se basa en parámetros que, entre otros, consideran (30,41): mantener el aspecto de una solución límpida con ausencia de precipitados, partículas, gas, cambios de color o cambios de viscosidad u otras alteraciones aparentes, así como mantener una concentración del agente antimicrobiano superior o igual al 90% del valor inicial.

El presente trabajo se centra en realizar una revisión bibliográfica de los estudios de estabilidad de las soluciones con vancomicina combinada con heparina o combinada con citrato, utilizadas en la técnica de sellado antibiótico de catéteres.

2.3.1. Estabilidad física: compatibilidad de soluciones de vancomicina con heparina o con citrato

Diversos estudios han permitido demostrar que las soluciones de sellado antibiótico con vancomicina poseen compatibilidad física con heparina cuando se emplean concentraciones de vancomicina por debajo de los 0,5mg/mL y de heparina sódica con valores por debajo de las 100UI/mL, así como, cuando se utilizan concentraciones de vancomicina entre los



0,1mg/mL y los 10mg/mL, en combinación con 100UI/mL a 5.000UI/mL de heparina sódica (42-48). Sin embargo, se ha observado que al utilizar concentraciones de vancomicina por encima de los 5mg/mL en combinación con heparina sódica por encima de las 5.000UI/mL, la solución antibiótica de sellado no es límpida. Así, se ha descrito la aparición de un precipitado cuando se mezclan 10 mg/mL de vancomicina con 10.000 UI/mL de heparina; sin embargo, se ha visto que agitando la solución durante 10 segundos la precipitación se resuelve (16, 30, 49-53). Aun así, el protocolo de preparación de vancomicina y heparina para sellado de catéter de diversos Hospitales indica que la solución es de uso inmediato por riesgo de precipitación (54-55).

La vancomicina ha demostrado compatibilidad física en combinación con citrato en las soluciones de sellado de catéteres estudiadas: soluciones de vancomicina, a concentraciones entre 1mg/mL y 10mg/mL, con 20mg/mL y 40mg/mL de citrato, demostraron ser físicamente compatibles (37-38).

2.3.2. Estabilidad química: cuantificación por HPLC de vancomicina en soluciones de sellado

Los resultados obtenidos de la revisión de trabajos que recogen el análisis de las soluciones de vancomicina con heparina a distintas concentraciones se muestran en la Tabla 1.A, mientras que los resultados obtenidos del análisis de las soluciones de vancomicina con citrato a diferentes concentraciones se muestran en la Tabla 1.B. El periodo de validez se centra en el mantenimiento de una concentración del agente antimicrobiano superior o igual al 90% del valor inicial. En todos los estudios revisados, la duración de la solución se estableció en 72 horas.

2.3.3. Estabilidad físico-química: determinación de los valores de pH de las soluciones de SAC (58).

Barros (58) diseñó un estudio de estabilidad de una solución de vancomicina (5 mg/mL) sola o con heparina a 22° C y a 37° C y valoró la evolución de los valores de pH, tomando cuatro tiempos de muestreo: tiempo inicial, a las 3 horas, a las 8 horas y

Tabla 1. Estabilidad química de soluciones de sellado con Vancomicina: A. soluciones con vancomicina y Heparina. B. soluciones con vancomicina y citrato. (Fuente: elaboración propia)

A	Vancomicina	Heparina	Estabilidad	Referencia Bibliográfica
	10 mg/mL	5.000 UI/mL	Periodo de validez: 72 horas	51
	5 mg/mL	2.500 UI/mL	Temperatura: 37°C	56
	2 mg/mL		Método: HPLC	
			Periodo de validez: 72 horas	
	0,025 mg/mL	5.000 UI/mL	Temperatura: 4°C y 27°C	57
			Método: HPLC	
B	Vancomicina	Citrato	Estabilidad	Referencia Bibliográfica
			Periodo de validez: 72 horas	
	5 mg/mL	40 mg/mL	Temperatura: 37°C	56
		22 mg/mL	Método: HPLC	
			Periodo de validez: 72 horas	
	2 mg/mL	40 mg/mL	Temperatura: 37°C	36
		22 mg/mL	Método: HPLC	
			Periodo de validez: 72 horas	
	3 mg/mL	40 mg/mL	Temperatura: 4°C y 23°C	36
	1 mg/mL		Método: HPLC	

a las 24 horas. En los resultados se observó que no había cambios significativos en los valores de pH a lo largo de la duración del estudio (24 horas) para las condiciones de almacenamiento estudiadas y que estos valores de pH no diferían entre las distintas soluciones de vancomicina evaluadas (Figura 3).

3. EFICACIA MICROBIOLÓGICA DE LAS SOLUCIONES DE SELLADO DE VANCOMICINA SOLA Y DE VANCOMICINA CON HEPARINA O CITRATO SÓDICO

Dada la importación de los estafilococos en la formación de biofilms en los reservorios subcutáneos, se recoge el trabajo de Luther (59) que aborda la evaluación de la actividad que ejercen soluciones de vancomicina (5mg/mL) sola y con heparina en la inhibición del crecimiento de estafilococos. Los resultados permitieron observar que no hubo una diferencia significativa en la inhibición del crecimiento microbiano por parte de las dos soluciones (vancomicina sola o con heparina). Aunque se observó un comportamiento similar, para el caso concreto de *S. epidermidis*, la solución de vancomicina con heparina superó el poder de inhibición de la solución de vancomicina sola, con un valor de 0,78 logUFC/mL, y para *S. aureus*, la solución de vancomicina sola fue la que mostró un mayor poder de inhibición de crecimiento microbiano, con un valor de 0,05logUFC/mL.

En el estudio *in vitro* realizado por LaPlante y Mermel (60), la solución de vancomicina (5 mg/mL) con heparina no solo pudo inhibir el crecimiento de *S. epidermidis*, sino que, además, consiguió evitar la formación del biofilm de dicho microorganismo; no obstante, no se obtuvo el mismo resultado en el caso de evitar la formación de biofilm por *S. aureus*.

El sellado de los catéteres también contempla en empleo de una solución de citrato sódico a una concentración igual o inferior al 4%, ya que este compuesto tiene propiedades antimicrobianas y actúa como agente quelante, dado que cationes metálicos como el Fe^{3+} , el Mg^{2+} y el Ca^{2+} favorecen el crecimiento de las bacterias.

Se ha indicado que el empleo de citrato sódico en soluciones de sellado de catéteres confiere mayores beneficios en comparación con la heparina, debido, entre otros aspectos, a que no provoca hemorragia y/o trombocitopenia (61).

La revisión de estudios que comparan la actividad antimicrobiana de soluciones con citrato o con heparina en el sellado de catéteres evidencia que las soluciones con citrato parecen ser más efectivas contra las bacteriemias de los catéteres ya que presentan una incidencia significativamente menor de infecciones de catéter que cuando se emplean soluciones con heparina en las mismas condiciones, ofreciendo valores que suponen una reducción de un 65% de aparición de bacteriemias y una reducción de un 61% de los casos de retirada del dispositivo de forma prematura en cateterismos de larga duración (igual o superior a 1 año) (62-69).

4. CONCLUSIÓN

Las bacterias formadoras de biofilms son un grave problema de salud, agravado por la aparición de resistencia a los antibióticos. En un gran porcentaje, las infecciones nosocomiales están asociadas a la formación de biofilms bacterianos en el catéter. En este sentido, el sellado antibiótico de catéteres es un tratamiento con un alto potencial para evitar infecciones y alargar la vida del catéter en aquellos pacientes que lo necesitan.

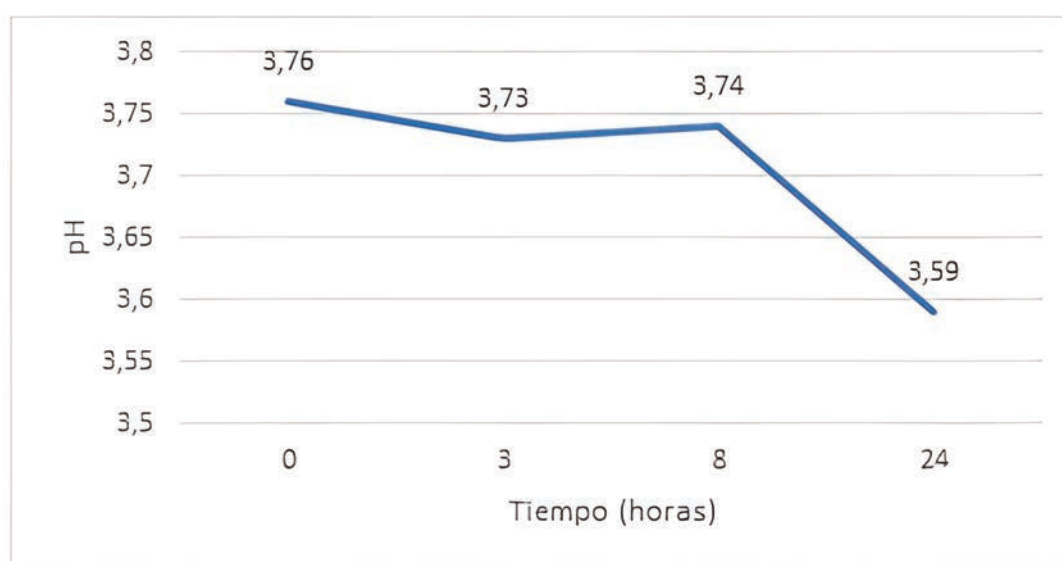


Figura 3. Estabilidad del valor de pH de la solución de SAC con Vancomicina (Fuente: elaboración propia)



Desde el punto de vista galénico, se han abordado aspectos como la estabilidad de las soluciones de sellado antibiótico de catéteres y la compatibilidad entre los componentes de dichas soluciones (antibiótico, anticoagulante, quelantes, entre otros).

Los resultados observados en los estudios de estabilidad química revisados en presente trabajo indican que las soluciones con concentraciones de vancomicina en el intervalo 2mg/mL-10mg/mL y con heparina en concentraciones que van desde las 2.500UI/mL hasta las 5.000UI/mL, el periodo de validez es de 72 h a una temperatura de 37°C (temperatura de uso del catéter subcutáneo). Así, desde el punto de vista de la estabilidad química, habría que renovar la solución de sellado cada 72 horas como plazo máximo.

Los estudios de estabilidad química revisados para soluciones con concentraciones de vancomicina en el intervalo 1mg/mL-5mg/mL de vancomicina y con citrato muestran que, independientemente de la temperatura (23°C o 37°C) y de la concentración de citrato, la solución se mantiene estable durante 3 días.

En cuanto a la estabilidad física, las soluciones de vancomicina a concentraciones entre 1mg/mL y 5mg/mL con 22mg/mL y 40mg/mL de citrato sódico demostraron ser físicamente compatibles. Mientras que en soluciones con vancomicina en concentraciones por encima de los 5mg/mL en combinación con heparina sódica por encima de las 5.000UI/mL, se ha observado que la solución antibiótica de sellado no es límpida. Aunque en algunos estudios se recoge que el precipitado se resuelve tras agitación.

Únicamente se han encontrado estudios de estabilidad de los valores de pH para las soluciones de sellado antibiótico de vancomicina con heparina. El valor de pH de la solución es un factor esencial en la actividad antimicrobiana. Efectivamente, el intervalo de valores de pH que favorece el crecimiento del *S. aureus* está entre 4 y 7, siendo el intervalo óptimo entre 6 y 7 a una temperatura de 37°C, mientras que el intervalo de valores de pH óptimos para el crecimiento de *S. epidermidis* es 6-7 a 37°C (70,71). En consecuencia, el control de los valores de pH de las soluciones de sellado a lo largo del tiempo en las condiciones de conservación y aplicación en el catéter es fundamental.

Con referencia a la actividad antimicrobiana, los estudios revisados indican que la combinación de vancomicina con heparina fue más efectiva para detener la proliferación del *S. epidermidis*, mientras que la solución de vancomicina sin heparina mostró mayor eficacia en la inhibición del crecimiento del *S. aureus*.

La combinación de vancomicina y citrato ofrece una alternativa no heparinizada. El citrato presenta una serie de bondades frente a la heparina como, por ejemplo, que presenta

escasos efectos secundarios, una gran actividad antimicrobiana y es un agente quelante, que atrapa los iones de Mg^{2+} de la membrana celular desestabilizando la estructura de los microorganismos y es capaz de quelar a los iones de Ca^{2+} que intervienen en el crecimiento de las bacterias. Además, los sellados de citrato tienen un riesgo significativamente menor de episodios hemorrágicos en comparación con los sellados de heparina.

Por último, la revisión bibliográfica realizada en el presente trabajo lleva a recomendar la realización de estudios de estabilidad que aúnen la determinación de las características físico-químicas (apariencia, limpidez, valor de pH, y contenido en agente antimicrobiano) y la eficacia antimicrobiana en distintas condiciones de conservación y en condiciones de uso en el paciente dentro del catéter, para seleccionar de forma racional aquella solución de sellado de catéteres más idónea o establecer el periodo de validez en condiciones de conservación y en condiciones clínicas (dentro del catéter) de la solución de sellado a emplear. Aspectos especialmente importantes en catéteres cuya permanencia en el paciente es de larga duración, como es el caso de los reservorios subcutáneos.

5. REFERENCIAS

1. Di Carlo I, Cordio S, La Greca G, et al. Totally implantable venous access devices implanted surgically: a retrospective study on early and late complications. Arch Surg. 2001;136:1050-3.
2. Calvo R, Ruiz-Giménez JF, Rubio V, et al. Reservorios subcutáneos venosos centrales permanentes. Complicaciones. Rev Soc Esp Dolor. 2004;11:150-155.
3. Manrique-Rodríguez S, Heras-Hidalgo I, Pernia-López MS, et al. Standardization and chemical characterization of intravenous therapy in adult patients: a step further in medication safety. Drugs RD. 2021;21:39-64. Disponible en: (<https://doi.org/10.1007/s40268-020-00329-w>).
4. Raad I, Darouiche R, Dupuis J, et al. Central venous catheters coated with minocycline and rifampin for the prevention of catheter-related colonization and bloodstream infections: A randomised double-blind trial. Ann Intern Med. 1997;127:267-274.
5. Sandoval LJS, Lima FET, Gurgel SS, et al. Translation and cross-cultural adaptation of the instrument patient safety in pediatric drug administration: Spanish version. Esc Anna Nery. 2021;25(4):e2020033. Disponible en: (<https://doi.org/10.1590/2177-9465-EAN-2020-0333>).
6. Bouza E. Intravascular catheter-related infections: A growing problem, the search for better solutions. Clin Microbiol Infect. 2002;8:530.



7. CDC (Center of Diseases Control). National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1992 through June 2004. *Am J Infect Control*. 2004;32:470–485.
8. Knafelz D, Gambarara M, Diamanti A, et al. Complications of home parenteral nutrition in a large pediatric series. *Transplant Proc*. 2003;35(8):3050-1.
9. Carvalho GC, Sábio RM, Spósito L, et al. An overview of the use of central venous catheters impregnated with drugs or with inorganic nanoparticles as a strategy in preventing infections. *Int J Pharmaceutics*. 2002;121:518.
10. Dadi NC, Radochová B, Vargová J, et al. Impact of Healthcare-Associated Infections Connected to Medical Devices—An Update. *Microorganisms*. 2021;9(11):2332.
11. Anttila VJ. Central venous catheter care for children with cancer should focus on early infections. *Acta Paediatr*. 2019;108(2):204-205. Disponible en: (<https://doi.org/10.1111/apa.14548>).
12. Ardura MI. Overview of infections complicating pediatric hematopoietic cell transplantation. *Infect Dis Clin North Am*. 2018;32(1):237-252. Disponible en: (<https://doi.org/10.1016/j.idc.2017.11.003>).
13. Torre FPF, Baldanzi G, Troster EJ. Risk factors for vascular catheter-related bloodstream infections in pediatric intensive care units. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2018;30(4):436-442. Disponible en: (<https://doi.org/10.5935/0103-507X.20180066>).
14. Higgins M, Zhang L, Ford R, et al. The microbial biofilm composition on peripherally inserted central catheters: a comparison of polyurethane and hydrophobic catheters collected from pediatric patients. *J Vasc Access*. 2021;22(3):388-393. Disponible en: (<https://doi.org/10.1177/1129729820932423>).
15. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*. 1999;284:1318-22.
16. Germán Díaz M, Moreno Villares JM, Gomis Muñoz P, et al. Bactericide and antibiotic lock therapy in pediatric patients with home parenteral nutrition. Update. *Nutr Hosp*. 2016;33(4):771-781. Disponible en: (<http://dx.doi.org/10.20960/nh.369>).
17. Donlan RM. Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerg Infect Dis*. 2002;8(9):881-90.
18. Messing B, Peitra-Cohen S, Beliah M, et al. Antibiotic-lock technique: An approach to optimal therapy for catheter-related sepsis in home-parenteral nutrition patients. *J Parenter Enteral Nutr*. 1988;12:185–189.
19. Qureshi S, Fatima P, Mukhtar A, et al. Clinical profile and outcome of antibiotic lock therapy for bloodstream infections in pediatric hematology/oncology patients in a tertiary care hospital, Karachi, Pakistan. *Int J Pediatr Adolesc Med*. 2019;6(1):25-28. Disponible en: (<https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2019.01.004>).
20. Bookstaver PB, Premnath P, Wright K, et al. Compatibility and stability of daptomycin lock solutions in combination with gentamicin, azithromycin, heparin and trisodium citrate. Preprints. 2019. Disponible en: (<https://doi.org/10.20944/preprints201909.0107.v1>).
21. Liang H, Zhang L, Guo X, et al. Vancomycin-lock therapy for prevention of catheter-related bloodstream infection in very low body weight infants. *BMC Pediatr*. 2021;21(3). Disponible en: (<https://doi.org/10.1186/s12887-020-02482-2>).
22. Ranch-Lundin M, Schedin A, Björkhem-Bergman L. Equal effect of vancomycin lock with or without heparin in treatment of central venous catheter related blood stream infections - an observational study in palliative home care. *Infect Dis*. 2021;53(9):719-723. Disponible en: (<https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1922752>).
23. Fincias Pérez M, Rollán de la Sota MJ, Álamo MM, et al. Estudio del uso del citrato para el sellado de catéteres en hemodiálisis. *Rev Soc Esp Enferm Nefrol*. 2008;11(4):319-322. Disponible en: (<http://scielo.isciii.es/pdf/nefro/v11n4/carta.pdf>). Fernández-Gallego J,
24. Martín M, Gutiérrez E, et al. La profilaxis con sellado de gentamicina de las ramas del catéter venoso central crónico tunelizado no causa resistencia bacteriana. *Nefrología*. 2011;313:308-312. Disponible en: (http://www.scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S021169952011000300011&script=sci_arttext).
25. Baltrons Bosch A, Coll Vinyoles S, Font Senen C, et al. Estudio comparativo del sellado de catéteres con citrato trisódico o heparina sódica más gentamicina. *Rev Soc Esp Enf Nefrol*. 2008;11(2):95-100. Disponible en: (http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-13752008000200004).
26. Aguinaga A, del Pozo JL. Infección asociada a catéter en hemodiálisis: diagnóstico, tratamiento y prevención. *Nefro Plus*. 2011;4(2):1-10. Disponible en: (<http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-nefroplus-articulo-infeccion-asociada-cateter-hemodialisis-diagnostico-tratamiento-prevencion-X1888970011001035>).
27. Büttner H, Mack D, Rohde H. Structural basis of *Staphylococcus epidermidis* biofilm formation: mechanisms and molecular interactions. *Front Cell Infect Microbiol*. 2015;5:14. Disponible en: (<https://doi.org/10.3389/fcimb.2015.00014>).



28. Nuryastuti T. *Staphylococcus epidermidis*: how to turn from commensal to be a pathogen lifestyle. J Med Sci. 2018;50(1):113-27.
29. Lee JY, Ko KS, Peck KR, et al. In vitro evaluation of the antibiotic lock technique (ALT) for the treatment of catheter-related infections caused by staphylococci. J Antimicrob Chemother. 2006;57:1110-5.
30. Morales-Molina JA, Mateu-de Antonio J, Grau S, et al. La estabilidad como factor para considerar en las soluciones de sellado antibiótico. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28(2):104-109.
31. DynaMed Plus. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 2018 - Record No. T146372, Central venous catheter; [updated 2018 Nov 30]. Disponible en: (<https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T146372>). Registration and login required.
32. López-Briz E, Ruiz García V, Cabello JB, Bort-Martí S, Carbonell Sanchis R, Burls A. Heparin versus 0.9% sodium chloride locking for prevention of occlusion in central venous catheters in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Jul 30;7:CD008462. doi:10.1002/14651858.CD008462.pub3.
33. Ciofu O, Moser C, Jensen PØ, et al. Tolerance and resistance of microbial biofilms. Nat Rev Microbiol. 2022;1-15.
34. Pittiruti M, Bertoglio S, Scoppettuolo G, et al. Evidence-based criteria for the choice and the clinical use of the most appropriate lock solutions for central venous catheters (excluding dialysis catheters): a GAVECeLT consensus. 2016.[DOI 10.5301/jva.5000576]
35. Banco de Preguntas Preevid. Sellado de catéteres venosos centrales: con heparina o con soluciones antimicrobianas. Murciasalud 2019. Disponible en: (<http://www.murciasalud.es/preevid/23044>).
36. Battistella M, Vercaigne LM, Cote D, et al. Antibiotic lock: in vitro stability of gentamicin and sodium citrate in dialysis catheters at 37 degrees C. Hemodial Int. 2010;14:322-326.
37. Battistella M, Walker S, Law S, et al. Antibiotic lock: in vitro stability of vancomycin and four percent sodium citrate stored in dialysis catheters at 37 degrees C. Hemodial Int. 2009;13:322-328.
38. Dotson B, Lynn S, Savakis K, et al. Physical compatibility of 4% sodium citrate with selected antimicrobial agents. Am J Health-Syst Pharm. 2010;67:1195-1198.
39. Cote D, Lok CE, Battistella M, et al. Stability of Trisodium Citrate and Gentamicin Solution for Catheter Locks after Storage in Plastic Syringes at Room Temperature. Can J Hosp Pharm. 2010;63:304-311.
40. Takla TA, Zelenitsky SA, Vercaigne LM. Effectiveness of a 30% ethanol/4% trisodium citrate locking solution in preventing biofilm formation by organisms causing haemodialysis catheter related infections. J Antimicrob Chemother. 2008;62:1024-1026.
41. Trissel LA, editor. Handbook on injectable drugs. 14th ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2007.
42. Carratala J, Niubo J, Fernández-Sevilla A, et al. Randomized, double-blind trial of an antibiotic-lock technique for prevention of gram-positive central venous catheter-related infection in neutropenic patients with cancer. Antimicrob Agents Chemother. 1999; 43: 2200-2204.
43. Garland JS, Alex CP, Henrickson KJ, et al. A vancomycin-heparin lock solution for prevention of nosocomial bloodstream infection in critically ill neonates with peripherally inserted central venous catheters: a prospective, randomized trial. Pediatrics. 2005; 116: 198-205.
44. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Calleja R, et al. Antibiotic-lock therapy for long-term intravascular catheter related bacteraemia: results of an open, non-comparative study. J Antimicrob Chemother. 2006; 57: 1172-1180.
45. Krishnasami Z, Carlton D, Bimbo L, et al. Management of hemodialysis catheter related bacteremia with an adjunctive antibiotic lock solution. Kidney Int. 2002; 61: 1136-1142.
46. Rijnders BJ, Van Wijngaerden E, Vandecasteele SJ, et al. Treatment of long-term intravascular catheter related bacteraemia with antibiotic lock: randomized, placebo controlled trial. J Antimicrob Chemother. 2005; 55(1): 90-94.
47. Fortune J, Grill F, Martín-Dávila P, et al. Treatment of longterm intravascular catheter-related bacteraemia with antibiotic-lock therapy. J Antimicrob Chemother. 2006; 58: 816-821.
48. LaPlante KL, Mermel LA. In vitro activity of daptomycin and vancomycin lock solutions on *staphylococcal* Biofilms in a central venous catheter model. Nephrol Dial Transplant. 2007; 22: 2239-2246. Disponible en: (doi:10.1093/ndt/gfm141).
49. Robinson JL, Tawfik G, Saxinger L, et al. Stability of heparin and physical compatibility of heparin/antibiotic solutions in concentrations appropriate for antibiotic lock therapy. J Antimicrob Chemother. 2005; 56: 951-953.
50. Bastani B, Amin K, Herr A. Prolonged stability of stored vancomycin, gentamicin, and heparin for use in the antibiotic-lock technique. ASAIO J. 2005; 51: 761-763.
51. Vercaigne LM, Sitar DS, Penner SB, et al. Antibiotic-heparin lock: in vitro antibiotic stability combined with heparin in a central venous catheter. Pharmacotherapy. 2000; 20: 394-9.



52. Droste JC, Jeraj HA, McDonald A, et al. Stability and in vitro efficacy of antibiotic-heparin for lock solutions potentially useful for treatment of central venous catheter-related sepsis. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 51: 849–855.
53. Bookstaver PB, Rokas KEE, Norris LB, et al. Stability and compatibility of antimicrobial lock solutions. *Am J Health-Syst Pharm.* 2013; 70: 2185-2198.
54. Programa de sellado antibiótico de catéteres intravenosos. Servicio de Farmacia — Unidad de Infecciosas. Hospital Universitario La Paz. Madrid.
55. Protocolos de sellado de antibiótico del Hospital General Universitario de Alicante — Servicio de Farmacia.
56. LaPlante KL, Woodmansee S, Mermel LA. Compatibility and stability of telavancin and vancomycin in heparin or sodium citrate lock solutions. *Am J Health-Syst Pharm.* 2012; 69: 1405-1409.
57. Baker DS, Waldrop B, Arnold J. Compatibility and stability of cefotaxime, vancomycin, and ciprofloxacin in antibiotic lock solutions containing heparin. *Int J Pharmaceutical Compound.* 2010; 14(4): 346-349.
58. Barros DP, Onofre PSC, Fonseca FLA, et al. Stability of vancomycin hydrochloride employed in antimicrobial seal solutions of central intravenous catheters. *Rev. Latino-Am. Enfermagem.* 2022; 30: e3621. Disponible en: (<https://doi.org/10.1590/1518-8345.5869.3621>).
59. Luther MK, Mermel LA, LaPlante K. Comparison of telavancin and vancomycin lock solutions in eradication of biofilm-producing staphylococci and enterococci from central venous catheters. *Am J Health-Syst Pharm.* 2016; 73: 315-321. Disponible en: (20.2146/ajhp150029).
60. Laplante KL, Mermel LA. In vitro activity of daptomycin and vancomycin lock solutions on *staphylococcal* biofilms in a central venous catheter model. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22: 2239-2246.
61. MacRae JM, Dojcinovic I, Djurdjev O, et al. Citrate 4% versus heparin and the reduction of thrombosis study (CHARTS). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(2):369-374.
62. Weijmer MC, Van den Dorpel MA, Van der Ven PJ, et al. CITRATE Study Group. Randomized, clinical trial comparison of trisodium citrate 30% and heparin as catheter-locking solution in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(9):2769-2777. Disponible en: (<https://doi.org/10.1681/ASN.2004100870>).
63. Grudzinski L, Quinan P, Kwok S, et al. Sodium citrate 4%locking solution for central venous dialysis catheters--an effective, more cost-efficient alternative to heparin. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(2):471-476. Disponible en:(<https://doi.org/10.1093/ndt/gfl606>).
64. Lok CE, Appleton D, Bhola C, et al. Trisodium citrate 4% - an alternative to heparin capping of hemodialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(2):477-483.
65. Power A, Duncan N, Singh SK, et al. Sodium citrate versus heparin catheter locks for cuffed central venous catheters: a single-center randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(6):1034-1041.
66. Venditto M, du Montcel ST, Robert J, et al. Effect of catheter lock solutions on catheter-related infection and inflammatory syndrome in hemodialysis patients: heparin versus citrate 4%versus heparin/gentamicin. *Blood Purif.* 2010;29(3):268-273.
67. Bevilacqua JL, Gomes JG, Santos VFB, et al. Comparação entre citrato trissódico e heparina como solução para selo de catéter em pacientes em hemodiálise. *J Bras Nefrol.* 2011;33(1):86-92.
68. Yon CK, Low CL. Sodium citrate 4% versus heparin as a lock solution in hemodialysis patients with central venous catheters. *Am J Health Pharm.* 2013;70(2):131-136.
69. Boersma RS, Jie KS, Voogd AC, et al. Concentrated citrate locking in order to reduce the long-term complications of central venous catheters: a randomized controlled trial in patients with hematological malignancies. *Support Care Cancer.* 2015;23(1):37-45.
70. The Food Safety Authority of Ireland (FSAI). *Staphylococcus aureus.* Disponible en: (https://www.fsai.ie/publications/factsheet//factsheet_Staphylococcus_aureus%20.pdf).
71. Bojart RA, Holanda KT, Leeming JP, et al. Ácido acético: subcaptación y modo de acción en *Staphylococcus epidermidis* NCTC 11047. *Revista de Bacteriología Aplicada.* 1988;64(6):497-504.

Si desea citar nuestro artículo:

**Sellado antibiótico de reservorios subcutáneos:
estabilidad de soluciones con vancomicina**

Ángela Gómez Díaz y María Esther Gil Alegre

An Real Acad Farm (Internet).

An. Real Acad. Farm.Vol. 89. nº 3 (2023) · pp. 431-439

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2023.89.04.02>

BACTERIAS RESISTENTE A LOS ANTIBIOTICOS EN AGUAS MINEROMEDICINALES “SANTAGUA CHACHIMBIRO”, ECUADOR

ANTIBIOTIC RESISTANT BACTERIA IN MINERAL MEDICINAL WATERS “SANTAGUA CHACHIMBIRO”, ECUADOR

Félix Andueza^{1,4}, Judith Araque¹, Marco González¹, Francisco Viteri¹, Luis Villacís¹, Andrea Chávez¹, Ramiro Guerrón¹, Morella Guillén², Ana González-Romero², Gerardo Medina³, Evelin Alviarez⁴

¹FIGEMPA. Universidad Central del Ecuador. Quito. Ecuador

²Universidad Nacional del Chimborazo. Riobamba. Ecuador

³Universidad Autónoma de los Andes (UNIANDES). Ambato. Ecuador

⁴Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de los Andes. Mérida. Venezuela

Autor de correspondencia: fdandueza@uce.edu.ec

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

RESUMEN

La biodiversidad bacteriana en las aguas mineromedicinales y sus perfiles de resistencia a los antibióticos es un tema en desarrollo en Ecuador. El objetivo del trabajo fue conocer la microbiota bacteriana y la resistencia a los antibióticos en aguas del balneario “Termas de Santagua Chachimbiro”, Provincia de Imbabura-Ecuador. Se recolectaron 16 muestras de agua. El aislamiento de las colonias bacterianas se obtuvo por la técnica de filtración en membrana, utilizando diferentes medios de cultivos. La identificación se realizó de acuerdo con los esquemas propuestos por MacFaddin (2003), complementados con las pruebas de las galerías Microgen. El perfil de resistencia a los antibióticos se determinó por el método de difusión en placas de Kirby y Bauer (1966). Se aislaron e identificaron 85 cepas bacterianas de las cuales el 61 % resultaron Gram negativas y 39 % Gram positivas. Las especies identificadas fueron *Aeromonas caviae*, *Aeromonas eucrenophila*, *Aeromonas hydrophila*, *Aeromonas media*, *Aeromonas salmonicida*, *Aeromonas schubertii*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus mycoides*, *Bacillus spp*, *Burkholderia cepacia*, *Citrobacter freundii*, *Comamonas spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas stutzeri*, *Ralstonia pickettii*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus lugdenensis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus spp*, *Staphylococcus warneri* y *Staphylococcus xylosum*. En cuanto a la resistencia antimicrobiana la mayoría de las Gram negativas fueron resistentes a las penicilinas y cefalosporinas. Las Gram positivas a la oxacilina y penicilinas. El 66,67 % resultaron multi-resistentes a más de tres antibióticos. El balneario “Termas de Santagua de Chachimbiro” presenta diversidad de especies bacteriana y la presencia de resistomas ambientales.

ABSTRACT

Bacterial biodiversity in mineral medicinal waters and the antibiotic resistance profiles, is a developing topic in Ecuador. The objective of the work was to know the bacterial microbiota and its resistance profiles to antibiotics of the mineral medicinal waters of the Santagua Chachimbiro spa, located in the Province of Imbabura-Ecuador. 16 water samples were collected. The isolation of the bacterial species was carried out by the membrane filtration technique, using different types of culture media. The identification was carried out according to the schemes proposed by MacFaddin (2003), complemented with the tests of the Microgen galleries. The antibiotic resistance profile was determined by the Kirby and Bauer (1966) plate diffusion method. 85 strains were isolate of which 61% were Gram negative and 39% Gram positive. The main species identified were *Aeromonas caviae*, *Aeromonas eucrenophila*, *Aeromonas hydrophila*, *Aeromonas media*, *Aeromonas salmonicida*, *Aeromonas schubertii*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus mycoides*, *Bacillus spp*, *Burkholderia cepacia*, *Citrobacter freundii*, *Comamonas spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas stutzeri*, *Ralstonia pickettii*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus lugdenensis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus spp*, *Staphylococcus warneri* and *Staphylococcus xylosum*. Regarding an-timicrobial resistance, most of the Gram negative strains were resistant to penicillin and cephalosporins. Gram positive to oxacillin and penicillin 66,67% were multi-resistant to more than three antibiotics. The “Termas de Santagua de Chachimbiro” spa presents a diversity of bacterial species and the presence of environmental resistomes.

Palabras Clave:

Aguas mineromedicinales
biodiversidad bacteriana
resistencia a los antibióticos
balneario “Termas de
Santagua Chachimbiro

Keywords:

mineral medicinal waters
bacterial biodiversity
resistance to antibiotics
Santagua Chachimbiro Spa

1. INTRODUCCIÓN

Las aguas mineromedicinales termales son ecosistemas que se distinguen por sus extremas temperatura, pH y altas concentraciones de sales, tales como bicarbonatos, carbonatos, cloruros, nitratos, sulfatos, sulfuros, entre otras, y que además presentan propiedades medicinales y una serie de microorganismos, entre ellos bacterias (1,2).

Por otra parte, el papel del ambiente, entre ellos los ecosistemas acuáticos, en la diseminación de las bacterias resistentes a los antibióticos es un hecho establecido desde hace varias décadas (3,4). Se ha observado que los ecosistemas acuáticos pueden albergar una gran variedad de bacterias autóctonas y alóctonas portadoras de genes de resistencia a diversos antimicrobianos, lo cual ha recibido el nombre de resistomas ambientales (4,5,6).

Conocer la composición y características de la microbiota bacteriana presente en las aguas mineromedicinales es importante, no solo por sus implicaciones ecológicas en relación a su función, nicho y biodiversidad, sino también porque las mismas pueden tener repercusiones en la salud de las personas, ello desde dos puntos de vistas, por un lado, la microbiota bacteriana pueden estar conformada por bacterias patógenas o oportunistas, así como bacterias resistentes y multirresistentes a los antibióticos que pueden causar infecciones y problemas de resistencia a los tratamientos entre los usuarios de estas aguas, y por el otro lado, también puede contener bacterias beneficiosas para la salud o que produzcan metabolitos con propiedades medicinales

En Latinoamérica, son escasos los estudios microbiológicos de las aguas mineromedicinales, aunque se han realizado algunos donde se ha investigado la microbiota y sus características (8).

En Ecuador, las investigaciones que se han venido realizando en los últimos años han tenido como objetivo conocer la biodiversidad y las principales características biológicas de la microbiota de las aguas mineromedicinales, entre ellas los perfiles de resistencia y multiresistencia a los antibióticos (2,5,9), entendiendo que es importante considerar a la salud desde un punto de vista más holístico, tal y como lo sugiere las aproximaciones de "Una Salud" (*One Health*), propiciada por la Organización Mundial de la Salud (10,11).

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Sitios de muestreos

El sitio donde se realizó la investigación fue el balneario de aguas mineromedicinales "Termas Santagua de Chachimbiro" ubicadas en el suroeste de la parroquia Tumbabiro, en el cantón Urcuqui, provincia Imbabura, en la Cordillera Occidental Andina ecuatoriana (Figura 1) a una altitud de 2672 m.s.n.m. y con una temperatura ambiente que varía entre los 16 y 22 °C. Las aguas mineromedicinales de Chachimbiro en el complejo Santagua, provienen de un acuífero hidrotermal profundo. El agua termal es de tipo clorurada sódica e hipertermal ya que la temperatura media del agua es de 55 °C (12).

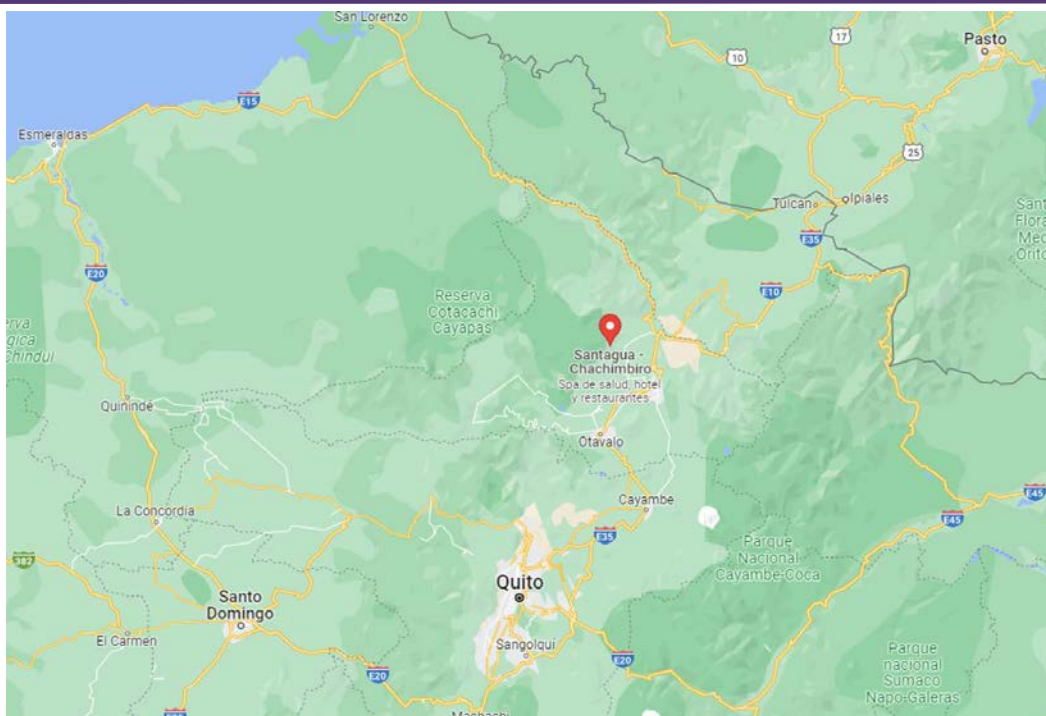


Figura 1. Ubicación geográfica del Balneario "Santagua de Chachimbiro. Imbabura. Ecuador (Google Map, 2023).

Antibiotic resistant bacteria in mineral medicinal waters

"Santagua Chachimbiro", Ecuador

Félix Andueza, Judith Araque et al.

An. Real Acad. Farm. Vol. 89. nº 4 (2023) - pp. 441-450

2.2. Muestras

En el balneario de aguas mineromedicinales "Termas de Santagua de Chachimbiro" los puntos de la toma de muestra fueron cuatro. El primero, fue en punto de emergencia del agua. El segundo, en el tanque de almacenamiento. El tercer y cuarto punto fueron del agua de las piscinas. En todos los casos se tomó un volumen de 1 litro de muestras de agua, por duplicado en cada ocasión de manera aséptica.

Se realizaron 4 muestreos en cada uno de los sitios antes señalados durante un periodo de cuatro meses en el año 2022 y 2023. En cada ocasión y en cada uno de los sitios de muestreo, se tomaron 3 muestras de agua de 1 litro, recogidas en recipientes estériles, los cuales se trasladaron a temperatura ambiente y en la oscuridad al laboratorio, realizándose los análisis microbiológicos antes de las 48 horas.

2.3. Medios de cultivo y reactivos

Los medios de cultivo utilizados se prepararon a partir de las formas deshidratadas suministradas por las casas comerciales o mezclando los constituyentes del medio, de acuerdo con la fórmula correspondiente. Se reconstituyeron con agua destilada y posteriormente se esterilizaron en autoclave 120 °C durante 20 minutos a 15 PSI de presión.

3. MÉTODOS

3.1. Siembra y aislamiento de bacterias heterótrofas viables

La siembra y aislamiento de bacterias heterótrofas viables se realizó tanto, por la técnica de filtración por membrana de 0,45 µm de poro y 0,45 mm de diámetro, así como por la técnica de dilución en placa (13). Se utilizaron los medios, agar almidón ampicilina, agar Baird Parker, agar cetrimide, agar eosina azul de metileno, agar MacConkey, agar manitol salado, agar R₂A, y placas Compact Dry, incubando en todos los casos a 30 °C durante 2 a 5 días. El volumen de muestra de agua filtrada fue de 100 mL y el volumen utilizado en el caso de la dilución en placa fue de 1 mL. Los resultados se expresaron como medias aritméticas de las unidades formadoras de colonias por mililitro (ufc/mL). Las colonias más representativas y con morfología diferente se aislaron en agar soya tripticasa para su posterior identificación.

3.2. Identificación de bacterias heterótrofas viables

Las colonias aisladas de bacterias se identificaron por características morfológicas, fisiológicas y bioquímicas según lo indicado por MacFaddin (14), complementadas con las pruebas bioquímicas contenidas en los kit de identificación bacteriana de las galerías Microgen.

Entre las pruebas realizadas estuvieron: Tinción de Gram, morfología de la colonia y producción de pigmento, producción de oxidasa, producción de la catalasa, oxidación-fermentación de la glucosa, observación de la movilidad, crecimiento en medio Kligler, producción de indol, producción de acetil-metil carbinol (Voges-Proskauer), prueba del rojo de metilo, utilización del citrato, producción de ureasa, desaminación de la fenilalanina, reducción de nitratos, producción de gas de la lactosa, hidrólisis de la esculina, crecimiento en agar MacConkey, producción de pigmentos, crecimiento a 42° C, observación de la morfología y posición de la espora, hidrólisis del almidón, hidrólisis de la gelatina y crecimiento en agar sangre (14).

3.3. Perfiles de resistencia a los antibióticos

La susceptibilidad a los antibióticos fue determinada a cada una de las cepas bacterianas identificadas, a través del método de difusión en discos de Kirby-Bauer (15). Se utilizaron como cepa control, la cepa ATCC 25922 de *Escherichia coli* y la cepa ATCC 25923 de *Staphylococcus aureus*. Los antibióticos se seleccionaron de acuerdo con la especie bacteriana analizada y en base a lo indicado en el manual del CLSI (16). Se chequearon los siguientes antibióticos: amoxicilina (AMX; 10 µg), amoxicilina/ácido clavulánico (AMC; 30 µg), ampicilina (AMP; 30 µg), aztreonam (ATM; 30 µg), cefalotina (CEF; 30 µg), ceftazidima (CAZ; 30 µg), cefepima (CEP; 30 µg), ciprofloxacina (CIP; 5 µg), eritromicina (ERY; 15 µg), gentamicina (GEN; 10 µg), imipenem (IPM; 10 µg), Oxacilina (OXA; 1 µg), Penicilina (PEN; 10 U), tetraciclina (TET; 30 µg), tobramicina (TOB; 10 µg) y trimetoprim/sulfametoxazol (SxT; 25 µg).

Para la interpretación de los resultados de los antibiogramas se utilizó el manual del CLSI (16).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en la identificación de las colonias bacterianas aisladas de las muestras de aguas mineromedicinales del balneario "Santagua de Chachimbiro", se resumen en la tabla 1.

A partir de las muestras de agua termal recolectadas en el balneario de aguas mineromedicinales "Santagua de Chachimbiro", se logró aislar un total de 107 colonias de bacterias, de las cuales 85 (79 %) fueron identificadas, correspondiendo 52 (61 %) a bacterias Gram negativas y 33 (39 %) a bacterias Gram positivas (Ver tabla 1).

Las bacterias identificadas pertenecen a la clase de las proteobacterias pertenecientes a 21 especies de los géneros *Aeromonas*, *Burkholderia*, *Citrobacter*, *Comamonas*, *Pseudomonas*, *Ralstonia*, *Bacillus* y *Staphylococcus* (Ver tabla 1).



Tabla 1. Especies de bacterias identificadas en el agua mineromedicinales del balneario de Chachimbiro, ubicada en la Provincia de Imbabura Ecuador

Lugar	Número de cepas bacterianas aisladas	Número de cepas bacterianas identificadas	Tipos de bacterias Gram (Número)	Especies identificadas	Porcentaje de identificación (%)
Balneario de Chachimbiro	107	85			79
			Gram negativas (-52)		61
		3		<i>Aeromonas caviae</i>	
		1		<i>Aeromonas eucrenophila</i>	
		2		<i>Aeromonas hydrophila</i>	
		3		<i>Aeromonas media</i>	
		4		<i>Aeromonas salmonicida</i>	
		5		<i>Aeromonas schubertii</i>	
		4		<i>Burkholderia cepacia</i>	
		5		<i>Citrobacter freundii</i>	
		2		<i>Comamonas spp</i>	
		5		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
		3		<i>Pseudomonas fluorescens</i>	
		4		<i>Pseudomonas putida</i>	
		7		<i>Pseudomonas stutzeri</i>	
		4		<i>Ralstonia pickettii</i>	
			Gram positivas (-33)		39
		1		<i>Bacillus mycoides</i>	
		5		<i>Bacillus spp</i>	
		3		<i>Bacillus subtilis</i>	
		5		<i>Staphylococcus aureus</i>	
		2		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
		2		<i>Staphylococcus lugdenensis</i>	
		3		<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	
		6		<i>Staphylococcus spp</i>	
		3		<i>Staphylococcus warneri</i>	
		3		<i>Staphylococcus xylosus</i>	

El mayor número de especies bacterianas identificadas fue del género *Aeromonas* y del género *Staphylococcus*, seguido de los géneros, *Pseudomonas* y *Bacillus* (Ver tabla 1).

Del análisis de los resultados que se detallan en la tabla 1, se puede señalar que existe una gran diversidad de especies bacterianas en el balneario investigado, principalmente de los géneros *Aeromonas*, *Bacillus*, *Pseudomonas* y *Staphylococcus*.

En estudios realizados sobre la población microbiana de las aguas mineromedicinales se ha encontrado que las bacterias Gram negativas representan un alto porcentaje dentro de la microbiota de estos ecosistemas (17,18), resultado similar al

obtenido en el presente trabajo, donde la población de bacterias Gram negativas aisladas es significativamente mayor al de las bacterias Gram positivas.

Se ha señalado que la microbiota bacteriana de cada manantial de agua mineromedicinal es específica y se corresponde con las características fisicoquímicas y químicas propias de cada manantial de agua mineromedicinal, razón por la cual los resultados obtenidos son diferentes, en relación con el número, tipos de géneros y especies encontradas por otros autores en aguas termales del Ecuador y otras partes del mundo (8).

Antibiotic resistant bacteria in mineral medicinal waters

"Santagua Chachimbiro", Ecuador

Félix Andueza, Judith Araque et al.

An. Real Acad. Farm. Vol. 89, nº 4 (2023) - pp. 441-450

La mayor diversidad de especies presentes en el agua del balneario de aguas mineromedicinales "Santagua de Chachimbiro", se encontró dentro de los géneros *Aeromonas* y *Staphylococcus*, bacterias Gram negativas y Gram positivas muy ubicuas en la naturaleza sobre todo en ecosistemas acuáticos (7,19).

Diferentes especies del género *Aeromonas* se han aislado en una gran variedad de ecosistemas acuáticos, entre ellos los manantiales de aguas mineromedicinales, en varias partes del mundo, ya que se ha indicado pueden vivir en ecosistemas con bajas concentraciones de substratos (7,18,20). De igual forma, en trabajos realizados en balnearios de aguas mineromedicinales de España se ha puesto en evidencia la presencia de especies de *Aeromonas* en los manantiales de aguas mineromedicinales (21).

Las especies del género *Aeromonas* son capaces de causar enfermedades en diferentes especies de animales, incluidos los humanos, siendo en estos últimos, responsables de infecciones intestinales y extra intestinales tales como gastroenteritis, bacteriemia, infecciones de piel y tejidos blandos y sepsis con curso letal. La infección ocurre a menudo después del contacto o consumo de aguas o alimentos contaminados lo que aumenta el riesgo para la salud humana. Por estas razones, algunos países han establecido normas para detectar *Aeromonas spp.* en aguas (22).

En varias partes del mundo, así como en Ecuador se han realizado estudios que han puesto en evidencia la presencia de especies de *Aeromonas* en ecosistemas acuáticos de manantiales mineromedicinales termales (8,18,21). En este sentido, los resultados del presente trabajo son similares respecto a la presencia de especies de este género en las aguas estudiadas, aunque se difiere en el aspecto de las especies identificadas y sus porcentajes de aislamientos.

En la mayoría de los estudios realizados en ecosistemas acuáticos (8,21), las especies prevalente han sido *Aeromonas hydrophila* y *Aeromonas veronii*, resultados diferentes a los obtenidos en la presente investigación donde la especie con mayor prevalencia ha sido *Aeromonas schubertii*.

El segundo género con mayor número de especies aisladas e identificadas fue *Staphylococcus*, cuyos resultados se resumen en la tabla 1.

Las bacterias del género *Staphylococcus* son células Gram positivas capaces de crecer en altas concentraciones de sales. La mayoría de los miembros de las especies de *Staphylococcus* pueden sobrevivir en condiciones desfavorables. Son capaces de tolerar un amplio rango de temperaturas de 7 a 40 °C y baja actividad de agua, razón por la cual se encuentran ampliamente distribuidos y persisten en el medio ambiente, sobre todo ecosistemas como las aguas termales (23).

Varias especies del género *Staphylococcus* son considerados patógenos de animales y humanos en donde pueden causar diversos tipos de infecciones y toxiinfecciones. La infección ocurre a menudo después del contacto con superficies contaminadas o por el consumo de alimentos y aguas contaminadas (23).

El agua de los manantiales mineromedicinales contiene, en general, un número bajo de cocos Gram positivos probablemente provenientes del suelo, aire o de las personas que utilizan estos balnearios. Además, muchas especies pueden vivir en concentraciones más o menos elevadas de cloruro sódico, lo que hace posibles que se encuentren en el manantial estudiado, resultados similar a los obtenidos por otros investigadores en varias partes del mundo y en Ecuador (8,17,18,21).

El tercer género con un mayor número de especies aisladas fue *Pseudomonas*, pudiéndose identificar las especies, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas putida* y *Pseudomonas stutzeri* (Ver tabla 1).

Uno de los géneros que se han detectado con mayor frecuencia en las aguas mineromedicinales de diferentes partes del mundo han sido *Pseudomonas*. La presencia de diversas especies de este género bacteriano en ecosistemas oligotróficos como las aguas mineromedicinales es posible gracias a la amplia capacidad enzimática y metabólica que exhiben estas bacterias, propiedades que le permiten sobrevivir y desarrollarse, así como cumplir diversas funciones ecológicas en estos ecosistemas oligotróficos, en este sentido los resultados obtenidos son similares a los obtenidos por otros investigadores (18, 21,24,25).

Las especies de *Pseudomonas* incluyen bacterias quimiorganotrofas y oligotróficas que pueden vivir en ambientes como las aguas mineromedicinales termales con altos contenidos de sales. Por otra parte, estas bacterias requieren muy poca cantidad de carbono por lo que pueden crecer a bajas concentraciones de carbono orgánico por litro. Los requerimientos de nitrógeno también son mínimos, siendo por ello oligonitrofilicas y además pueden utilizar hidrógeno o CO₂ como fuente de energía (7).

En la presente investigación también fue posible aislar e identificar especies del género *Bacillus* en el agua mineromedicinal del balneario "Termas de Santagua de Chachimbiro", los resultados se expresan en la tabla 1.

Las especies de bacilos Gram positivos se han encontrado en una baja diversidad y en un número escaso. Se ha señalado que en los manantiales mesotermales existe un predominio de los bacilos Gram negativos y los cocos Gram positivos, y en este sentido, los resultados de este trabajo reflejan ese comportamiento (17).

El género *Bacillus* ha sido aislado en manantiales mineromedicinales de diversas partes del mundo y del Ecuador (8,18,26).



Las especies bacterianas del género *Bacillus*, provienen principalmente del suelo de donde pasan al agua, en el caso de las aguas mineromedicinales se ha observado que son más comunes en aguas hipertermales, aunque crecen también en aguas mesotermales (21).

En un menor número y proporción, también se aislaron e identificaron en el agua mineromedicinal del balneario de "Termas de Santagua de Chachimbiro", las especies bacterianas de *Burkholderia cepacia*, *Comamonas spp*, *Citrobacter freundii* y *Ralstonia pickettii* (Ver tabla 1).

El género *Citrobacter* incluye bacterias Gram negativas pertenecientes a la familia de las Enterobacteriaceae, de amplia distribución en ambientes acuáticos (19).

Cepas de las especies *Burkholderia cepacia*, *Citrobacter freundii*, *Comamonas spp* y *Ralstonia pickettii* se han aislados en aguas de manantiales mineromedicinales de diferentes partes del mundo, y son especies que poseen una variedad de enzimas que le permiten adaptarse a las condiciones que se encuentran en la mayoría de aguas mineromedicinales, lo cual las hace sean parte de la microbiota autóctona de estos ecosistemas, como se observa en el presente trabajo (18,21).

En lo que respecta a los perfiles de resistencia y multiresistencias a los antibióticos de las especies bacterianas identificadas, en la tabla 2 se resumen los resultados obtenidos.

En la investigación se observaron diferentes patrones de resistencia/sensibilidad dentro de las diferentes especies Gram negativas, aunque resalta la multiresistencia de las especies *Aeromonas caviae* y *Aeromonas hydrophila*, resistentes a 8 antibióticos, *Aeromonas schubertii*, *Comamonas spp* y *Pseudomonas aeruginosa*, resistentes a 5 antibióticos, así como la mayor resistencia por parte de las bacterias Gram negativas a los antibióticos amoxicilina, amoxicilina/ácido clavulánico, ampicilina y penicilina (Ver tabla 2).

En relación con las bacterias Gram positivas, de igual forma se observó diferentes patrones de resistencia/sensibilidad a los antibióticos ensayados, desatacando la multiresistencia a 3 antibióticos en las especies *Bacillus mycoides*, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus saprophyticus* (Ver tabla 2).

El desarrollo y la propagación de la resistencia a los antibióticos entre las bacterias se considera una amenaza universal para la salud humana, animal y ambiental. Numerosos estudios han demostrado la importancia del agua y la tierra en el ciclo de la resistencia a los antibióticos en la naturaleza, ya sea porque los mecanismos de resistencia a los antibióticos pueden originarse en bacterias ambientales o porque las bacterias comensales y patógenos humanos y animales pueden contaminar el medio ambiente y de esta manera diseminar los genes de resistencia (3,10).

Los perfiles de resistencia a los antibióticos indicados en la Tabla 2, señalan que las especies de *Aeromonas* presentaron los perfiles típicos de susceptibilidad a los antibióticos para este género (22), aunque los perfiles de resistencia variaron entre las especies, resultando las especies *Aeromonas caviae* y *Aeromonas hydrophila* resistentes a 8 antibióticos (Ver tabla 2).

La resistencia a diversos grupos de antibióticos es una de las características resaltante de las especies de *Aeromonas*. Se han descrito altas tasas de resistencia contra penicilinas y cefalosporinas de primera generación y están asociadas con la producción de betalactamasas codificadas cromosómicamente. También, los genes *cphA/imiS* metalo-beta-lactamasa y *tet*, han sido implicados en la resistencia a los carbapenemes y las tetraciclinas, resultados semejantes a los obtenidos en el presente trabajo (22).

Recientemente se ha señalado que las especies del género *Aeromonas* se encuentra en la interfaz de lo que se ha denominado "One Health", concepto que integra la salud ambiental, animal y humana bajo una misma premisa y representa una prueba sólida de este enfoque sanitario. Los miembros del género *Aeromonas* no solo son bacterias ambientales ubicuas, capaces de colonizar rápidamente y causar infecciones oportunistas en humanos y animales, sino que también son capaces de promover el intercambio de genes de resistencia a los antibióticos en los ambientes naturales, tales como los ecosistemas acuáticos (27).

Otro de los géneros con perfiles de resistencia significativos fue *Pseudomonas*, en especial la especie *Pseudomonas aeruginosa*, la cual observo el mayor perfil de resistencias a los antimicrobianos dentro de este género (Ver tabla 2).

La cepa de *Pseudomonas aeruginosa* aislada en el agua del balneario mineromedicinal "Termas de Santagua de Chachimbiro" solo resultó sensible a los antibióticos aztreonam, cefalotina, ceftazidime, ciprofloxacina, eritromicina, imipenem, tetraciclina, trimetoprim/sulfametoxazol y tobramicina. Por otra parte, la cepa de *Pseudomonas aeruginosa* fue resistente a 5 antibióticos (Ver tabla 2).

La presencia de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes y multiresistentes a una variedad de antibióticos, en diferentes tipos de ecosistemas acuáticos, ha sido indicado por otros investigadores (9,25).

Diversos autores han demostrado la presencia de cepas bacterianas resistentes y multiresistentes a los antibióticos en las aguas mineromedicinales y minerales naturales, destacando entre ellas los miembros del género *Pseudomonas* (8,9), lo que es de gran interés desde el punto de vista ecológico y evolutivo, dado a que se ha postulado que estos ecosistemas pudieran ser un reservorio de resistomas ambientales. De igual manera, su presencia tiene un interés sanitario, dado a que las aguas

Tabla 2. Perfiles de resistencia a los antibióticos de las especies bacterianas aisladas en el agua mineromedicinales del balneario de Chachimiro, ubicada en la Provincia de Imbabura Ecuador.

Especie de bacterias	AMX	AMC	AMP	ATM	CEF	CAZ	CIP	CEP	ERY	GEN	IPM	TET	SxT	OXA	PEN	TOB
Gram negativas																
<i>Aeromonas caviae</i>	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	S	S	R	R	R	S
<i>Aeromonas eucrenophila</i>	R	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S
<i>Aeromonas hydrophila</i>	R	R	R	S	R	S	S	S	S	R	S	S	R	R	R	S
<i>Aeromonas media</i>	R	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S
<i>Aeromonas salmonicida</i>	R	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S
<i>Aeromonas schubertii</i>	R	S	R	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R	R	S
<i>Burkholderia cepacia</i>	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	NSE	NSE	S
<i>Citrobacter freundii</i>	R	R	R	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	NSE	NSE	S
<i>Comamonas spp</i>	R	S	R	R	R	S	S	S	S	R	S	S	S	NSE	NSE	S
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	R	R	R	S	S	S	S	R	S	R	S	S	S	NSE	NSE	S
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	NSE	NSE	S
<i>Pseudomonas putida</i>	S	S	R	S	R	S	S	S	S	R	S	R	S	NSE	NSE	R
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	S	S	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	NSE	NSE	S
<i>Ralstonia pickettii</i>	S	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	NSE	NSE	S
Gram positivas																
<i>Bacillus mycoides</i>	NSE	NSE	NSE	NSE	NSE	NSE	S	NSE	R	S	NSE	NSE	NSE	R	R	S
<i>Bacillus spp</i>	NSE	NSE	NSE	NSE	NSE	NSE	S	NSE	S	S	NSE	NSE	NSE	S	R	S
<i>Bacillus subtilis</i>	NSE	NSE	NSE	NSE	NSE	NSE	S	NSE	R	S	NSE	NSE	NSE	S	R	S
<i>Staphylococcus aureus</i>	NSE	NSE	NSE	NSE	NSE	NSE	NSE	NSE	R	S	NSE	NSE	NSE	R	R	NSE
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	NSE	NSE	NSE	NSE	NSE	NSE	NSE	NSE	S	S	NSE	NSE	NSE	R	R	NSE
<i>Staphylococcus lugdenensis</i>	NSE	NSE	NSE	NSE	NSE	NSE	NSE	NSE	S	S	NSE	NSE	NSE	S	S	NSE
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	NSE	NSE	NSE	NSE	NSE	NSE	NSE	NSE	R	R	NSE	NSE	NSE	S	R	NSE
<i>Staphylococcus spp</i>	NSE	NSE	NSE	NSE	NSE	NSE	NSE	NSE	S	S	NSE	NSE	NSE	R	R	NSE
<i>Staphylococcus warneri</i>	NSE	NSE	NSE	NSE	NSE	NSE	NSE	NSE	S	S	NSE	NSE	NSE	S	S	NSE
<i>Staphylococcus xylosus</i>	NSE	NSE	NSE	NSE	NSE	NSE	NSE	NSE	S	S	NSE	NSE	NSE	S	S	NSE

Nota: AMX: amoxicilina 10 µg. AMC: amoxicilina/ácido clavulánico 30 µg. AMP: Ampicilina 30 µg. ATM: aztreonam 30 µg. CEF: cefalotina 30 µg. CAZ: ceftazidime 30 µg. CEP: cefepima 30 µg. CIP: ciprofloxacina 5 µg. ERY: eritromicina 15 µg. GEN: gentamicina 10 µg. IPM: imipenem 10 µg. OXA: Oxacilina 1 µg. PEN: Penicilina 10 U. TET: tetraciclina 30 µg. TOB: Tobramicina 10 µg. SxT: trimetoprim/sulfametoxazol 25 µg. NSE: No se ensayó. R: Resistente. S: Sensible.



mineromedicinales son utilizadas por personas enfermas o con su sistema inmunológico comprometidos pudiendo ello ser un factor de predisposición para infecciones resistente a los tratamientos de estas personas.

Entre los microorganismos Gram negativos, con amplia distribución en el ambiente, se encuentran las especies de *Pseudomonas*. Estas especies han demostrado poseer la capacidad de adaptarse rápidamente a condiciones desfavorables tales como altas concentraciones de sales, alta radiaciones UV, oligotrofías, valores extremos en el pH y la temperatura, además a la presión ejercida por la presencia de diversos tipos de microorganismos productores de sustancias antimicrobianas, adquiriendo en este último caso, determinantes de resistencia que permite inactivarlos, alterar el sitio blanco de acción de los antibióticos, modificar su pared celular o sobre expresar sistemas de eflujo (9,28). En especial y desde hace algunos años, el surgimiento de cepas resistentes de *Pseudomonas* a los β -lactámicos por producción de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y luego de carbapenemasas serino y metalo- β -lactamasas, MBL, tanto en aislamientos de origen humano, veterinario y ambiental, ha dado como resultado una alerta mundial acerca del grave problema que representa su difusión, así como la necesidad de la búsqueda de reservorios humanos, animales y ambientales de estas resistencias (28).

Los perfiles de resistencia/sensibilidad a los antibióticos también se les realizó a las especies de bacterias Gram positivas aisladas (Ver tabla 2)

Los perfiles realizados a las cepas de *Bacillus* identificadas, indican resistencias al antibiótico penicilina de todas las cepas analizadas y multiresistencia de la cepa de la especie *Bacillus mycoides* a los antibióticos eritromicina, oxacilina y penicilina (Ver tabla 2).

Todas las cepas de *Bacillus* analizadas resultaron sensibles a los antibióticos ciprofloxacina, gentamicina y tobramicina (Ver tabla 2).

Los resultados obtenidos en la presente investigación son similares con el estudio llevado a cabo por Samanta y colaboradores en el año 2012 (29), donde las cepas evaluadas fueron resistentes a kanamicina, ampicilina, eritromicina y metilicina.

Estudios han demostrado la presencia de diferentes tipos de cepas de *Bacillus*, resistentes y multiresistentes a los antibióticos en ecosistemas acuáticos de diferentes partes del mundo, incluidos Ecuador (5,29), con resultados similares a los obtenidos en el presente trabajo y alertan de la necesidad de realizar una vigilancia epidemiológica que incluya los diversos tipos de ecosistemas acuáticos, ya que el agua de ellos es utilizada por una gran parte de la población de diferentes maneras.

En referencia a las especies de *Staphylococcus* aisladas e identificadas de las muestras de agua mineromedicinales, las mismas mostraron patrones de resistencia/sensibilidad diferentes, aunque se observó una prevalencia de resistencia a los antibióticos oxacilina y penicilina. Las mayores sensibilidades se observaron con los antibióticos gentamicina y eritromicina (Ver tabla 2).

Es importante indicar que son muy escasos los trabajos donde se determinen los patrones de sensibilidad/resistencia de especies de *Staphylococcus* aisladas de aguas mineromedicinales, sin embargo, la relevancia epidemiológica de las resistencias de estas bacterias a un gran número de antibióticos, tanto en la parte clínica como veterinaria, hace necesario que se incluyan en los estudios microbiológicos de las aguas mineromedicinales, sobre todo entendiendo que muchas de estas aguas se utilizan para tratar distintos tipos de patologías de la piel, en donde se encuentran implicadas varias especies de *Staphylococcus*.

Por otra parte, se debe tener en cuenta al tratar de explicar la presencia de distintas especies de bacterias resistentes y multiresistentes a diversos tipos de antibióticos en el agua de los manantiales termales mineromedicinales, que en base a estudios realizados en los últimos años en diferentes tipos de ecosistemas acuáticos, se ha dejado al descubierto que en estos ambientes existe una diversidad de microorganismos con resistencias naturales a los antibióticos que han sobrevivido y se han adaptado a las condiciones extremas reinantes en esos ambientes, constituyendo un reservorio natural de bacterias y de genes asociados con la resistencia a los antibióticos denominados resistomas ambientales, los cuales han sido poco estudiados y que colocan el problema de la resistencia a los antibióticos en un contexto más amplio, en donde se debe tener en cuenta la parte ambiental, ecológica y evolutiva, además del sanitario (5,30).

Es decir, mucho antes de que surgiera la era de los antibióticos, las comunidades bacterianas naturales han interactuado con los microorganismos productores de antibióticos y desarrollado mecanismos de resistencia que le han permitido su adaptación y proliferación en distintos ambientes acuáticos y terrestres (30).

Los resultados obtenidos en la presente investigación pueden reflejar la existencia de diversos tipos de presiones selectivas en los ecosistemas investigados que puedan haber influido para el surgimiento de mecanismos de resistencia a los antibióticos, entre ellas la presencia de microorganismos productores de antimicrobianos, altas concentraciones de diversos tipos de metales y sales en las aguas mineromedicinales, así como a la presencia de especies de bacterias patógenas proveniente de fuentes externas productos del uso de estas aguas por un gran volumen de personas.

5. CONCLUSIONES

Se evidencia que en el agua mineromedicinal del balneario "Termas de Santagua de Chachimbiro". están presentes una gran variedad de especies de bacterias

Los resultados obtenidos en los perfiles de resistencia a los antibióticos de las distintas especies encontradas indican la presencia de especies resistentes y multirresistentes a una variedad de antimicrobianos, lo que evidencia un posible riesgo para que estas especies bacterianas intervengan en la diseminación de los genes de resistencias a los antibióticos en el ambiente y su posible papel en el establecimiento de resistomas ambientales en los ecosistemas acuáticos como los balnearios de aguas mineromedicinales.

Este trabajo señala la necesidad de estudiar y comprender la importancia de las aguas minerales naturales, como lo son las aguas mineromedicinales de uso público, como reservorios de la diversidad bacteriana y de resistomas ambientales.

Conflicto de intereses

Los autores dejan constancias que no existe ningún tipo de conflicto de intereses con la investigación realizada y los resultados expresados en el presente artículo.

Agradecimientos

A la Dirección de Investigación de la Universidad Central del Ecuador por el financiamiento otorgado a través del proyectos avanzados senior DI-2022-045 que han permitido el desarrollo de una línea de investigación a la cual pertenece la presente investigación, así como a la Universidad Nacional del Chimborazo, la Universidad UNIANDES y la Universidad de los Andes de Venezuela por la ayuda, colaboración y asesoramiento prestado.

6. REFERENCIAS

1. Armijo M & San Martín J. Curas balnearias y climáticas: talasoterapia y helioterapia. Editorial Complutense. Madrid. España. 1994.
2. Medina Ramírez G, Naranjo C, Escobar S, Araque J, Djabayan P, & Andueza F. Microbiota extremófila y resistomas ambientales de la fuente termal "Termas La Merced" Quito-Ecuador. FIGEMPA: Investigación Y Desarrollo. 2016; 2(2): 33-37.
3. Baquero F, Martínez J, & Cantón R. Antibiotics, and antibiotic resistance in water environments. Current Opinion in Biotechnology. 2008; 19 (3): 260-265.
4. Hanna N, Tamhankar AJ, & Lundborg CS. Antibiotic concentrations and antibiotic resistance in aquatic environments of the WHO Western Pacific and South-East Asia regions: a systematic review and probabilistic environmental hazard assessment. The Lancet Planetary Health. 2023; 7(1): e45-e54.
5. González Marco, Viteri Francisco, Villacís Luis, Escobar Sandra, Araujo Liliana, González Ana, Medina Gerado, Araque Judith, & Andueza Felix. Perfiles de susceptibilidad a los antibióticos en cepas del género Bacillus aisladas de ambientes acuáticos extremos del Ecuador. An. Real Acad. Farm. 2021; 87 (1): 21-28.
6. Gros M, Mas-Pla J, Sánchez-Melsió A, Čelić M, Castaño M, Rodríguez-Mozaz S, & Petrović M. Antibiotics, antibiotic resistance, and associated risk in natural springs from an agroecosystem environment. Science of The Total Environment. 2023; 857: 159202.
7. Andueza F. Diversidad Microbiana de las Aguas Mineromedicinales de los Balnearios de Jaraba. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid, España. 2007.
8. Gutiérrez MG, Andueza F, Araque J, Lugo A, & Chacón Z. Caracterización microbiológica y potencial biotecnológico de microorganismos aislados de las aguas termales de la Musuy, Municipio Rangel del Estado Mérida. Venezuela. Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología. 2018; 38 (1): 27-32.
9. Andueza F, Acuña J, Escobar J, González-Escudero M, Araque J, Escobar-Arrieta S, González-Romero AC, & Medina-Ramírez G. (2023). Pseudomonas species and their profiles of resistance to antibiotic in aquatic ecosystems of Ecuador. Revista de la Facultad de Farmacia. Vol. 65(1): 9-17.
10. World Health Organization (WHO). A health perspective on the role of the environment in One Health Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe. 2022.
11. Elnaiem A, Mohamed-Ahmed O, Zumla A, Mecskey J, Charron N, Abakar MF & Dar O. Global and regional governance of One Health and implications for global health security. The Lancet; 2023; 401(10377): 688-704.
12. Carrera Villacrés D & Guevara García P. Fuentes termales del Ecuador. Escuela Superior Politécnica del Ejército (ESPE). Quito. Ecuador. 2017. <http://repositorio.espe.edu.ec/xmlui/handle/21000/11739>.
13. Rice EW, Baird RB, & Eaton AD. Standard methods for the examination of water and wastewater. 23 Edition. American Public Health Association. American Water Works Association. Water Environment Federation. Washington. USA. 2017.
14. MacFaddin, J. Pruebas Bioquímica individuales. Pruebas bioquímicas para la identificación de bacterias de importancia clínica. 3a ed. Buenos Aires-Argentina. Médica Panamericana. 2003.
15. Bauer AW, Kirby MM, Sherris JC, & Truck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. Am. J. Clin. Pathol. 1966; 45(4): 493-496.
16. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing Clinical and Laboratory Standards Institute Wayne PA. 32 edition. USA 2022.
17. De La Rosa MC & Mosso MA. Diversidad microbiana de las aguas



- minerales termales. En: Panorama actual de las aguas minerales y minero-medicinales de España, pp. 153-158. Ed. A. López y J.L. Pinuaga. Instituto Tecnológico Geominero de España. Madrid. España. 2000.
18. Andueza Leal FD, Araque Rangel J, González Escudero M, Sacoto D, León Leal † A, Gutiérrez MG, Flores S, Escobar Arrieta S, & Medina Ramírez G. Biodiversidad bacteriana en aguas de balnearios mineromedicinales de Ecuador y Venezuela. FIGEMPA: Investigación Y Desarrollo. 2023; 15(1): 56–77.
 19. Nicoletti G, Corbella M, Jaber O, Marone P, Scevola D, & Faga A. Non-pathogenic microflora of a spring water with regenerative properties. Biomedical Reports. 2015; 3(6): 758-762.
 20. Figueira V, Vaz-Moreira I, Silva M. & Manaia CM. Diversity and antibiotic resistance of *Aeromonas* spp. in drinking and wastewater treatment plants. Water Res. 2011; 45: 5599-5611.
 21. De la Rosa MC, Andueza F, Sánchez Beltrán MC, Rodríguez Fernández MC, & Mosso Romeo MA. Microbiología de las aguas mineromedicinales de los Balnearios de Jaraba. Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia. 2004, 7 (extraordinario): 51-74.
 22. Janda JM & Abbott SL. The genus *Aeromonas*: taxonomy, pathogenicity, and infection. Clin Microbiol Rev. 2010; 23: 35–73.
 23. Götz F, Bannerman T, & Schleifer KH. The Genera *Staphylococcus* and *Micrococcus*. The Prokaryotes. 2006:5–75. doi: 10.1007/0-387-30744-3_1
 24. Kumar R, Kirti V, & Sharma RC. Thermophilic microbial diversity and physicochemical attributes of thermal springs in the Garhwal Himalaya. Environmental and Experimental Biology. 2020; 18: 143–152.
 25. Santana Ramos M, Rueda Furlan JP, Lage Gallo IF, Rodríguez dos Santos LD, Amabile de Campos T. & Savazzi Guedes SE. High Level of Resistance to Antimicrobials and Heavy Metals in Multidrug-Resistant *Pseudomonas* sp. Isolated from Water Sources. Current Microbiology. 2020; 77, 2694-2701.
 26. Arab M, Bakour S, Lalaoui R, Aissaoui N, Nas F, Hoceini A, Klouche-Khelil N. Diversity of aerobic bacilli analysis using molecular and culture-based approaches in debagh hot spring. Geomicrobiology Journal. 2019; 36(2): 137-147.
 27. Lamy B, Baron S, & Barraud O. *Aeromonas*: the multifaceted middleman in the One Health world. Current Opinion in Microbiology. 2022; 65: 24-32. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2021.09.012>
 28. Camiade M, Bodilis J, Chaffar N, Riah-Anglet W, Buquet J, Flores Ribeiro A, & Pawlak B. Antibiotic resistance patterns of *Pseudomonas* spp. isolated from faecal wastes in the environment and contaminated surface water. FEMS Microbiology Ecology. 2020; 96(2), 1-21.
 29. Samanta A, Bera P, Khatun M, Sinha C, Pal P, Lalee A, & Mandal A. An investigation on heavy metal tolerance and antibiotic resistance properties of bacterial strain *Bacillus* sp. isolated from municipal waste. Journal of Microbiology and Biotechnology Research. 2012; 2(1): 178-189.
 30. Letten AD, Hall AR, & Levine JM. Using ecological coexistence theory to understand antibiotic resistance and microbial competition. Nat. Ecol. Evol. 2021; 5: 431–441.

Si desea citar nuestro artículo:

Bacterias resistentes a los antibióticos en aguas mineromedicinales “Santagua Chachimero”, Ecuador

Félix Andueza, Judith Araque, Marco González, Francisco Viteri, Luis Villacis
Andrea Chávez, Ramiro Guerrón, Morella Guillen, Ana González-Romero,
Gerardo Medina, Evelin Alviarez
An Real Acad Farm (Internet).

An. Real Acad. Farm.Vol. 89. nº 4 (2023) · pp. 441-450

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2023.89.04.03>

Antibiotic resistant bacteria in mineral medicinal waters

“Santagua Chachimero”, Ecuador

Félix Andueza, Judith Araque et al.

An. Real Acad. Farm.Vol. 89. nº 4 (2023) · pp. 441-450

EVALUATION OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF KEFIR DRINK AGAINST *ESCHERICHIA COLI*, *SALMONELLA TYPHIMURIUM* AND *SHIGELLA FLEXNERI*

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DE LA BEBIDA DE KÉFIR CONTRA *ESCHERICHIA COLI*, *SALMONELLA TYPHIMURIUM* Y *SHIGELLA FLEXNERI*

Zaira Cecilia Gutiérrez Cortéz¹, Alonso Rubén Tescucano Alonso², Jorge Ángel Almeida Villegas^{3*}, Gabriel Martínez González^{2*}.

¹ Graduate of the University of Ixtlahuaca CUI-Bachelor in Q.F.B, b Professor-Researcher of the University of Ixtlahuaca CUI- Bachelor of Science in QFB-INIES,

^{2*} Professor-Researcher of the University of Ixtlahuaca CUI-Bachelor of Science in QFB-INIES. Ixtlahuaca Jiquipilco, San Pedro, 50740 Ixtlahuaca de Rayón, Mexico. Tel.: 712 283 9125 Extensión 1251.

^{3*} Professor of the University of Ixtlahuaca CUI-Bachelor of Medicine, Nutrition and Q.F.B,

corresponding author: gabriel.martinez@uicui.edu.mx/ angelalmeidavillegas@gmail.com

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la actividad antimicrobiana de la bebida de Kéfir contra *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium* y *Shigella flexneri*

Método: El kéfir utilizado en la investigación fue adquirido en Toluca, Estado de México. Se realizó una reactivación del kéfir con leche pasteurizada y se analizaron 3 carbohidratos (miel, azúcar y piloncillo) en diferentes concentraciones y tiempos, 80, 100, 120% y 24, 48 y 72 horas respectivamente. Los microorganismos cultivables aislados se caracterizaron por técnicas fenotípicas, bioquímicas y de espectroscopia de masas. El pH inicial y final se determinaron durante el tiempo de estudio. La actividad antimicrobiana se realizó extrayendo los metabolitos presentes en el fermento con el método de Kirby-Bauer, además se evaluó el fermento directo, para determinar si hubo inhibición con las cepas de *Escherichia coli* ATCC 11229, *Salmonella typhimurium* ATCC 14028 y *Shigella flexneri* ATCC 12022.

Resultados: Se observó que en los tres carbohidratos utilizados a una concentración de 120% y en un tiempo de 72 h, fue donde se obtuvo un pH menor (3,51 a 3,64) comparado con su concentración inicial (6,50 a 6,64). A partir de los metabolitos extraídos en los diferentes fermentos, no se obtuvo halo de inhibición con las cepas analizadas. Sin embargo, al usar fermentos directos, se observó que en los carbohidratos utilizados (azúcar, miel, piloncillo) existía la presencia de un halo de inhibición o el crecimiento de colonias distintas de las evaluadas. Los microorganismos cultivables aislados fueron: *Pichia kudriavzevii* (levadura); *Enterococcus* sp (coco grampositivo) y *Lactobacillus* sp (bacilo grampositivo).

Conclusiones: Los fermentos de kéfir hechos con diferentes carbohidratos, llegaron a presentar un grado de inhibición solo como un consorcio contra microorganismos Gram-negativos analizados.

ABSTRACT

Objective: Evaluate the antimicrobial activity of the Kefir drink against *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium* and *Shigella flexneri*

Method: The Kefir used in the investigation was acquired in Toluca, State of Mexico. We performed a reactivation of Kefir with pasteurized milk and analyzed 3 carbohydrates (honey, sugar and piloncillo) at different concentrations and times, 80, 100, 120% and 24, 48 and 72 hours respectively. Isolated cultivable microorganisms were characterized by phenotypic, biochemical and mass spectroscopy techniques. The initial and final pH were determined during the study time. The antimicrobial activity was carried out by extracting the metabolites present in the ferment with the Kirby-Bauer method, in addition the direct ferment was evaluated, to determine if there was inhibition with the *Escherichia coli* (ATCC 11229) strains, *Salmonella typhimurium* (ATCC 14028) and *Shigella flexneri* (ATCC 12022).

Results: It was observed that in the three carbohydrates used at a concentration of 120% and at a time of 72 h, a lower pH was obtained (3.51 to 3.64) compared to their initial concentration (6.50 to 6.64). From the metabolites extracted in the different ferments, no inhibition halo was obtained with the strains analyzed. However, when using direct ferments, it was observed that in the carbohydrates used (sugar, honey, piloncillo) there was the presence of an inhibiting halo or the growth of colonies other than those evaluated. The isolated cultivable microorganisms were: *Pichia kudriavzevii* (yeast); *Enterococcus* sp (gram-positive coconut) and *Lactobacillus* sp (gram-positive bacillus).

Conclusions: Kefir ferments made with different carbohydrates, came to present a degree of inhibition only as a consortium against Gram-negative microorganisms analyzed.

Palabras Clave:

Kéfir
fermentación
microbiota
infección
actividad antimicrobiana

Keywords:

Kefir
fermentation
microbiota
infection
antimicrobial activity



1. INTRODUCTION

Gastrointestinal diseases are one of the main public health problems, these diseases are caused by bacteria (mainly *Escherichia coli*, *Salmonella* and *Shigella*), parasites and viruses. Likewise, these types of infections are among the most frequent infectious diseases (1).

The trend in Mexico on salmonellosis in the period from 2000 to 2012 is upward with respect to notifications, of 107,289 and 183,043 cases, respectively. There is a maximum peak in 2019 with 185,290 cases and as of 2013 a downward trend is observed. On the other hand, it is estimated that *Shigella* causes approximately 600,000 deaths per year worldwide since its distribution is worldwide. In the year 2021, 1,992 cases were reported. Lastly, enteropathogenic *Escherichia coli* frequently causes epidemic outbreaks and has been associated with high mortality (10-40%).

In 2010, 121,455 deaths were reported from this pathotype (2)(3).

Kefir is a fermented milk product derived from the Turkish word keyif, which means "feel good". Other names by which kefir is known are: kefir, kefir, kefer, kiaphur, knapon, kepi or kippi. The origins of kefir are found in the mountains of the Caucasus, where in ancient times it was characterized by the breeding of goats that provided milk for consumption through milking, ensuring food when production was scarce. Kefir granules are made in the same region and are still made completely by hand. It has been widely used in Russia and Central Asian countries such as Kazakhstan and Kyrgyzstan for centuries, and is now gaining popularity in European countries, Japan and the United States for its nutritional and therapeutic benefits (4)(5).

Kefir is fermented milk produced from grains that comprise a specific and complex mixture of bacteria and yeasts that live in a symbiotic association (6). The grains have a jelly and translucent appearance, yellowish to brown, with irregular shapes and sizes ranging from millimetres to a few centimetre (7) kefir has been associated with a range of health benefits such as cholesterol metabolism and angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibition, antimicrobial activity (8). Probiotics stand out among fermented foods. According to the definition, probiotics are living microorganisms that provide health benefits to those who consume them (9).

The grains contain lactic acid bacteria (LAB) such as lactobacilli (in a composition of 65-80% depending on their preparation), lactococci, leuconostoc, streptococci, as well as some yeasts (*Candida* sp., *Kluyveromyces* sp., *Saccharomyces* sp., *Torulopsis* sp., *Zygosaccharomyces* sp.), sometimes acetic acid bacteria (*Acetobacter* sp.), casein, and complex sugars.(10)

Bifidobacterium sp., *Lactobacillus* sp. and probiotic yeast (*Saccharomyces boulardii*) may be used as adjunct cultures when blended with kefir grains or kéfir cultures (11). Traditional kefir contains *Saccharomyces cerevisiae*, *Pichia fermentans*, *Kazachastania unispora*, and *Kluyveromyces marxianus* and lactic in addition to many other smaller populations of yeast, the commercial variant only has *Saccharomyces cerevisiae* (12).

2. MATERIAL AND METHODS

2.1. Activation of Kefir grains

The grains of Kefir were acquired in Toluca, Mexico and for its activation was performed according to the modified methodology of Macuamule et al. (13), where commercial milk was pasteurized at 80°C for 15 min, with constant agitation and allowed to cool at room temperature, Once this was done, the kernels of Kefir were placed and incubated at 25 °C for 24 h, leaving the lid unsealed, as there is presence of gas. After the incubation time, the grains were sieved and placed again in double pasteurized milk, this process was repeated for 4 consecutive days (13).

After the days of activation of Kefir grains, from two base formulations according to Macuamule et al. (13) and Monar et al. (14), a formula was made for the preparation of the samples to be studied, which was established as 100% having the following formulation: 95 mL of pasteurized milk; 4.27 g of carbohydrate to analyze (sugar, honey or piloncillo) and 1.71g of the active grain of Kefir. Subsequently, calculations were made to obtain concentrations of 80% and 120%. Sugars were acquired in the municipality of Toluca, Mexico.

Three fermentation times (24h, 48h and 72h) were considered, for each formulation made (80, 100 and 120%), obtaining 27 combinations with the three carbohydrates to analyze. Once the samples were prepared, the pH was measured as the starting point and incubated at 35 °C ± 2°C for the established fermentation times.

2.2. Extraction of metabolites obtained by fermentation

After the fermentation time, two samples were taken; one to isolate the microorganisms present and the other to extract the metabolites present in the fermentation carried out.

To extract the metabolites present in the fermented samples, an aliquot was centrifuged at 14 000 rpm for 10 min and the supernatant was transferred to a new Falcon tube with the aid of a sterile syringe, then centrifuged again under the same conditions. The supernatant was collected and filtered with 0.22 µm syringe filters (GVS), deposited in sterile test tubes at 4°C (13).

Microorganisms used.

The following microorganisms were used: *Escherichia coli* (ATCC 11229), *Salmonella typhimurium* (ATCC 14028) and *Shigella flexneri* (ATCC 12022), belonging to the biotery of the University of Ixtlahuaca-CUI. The microorganisms were lyophilized and activated when reseeded in trypticase soy agar and incubated at $35^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ per 24h. Over time, its growth and purity were verified through a Gram stain. After confirming that they were Gram-negative bacilli, they were reseeded in various biochemical tubes (LIA, TSI, MIO, malonate broth, Simmons citrate, urea broth), to corroborate genus and species of each microorganism.

2.3. Evaluation of antimicrobial activity of metabolites extracted in fermentation (Kirby-Bauer)

Each test microorganism, resembled by cross stretch marks, in Trypticase Soy agar (TSA) (DIBICO), incubating at 37°C for 24 hours, from the individual planting colonies were taken, placed in a tube with sterile saline, matching turbidity with standard 0.5 Mc Farland (1.5×10^8 UFC/mL) tube. From each standardized inoculum, it was sown by closed stria with the help of a sterile swab in a box of Müller Hinton agar (DIBICO), then placed the discs grade AA with sterile tweezers distributed on each petri box, and placing 10 μL of the different metabolites extracted from the 27 combinations obtained. (15)

The antibiogram of each microorganism used in the research was also performed, with the following antibiotics: Ampicillin 10 μg (BD BBL); Chloramphenicol 30 μg (BD BBL); Ciprofloxacin 5 μg (BD BBL); Amoxicillin-clavulanic acid 20/10 μg (BD BBL) and Polymyxin 300 UI (BBL).

Each trial was performed in triplicate. The results of antibacterial activity were analyzed based on the statistical program SPSS, by means of an ANOVA test (Analysis of variance), comparison of Tukey means ($p < 0.05$).

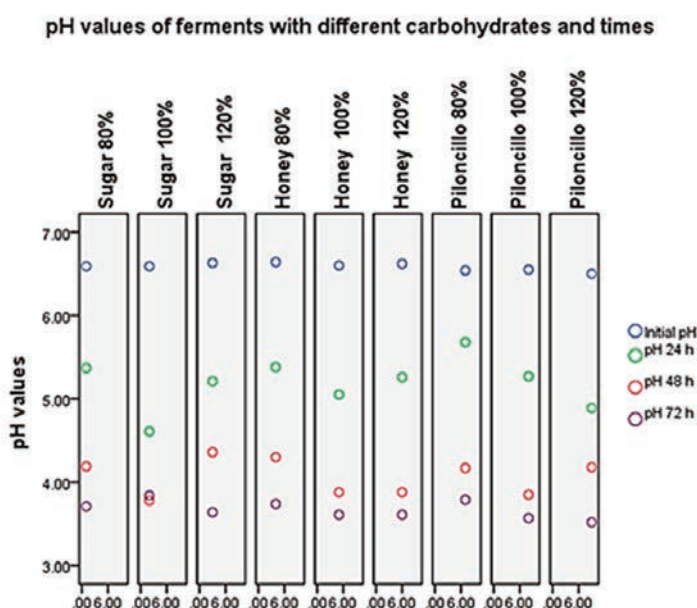
2.4. Evaluation of the antimicrobial activity of the Kefir ferment obtained

To evaluate the antimicrobial activity of Kefir ferment with the different carbohydrates evaluated, a suspension adjusted to 0.5 Mac Farland (1.5×10^8 CFU/mL) was used individually, considering the strains with a reseeding of 20h and a massive seeding was performed under aseptic conditions in Tryptecasein Soy agar (TSA) with the support of a sterile swab.

In each TSA box with the inoculated microorganism, three single streaks were deposited vertically, using the 80%, 100% and 120% ferments with each carbohydrate used at 48 and 72h times. The plates were incubated inverted at $35^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ and visualized every 24h for 3 days.

2.5. Isolation of the cultivable microorganisms present in the Kefir ferment in LBS agar

From the microbial growth observed in the single stria space of the results of the evaluation of the antimicrobial activity of the Kefir ferment obtained, a roast was taken and the colonies observed in LBS agar (Lactobacillus Selection Agar) a $35^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ per 24 h. After incubation time, 21 zones with inhibition halo were selected to perform a Gram stain and select strains with different morphology for identification and isolation. Gram staining was also performed directly from the ferments with the different carbohydrates evaluated.



3. RESULTS

The initial pH of the different preparations ranged from 6.50 to 6.64. The results of the ferments with the different carbohydrates were as follows: 1) regarding sugar, the lower pH was 3.64 at a concentration of 120% and 72 h; 2) according to honey, the lower pH was 3.61 at a concentration of 120% and 72 h; 3) regarding the piloncillo, the lowest pH was 3.52 at a concentration of 120% and 72 h (see Graph 1). It was observed that in the three carbohydrates used at a concentration of 120% and in a time of 72 h, was the situation where a lower pH was obtained, with a decrease of 45 %, compared to the initial concentration.

3.1. Evaluation of antimicrobial activity of metabolites extracted in fermentation (Kirby-Bauer)

From the metabolites extracted in the different ferments, no inhibition halo was obtained with the strains analyzed. However, inhibition halos could only be observed with the sensidisks used with antibiotics, which when compared with the CLSI tables could be observed the following: 1) With *Shigella flexneri* ATCC 12022, it was sensitive to ampicillin, chloramphenicol, ciprofloxacin, amoxicillin-clavulanic acid and resistant to polymyxin; 2) Regarding *Escherichia coli* ATCC 11229, it was sensitive to chloramphenicol, intermediate with: ampicillin, ciprofloxacin, amoxicillin-clavulanic acid and resistant to polymyxin; 3) With *Salmonella typhimurium* ATCC 14028, was sensitive to chloramphenicol, ciprofloxacin, amoxicillin-clavulanic acid and resistant to ampicillin and polymyxin.

3.2. Evaluation of the antimicrobial activity of the Kefir ferment obtained

From the results of the evaluation of antimicrobial activity, it was observed that, in all ferments with sugar carbohydrates, honey, piloncillo and with the presence of microorganisms of *Escherichia coli* ATCC 11229, *Salmonella typhimurium* ATCC 14028 and *Shigella flexneri* ATCC 12022, there was the presence of a halo of inhibition or in the growth of colonies within the stria that was performed with the ferment, as seen in Figure 1.

3.3. Isolation of the cultivable microorganisms present in the Kefir ferment in LBS agar

From the various inhibition halos observed in the boxes with the microorganisms and the sugar, honey and piloncillo ferments, a Gram stain was made, to see which morphology of microorganisms was observed and then could be isolated and identified. It was possible to determine the presence of three microorganisms, which were: a Gram positive bacillus, a Gram positive cocci and a yeast. The only ferment, where there was the presence of two microorganisms (a cocci and a yeast), was with the Piloncillo at a concentration of 120%/72h and with *Shigella flexneri* (ATCC 12022). Of the other isolates in the various ferments, only one microorganism was present and the pathogen was no longer observed (*Escherichia coli* ATCC 11229, *Salmonella typhimurium* ATCC 14028 or *Shigella flexneri* ATCC 12022).

Gram staining was also performed taking an aliquot of the direct ferments of the three carbohydrates without adding the pathogens to be evaluated, observed in the same way the presence of the three different morphologies observed previously and with greater quantity the Gram bacillus (+).

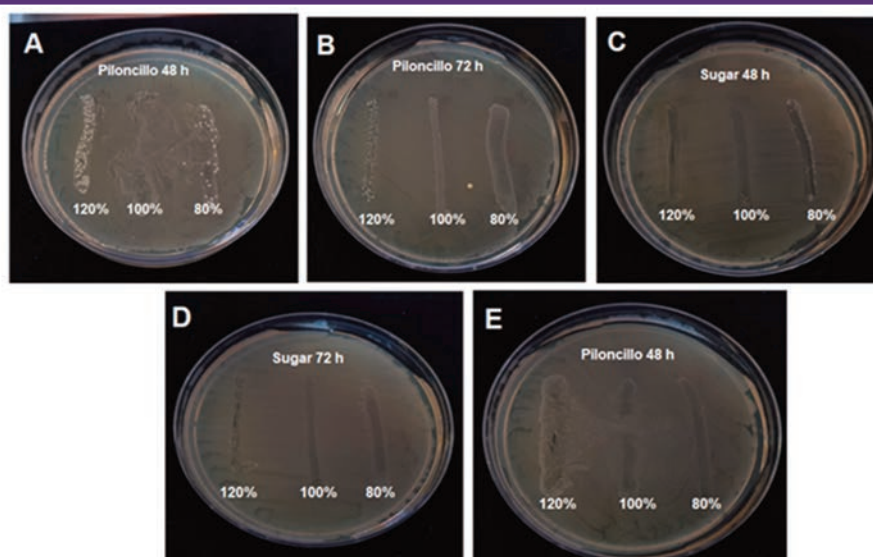


Figure 1. Results of the evaluation of the antimicrobial activity of Kefir ferment with piloncillo and sugar. In the A-E images, the presence of inhibiting halos is observed in the single stretch marks performed, in addition to the growth of colonies within the halo produced. Images A and B were evaluated against *Shigella flexneri* (ATCC 12022) and images C to E with *Escherichia coli* (ATCC 11229). Source: Own.



The three isolated microorganisms were sent to the MICRO-TEC laboratory for identification, using automated equipment (MicroScan autoSCAN-4) by Beckman Coulter and spectrometry with a MALDI TOF, giving the following results: *Pichia kudriavzevii* (yeast); *Enterococcus* sp (Gram positive cocci) and *Lactobacillus* sp (Gram positive bacillus).

4. DISCUSSION OF RESULTS

Fermented dairy products are ideal for delivering probiotic bacteria to the human intestine and providing the optimal environment for growth. Probiotics are described as "living microorganisms that provide a health benefit to the host when provided in sufficient doses" (16). Recently, consumer interest in fermented products containing probiotic microorganisms has increased, demonstrating the regulatory effects of kefir microorganisms on the gut microbiota and its accumulated antibacterial activity (17).

Kefir is a fermented dairy product derived from the Turkish word keyif, which means "feel good". Other names by which kefir is known are: kefir, kefir, kefer, kiaphur, knapon, kepi or kippi. The origins of kefir are found in the Caucasus mountains. Previous studies on kefir have reported antibacterial, immunological, antitumor, cholesterol-lowering and β -galactosidase activity. (4)

The kefir used in the research was acquired in Toluca, State of Mexico and was activated with double pasteurized milk, obtaining hard grains, irregular in shape, and yellowish-white, having a cauliflower type form, being the traditional form found in grains, in addition other forms of lamina type can be found, nucleus type structures and robust structures with little undulation. In an investigation conducted by Kalamaki and Angelidis (18), from 12 samples of Kefir grains from Greece, they most frequently observed the type of cauliflower (8 of 12 samples).

In the present research work, the carbohydrates used decreased the initial pH by up to 45%, after 72h with a concentration of 120%, this due to the presence of the microorganisms that make up the Kefir consortium. Within the isolated microorganisms, there is the presence of *Lactobacillus* sp and *Enterococcus* sp, which are part of the lactic acid bacteria (LAB) and the yeast *P. kudriavzevii* (19). Kefir grains are composed of a complex symbiotic microbial ecosystem of lactic acid bacteria (LAB), acetic acid bacteria, and yeast, embedded in an exopolysaccharide matrix known as kefiran, which consists of approximately equal proportions of D-glucose and D-galactose, which protects the grain microbiota from adverse environmental conditions and represents between 24 and 25% of the dry weight of the grain of kefir (20).

The pH reported by some authors for lactic acid bacteria ferments ranges between 3.8 and 4.5, which coincides with the values obtained with the microbial consortium. In our study, a value of 3.52 with greater acidity was obtained due to the effect of fermentation caused by *P. kudriavzevii*. Lactic acid bacteria are a kind of microorganisms that can ferment carbohydrates to produce lactic acid. Lactic acid bacteria can decompose macromolecular substances in food, including degradation of indigestible polysaccharides and transformation of undesirable flavor substances. This explains the decrease in pH due to the fermentation of the additional sugars used in milk cultures. And a pH lower than that reported in the literature. Bacteriocins and hydrogen peroxide produced by LAB could inhibit the growth of *E. coli* and other pathogens. Another mechanism of LAB is to enhance the systemic and mucosal immune response to improve the health of the body (21)(22).

On the other hand, lactic acid bacteria have been found to have another health benefit, as they are related to improving the pathophysiology of metabolic, neoplastic and infectious diseases, which includes inflammation, all this by releasing molecules charged with the activity of immunomodulation. In this regard, it is reported that the acidity produced in fermentation or by the same microbiota, could be influencing the immune response in inflammation by interfering with the nuclear factor pathway Kappa B, by releasing inflammatory mediators, That is, the pathway can be regulated by the biological effect of the secreted molecules or by the change of pH, consequently, modulating the expression of this transcription factor, generates an anti-inflammatory environment that is necessary to avoid the diseases already mentioned (20).

On the other hand, *Enterococcus* are classified as homo and heterofermentative bacteria, producing up to 85% lactic acid and the rest ethanol and other acid derivatives. For *Lactobacillus* they are mainly heterofermentative and have a different mechanism to ferment carbohydrates, since they can be heterolactic or homolactic, depending on the species. In the case of *Lactobacillus*, the Embden Meyerhof glycolytic pathway usually predominates. Both bacteria isolated in the kefir under study are responsible for the decrease in pH. As shown in Graph No. 1 On the other hand *Pichia kudriavzevii* is a yeast with fermentative characteristics that uses glucose to produce ethanol and also the ability to produce lactic acid under stress situations such as low pH, in addition to other substrates to reach to the same compound (23)(24)(25).

In the evaluation of the antimicrobial activity of the metabolites extracted in fermentation with the different carbohydrates analyzed, no inhibition halos were observed with the pathogenic microorganisms tested at a concentration of 1.5×10^8 CFU/mL, so, it is suggested that it could be that the extracted metabolites were not in sufficient quantity to act against pathogens



or as established by the work of González et al. (20) that considering that there are several kefir supernatants and these contain different inhibitory compounds, these compounds may interact with each other to improve or antagonize their antibacterial effects, being an example of this mechanism, inactivation of bacteriocins by organic acids or enzymatic degradation during fermentation.

However, when the antimicrobial activity was evaluated with the microorganisms present in the grain of kefir and with their metabolites present in the ferments, inhibition halos and growth of other colonies than the pathogenic microorganisms evaluated were observed. These different colonies when performing a Gram stain were: a bacillus Gram (+), a coconut Gram (+) and a yeast, also when sent to identify phenotypically these were: *Lactobacillus* sp, *Enterococcus* sp and *Pichia kudriavzevii*, respectively.

In reviewing the inhibition halos, only the presence of a single microorganism could be observed in most halos, for example with the Piloncillo ferment: 1) with a concentration of 120% and at 48h in the presence of *Salmonella typhimurium* (ATCC 14028), the presence of *Lactobacillus* sp; 2) with a concentration of 120% and at 48h in the presence of *Escherichia coli* ATCC 11229 could be observed the presence of *Lactobacillus* sp; 3) with a concentration of 120% and at 72h in the presence of *Shigella flexneri* ATCC 12022, the presence of *Pichia kudriavzevii* was observed; 4) with the concentration of 80% and 120% at 48h in the presence of *Shigella flexneri* ATCC 12022, the presence of *Enterococcus* sp.

The only ferment where the presence of *Pichia kudriavzevii* and *Enterococcus* sp was observed was with the Piloncillo at a concentration of 120%/72h and with *Shigella flexneri* ATCC 12022, establishing a synergistic effect. Sarkar (26) states that yeasts and lactobacilli are mutually dependent and grow in balanced proportions within kefir grains, and a symbiosis has been observed between yeasts, lactobacilli and streptococcus during kefir production.

The antibacterial activity of individual isolates of kefir has been extensively studied in vitro (20). Kakisu et al. (27) showed that *Lactobacillus plantarum* CIDCA 8311 exhibited potential inhibitory properties against species that cause Shigellosis disease (*Shigella flexneri* and *Shigella sonnei*) in Hep-2 cell lines. Santos et al. (28) evaluated the antibacterial activity of 58 strains of the family Lactobacillus isolated from kefir, and about 75% of the strains showed antibacterial activity against the enterohemorrhagic strain of *Escherichia coli* and *Yersinia enterocolitica*; among them the strains of *Lactobacillus acidophilus* CYC 10050 and CYC 10051 and *Lactobacillus kefirianofaciens* CYC 10058 inhibited *E. coli* CECT 4076, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella flexneri* and *Yersinia enterocolitica*.

The genus *Enterococcus* has been shown to produce bacteriocins, which have demonstrated antimicrobial activity against pathogenic microorganisms, such as: *E. coli* and *Salmonella* sp. On the other hand, *Pichia kudriavzevii* has been reported to produce inhibition halos of 8.56 and 9.50 mm for *E. coli* and *Salmonella* sp, demonstrating that it produces antimicrobial substances capable of counteracting these pathogens in vitro. (29)

The antibacterial activity of kefir can be due to a variety of factors, starting with proteolytic enzymes, organic acids, CO₂, bacteriocins, bioactive peptides, as well as competition for nutrients and the generation of antibacterial compounds during carbohydrate metabolism by lactic acid bacteria. In addition, decreased pH of kefir due to accumulation of organic acids leads to broad-spectrum inhibitory activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria (20).

It has also been seen that the genera present in the Kefir grain microbiota, how those found in research, are similar to the microbiota in the human, therefore, research has shown that they can generate and secrete precursors of certain chemical messengers, such as tyrosine, which is important in the formation of catecholamines; or tryptophan, serotonin precursor, even release neurotransmitters that add to the functioning of the immune system. Undoubtedly, in this context, more studies are needed to know in depth the interaction of these microorganisms with the individual, and their modulating effect on the immune system or other systems (30).

5. CONCLUSIONS

It was observed that in the three carbohydrates used at a concentration of 120% and at a time of 72 h, it was the situation where a lower pH was obtained (3.51 to 3.64), than their initial concentration (6.50 to 6.64). From the metabolites extracted in the different ferments, no inhibition halo was obtained with the strains analyzed. However, when using direct ferments, it was observed that in the carbohydrates used (sugar, honey, piloncillo) there was the presence of an inhibiting halo or the growth of colonies other than those evaluated. The isolated cultivable microorganisms were: *Pichia kudriavzevii* (yeast); *Enterococcus* sp (gram-positive coconut and *Lactobacillus* sp (gram-positive bacillus). It is considered that more experiments should be done to determine which mechanisms are attributed to inhibition.

Acknowledgment

The University of Ixtlahuaca CUI is thanked for the support provided and all the members of the Bachelor's Degree in Biological Pharmaceutical Chemistry who helped in the realization of the work

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

6. REFERENCIAS

- Hernández C, Aguilera M, Castro G. Situación de las enfermedades Gastrointestinal diseases, situation in gastrointestinales en México. *Enf. Inf. Microbiol* 2011; 31(4): 137-151.
- Alcocer J, Lopez H, Gallardo M, Svach A. Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de la Enfermedad Diarreica Aguda (EDA). [Internet] 2022. Disponible en: (https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/707392/45_M_anualEDAVmar-2022.pdf).
- Almeida J, García R, Rodríguez M, Porras Y, Surenovna M, Arroyo M. Effect of the hexanic extract of *Tagetes lucida* on the inhibition of the growth of enterobacteria *Shigella flexneri* and *Salmonella typhi*. *An Real Acad Farm* 2020; 86(2): 113-16.
- Arslan S. A review: chemical, microbiological and nutritional characteristics of kefir. *CyTA - J Food* 2015; 13(3): 340-45. doi.org/10.1080/19476337.2014.981588.
- De la Mano L, Kaimen A, López F, Moreno L, Alfageme C, Drolas C. Descripción y análisis de las técnicas de producción de Kéfir. *Rev Nutr* 2019: 309-49.
- Rosa D, Dias M, GrzeŚkowiak S, Conceição L, Peluzio M. Milk kefir: Nutritional, microbiological and health benefits. *Nutr Res Rev* 2017; 30(1): 82-96. doi:10.1017/S0954422416000275.
- Moretti A, Moure M, Quiñoy F, Esposito F. et al. Water kefir, a fermented beverage containing probiotic microorganisms: From ancient and artisanal manufacture to industrialized and regulated commercialization. *Future Foods* 2022; 5: 100123. doi.org/10.1016/j.fufo.2022.100123.
- Bourrie B, Willing B, Cotter P. The Microbiota and Health Promoting Characteristics of the Fermented Beverage Kefir. *Front Microbiol* 2016; 7:647. doi.org/10.3389/fmicb.2016.00647.
- Peluzio M, Dias M, Martinez J, Milagro F. Kefir and Intestinal Microbiota Modulation: Implications in Human Health. *Front Nutr* 2021; 8: 638740. doi.org/10.3389/fnut.2021.638740.
- Salazar E, Sánchez J, Giraldo L. Características y beneficios del kéfir como probiótico: Una revisión para el mejoramiento de la salud. *Microciencia* 2019; 8: 132-47.
- Prado M, Blandón L, Vandenbergh L, Rodrigues C, Castro G, Thomaz V, Soccol C. Milk kefir: composition, microbial cultures, biological activities, and related products. *Front Microbiol* 2015; 6: 1177. doi.org/10.3389/fmicb.2015.01177.
- Hulya D. Comparison of traditional and commercial kéfir microorganism compositions and inhibitory effects on certain pathogens. *Int J Food Prop* 2020; 23(1): 375-86. doi.org/10.1080/10942912.2020.1733599.
- Macuamule C, Wiid I, van Helden P, Tanner M. Witthuhn RC. Effect of milk fermentation by kefir grains and selected single strains of lactic acid bacteria on the survival of *Mycobacterium bovis* BCG. *Int J Food Microbiol* 2016; 217: 170-6. doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2015.10.024.
- Monar M, Dávalos I, Zapata S, Caviedes M, Ramírez-Cárdenas L. Caracterización química y microbiológica del kéfir de agua artesanal de origen ecuatoriano. *ACI Av En Cienc E Ing* 2014; 6(1): B60-6.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 2021 (31st Edition, Vol. 41).
- Kaur H, Kaur G, Ali S. Dairy-Based Probiotic-Fermented Functional Foods: An Update on Their Health-Promoting Properties. *Fermentation* 2022; 8(9): 425. doi.org/10.3390/fermentation8090425.
- Wang L, et al. Isolation, identification and screening of high-quality yeast strains for the production of milk beer. *Int J Dairy Technol* 2018;71 (4): 944-53.
- Kalamaki MS y Angelidis AS. Isolation and molecular identification of yeasts in Greek kefir. *International Journal of Dairy Technology* 2017; 70(2): 261-68.
- Chavez C, Serio A, Paparella A, et al. Impact of microbial cultures on proteolysis and release of bioactive peptides in fermented milk. *Food Microbiol* 2014; 42: 117-21 doi.org/10.1016/j.fm.2014.03.005.
- González BD, García I, Jiménez R, Álvarez VB. Invited review: Milk kefir microbiota-Direct and indirect antimicrobial effects. *J Dairy Sci* 2022; 105(5): 3703-15.
- Moonga H, Schoustra S, Linnemann A, et al. Towards valorisation of indigenous traditional fermented milk: mabisi as a model. *Curr Opin Food Sci* 2022; 46: 100835 doi.org/10.1016/j.cofs.2022.100835.
- Wang Y, Wu J, et al. Metabolism Characteristics of Lactic Acid Bacteria and the Expanding Applications in Food Industry. *Front Bioeng Biotechnol* 2021; 9: 612285 doi.org/10.3389/fbioe.2021.612285.
- Parra R. Review Lactic Acid Bacteria: Functional Role in the Foods. *Rev Bio Agro* 2010; 8(1): 93-105.
- Oberoi H, Babbar N, Sandhu S, Dhaliwal S, Kaur U, et al. Ethanol production from alkali-treated rice straw via simultaneous saccharification and fermentation using newly isolated thermotolerant *Pichia kudriavzevii* HOP-1. *J Ind Microbiol Biote* 2012; 39(4): 557-66 doi.org/10.1007/s10295-011-1060-2.
- Park H, Bae J, Ko H, Lee S, Sung B, Han J, Sohn J. Low-pH production of d-lactic acid using newly isolated acid tolerant yeast *Pichia kudriavzevii* NG7. *Biotechnol Bioeng* 2018 115 (9): 2232-42 doi: 10.1002/bit.26745.
- Sarkar S. "Biotechnological innovations in kefir production: A review" *Br Food J* 2008; 110(3): 283-95.



27. Kakisu E, Bolla P, Abraham AG, De Urza P, & De Antoni GL. Lactobacillus plantarum isolated from kefir: Protection of cultured Hep-2 cells against Shigella invasion. Int Dairy J 2013; 33(1): 22-6 doi.org/10.1016/j.idairyj.2013.06.004.
28. Santos A, San Mauro M, Sanchez A, Torres JM & Marquina D. The antimicrobial properties of different strains of Lactobacillus spp. isolated from kefir. Microbiol 2003; 26:434–37. doi.org/10.1078/072320203322497464.
29. Castillo PL, Betancur CA, Pardo E. Caracterización de microorganismos con potencial probiótico aislados de estiércol de terneros Brahman en Sucre, Colombia. Rev Investig Vet Perú 2018; 29(2): 438-48.
30. Chen Y, Xu J & Chen Y. Regulation of neurotransmitters by the gut microbiota and effects on cognition in neurological disorders. Nutrients 2021; 13(6): 2099.

Si desea citar nuestro artículo:

Evaluation of antimicrobial activity of Kefir drink against *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium* and *Shigella flexneri*

Zaira Cecilia Gutiérrez Cortés, Alonso Rubén Tescucano Alonso,
Jorge Ángel Almeida Villegas y Gabriel Martínez González.

An Real Acad Farm (Internet).

An. Real Acad. Farm.Vol. 89. nº 4 (2023) · pp. 451-458

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2023.89.04.04>

FIAT SECUNDUM ARTEM: BOTÁNICA, FOTOGRAFÍA EXPERIMENTAL Y ECOCRITICISMO VISUAL

FIAT SECUNDUM ARTEM: BOTANY, EXPERIMENTAL PHOTOGRAPHY AND VISUAL ECOCRITICISM

Gerardo Stübing

Departamento de Botánica y Geología de la Universidad de Valencia

Presidente de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana

Corresponding autor: gerardo.stubing@uv.es

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Discurso de ingreso como académico institucional de la RANF

RESUMEN

Se plantea el concepto de ecocrítica visual a través de la fotografía experimental tomando como referente formal las plantas, uno de los principales objetos de estudio de la Botánica. Para ello, se presentan una serie de trabajos artísticos que recurren al empleo híbrido de diversas técnicas propias de la fotografía experimental como son el argirotipo, la cianotipia y las transferencias con disolventes, entre otras. El objetivo es conseguir una sensibilización social y una cura de la ceguera para las plantas ("plant blindness") a través de la apreciación estética, desligada de un pragmatismo económico y egoísta propio del Antropoceno, abordando diversos aspectos ligados a la sostenibilidad como la emergencia climática, las energías limpias y la aplicación de tecnologías que comprometen la calidad medioambiental.

ABSTRACT

The concept of visual ecocriticism is proposed through experimental photography, taking plants as a formal reference, one of the main objects of study in Botany. To do this, a series of artistic works are presented that resort to the hybrid use of various techniques of experimental photography, such as the argyrotipe, cyanotype and solvent transfers, among others. The objective is to achieve social awareness through aesthetic appreciation, detached from economic and selfish pragmatism, typical of the Anthropocene of various aspects linked to sustainability such as climatic emergency, clean energy and the application of technologies that compromise environmental quality.

Palabras Clave:

Argirotipia
fotografía experimental,
Ecocrítica visual
Ceguera para las plantas
Botánica
Antropoceno
Emergencia climática

Keywords:

Argyrotipe
Experimental Photography
Visual Ecocriticism
Plant blindness
Botany
Anthropocene
Climate emergency

1. INTRODUCCIÓN

En este trabajo se hibridan arte y ciencia para desarrollar un proyecto de investigación y creación artística basado en referentes formales obtenidos a partir de los objetos de estudio de la Botánica, generando una serie de obras que competen fundamentalmente a la fotografía.

Además de los objetivos puramente artísticos, se pretende sensibilizar a la sociedad, a través del mensaje contemplativo de la armonía y belleza de las creaciones de la naturaleza, sobre su valor intrínseco y también sobre la necesidad de su conservación y respeto cara a un desarrollo sostenible que pasa por el mantenimiento de la biodiversidad y la reversión o al menos mitigación de la emergencia climática y otras amenazas medioambientales propias del Antropoceno (1).

Evolutivamente todos estamos filogenéticamente relacionados, y al igual que oculto a nuestros ojos compartimos aspectos bioquímicos y moleculares, también la morfología y el desarrollo comparten características comunes, lo que hace que nos veamos reflejados de alguna manera en cualquiera de las manifestaciones de la naturaleza, donde fractalidad y proporción áurea marcan la distribución espacial. Ello hace que en la creación artística se recurra con frecuencia a las plantas con fines puramente estético-ornamentales, simbólicos, rituales o devocionales.

Vivimos en el Antropoceno inmersos en la considerada como la sexta extinción masiva de especies o pérdida de biodiversidad, como consecuencia del impacto de la actividad humana sobre los ecosistemas y sus derivadas como el cambio climático ligado al calentamiento global.

2. BOTÁNICA FARMACÉUTICA

Es la base científica en la que se apoya este proyecto científico-artístico que recurre como referentes formales fundamentalmente a organismos encuadrables en el Reino *Plantae* del que se ocupa tradicionalmente la Botánica a través de diversas especialidades como taxonomía, etnobotánica y plantas medicinales, ecología vegetal, fisiología vegetal, biología molecular y gestión medioambiental entre otras.

La formación de carácter “renacentista”, que según mi opinión caracteriza al farmacéutico, hace que su ejercicio profesional este representado no solo en actividades relacionadas con el medicamento, sino también en otros campos como la investigación, docencia y gestión pública entre otros.

3. FOTOGRAFÍA EXPERIMENTAL Y POSTFOTOGRAFÍA

En relación con el concepto de Fotografía experimental o alternativa, consolidado por James en 2009 (2), se presenta un desarrollo experimental mediante la hibridación de diversas técnicas de los siglos XIX, XX y XXI, que abarcan a técnicas del dibujo (serigrafía, grabado, etc.), pintura y fotografía tanto analógica como digitales desarrolladas en (3). mi reciente tesis doctoral (Figura 1). Todo ello se hace partiendo de un conocimiento científico adquirido a lo largo de más de cuatro décadas de trabajo en la investigación botánica complementados con el conocimiento físico-químico y de tecnología farmacéutica que se aplican siguiendo el concepto de “*fiat secundum artem*” para desarrollar, innovar y perfeccionar los distintos procesos.



Figura 1: Cubierta y contracubierta de la tesis doctoral de Gerardo Stübing “Botanika (Natura naturata). Investigación y producción artística aplicadas a la fotografía experimental. Una aproximación desde el Ecocríticismo visual” defendida en la Universitat Politècnica de València

**Fiat secundum artem: Botany, Experimental Photography
and Visual Ecocriticism**

Gerardo Stübing

An. Real Acad. Farm. Vol. 89, nº 4 (2023) - pp. 459-469

El interés de esta aportación compete no solo a la representación descriptiva visual con fines científicos, sino que incluye una aportación artística que sitúa estas imágenes en una posición intermedia entre la fotografía convencional y la ilustración artística naturalista. Por otro lado, la impronta visual de estas técnicas, al ser poco utilizadas en la actualidad, aporta unos matices y diferencias texturales y compositivas muy atractivas y sorprendentes para el observador. Aportan la exactitud representativa de una imagen fotográfica eliminando la subjetividad representativa del ilustrador al tiempo que se mantiene una estética pictorialista. Además, en estas obras se percibe una factura manual y no repetible que sorprende ante la hoy tan extendida estandarización reproducible, como ya adelantó premonitoriamente Walter Benjamin (4) en su ensayo de 1936, tantas veces citado, "La obra de arte en la época de su reproductibilidad técnica", donde se ocupa de la "pérdida del aura" de las obras de arte como consecuencia de su reproducción técnica que implica pérdida de singularidad, originalidad y valor ritual.

Proceden mencionar a Elaine Scarry en 1999 (5) cuando apunta que la belleza inspira protección porque la percepción de la belleza requiere que el espectador reconozca la "vitalidad" de lo que se percibe. Cuando la belleza se pasa por alto inicialmente, pero luego se reconoce, resulta discordante.

La fotografía surge en el seno del arte contemporáneo del siglo XIX, pero evoluciona por los caminos del postmodernismo en el siglo XX. Sin embargo, a finales de este siglo con la aparición de Internet en 1983, surge una creciente globalización que afecta a todos los aspectos de la vida y que se concreta en el concepto de transmodernismo en el sentido propuesto por la filósofa Rosa María Rodríguez Magda en 1989 (6) que también afecta, en mi opinión, a la fotografía dando lugar a la denominada postfotografía.

Estamos inmersos en una maraña de imágenes desbordante, hasta tal punto que Joan Fontcuberta, referente ineludible de la fotografía contemporánea, ha propuesto en 2020 el término "*Homo photographicus*" (7), que plantea el hecho de generamos una cantidad ingente de imágenes cuyo contenido no somos capaces de valorar ni percibir en la mayor parte de los casos. Por otro lado, dichas imágenes tienen una impronta común, ligada al medio empleado para su obtención, lo que hace que exista una uniformidad estético-visual cada vez más estandarizada que contribuye a la indiferencia perceptiva.

4. ECOCRITICISMO VISUAL Y CEGUERA PARA LAS PLANTAS

En 1996, los biólogos WanderSee y Schlusser (8) describieron un fenómeno llamado "*plant blindness*" o ceguera para las plantas, que sienta algunas bases sobre la percepción y cognición

visual que hacen que a menudo las plantas de nuestro entorno nos pasen desapercibidas y no se valoren adecuadamente existiendo una insensibilidad frente a sus cualidades estéticas. Esta falta de reconocimiento y consideración conlleva su destrucción sin muchos miramientos, a pesar de las implicaciones, hoy ya bien conocidas y aceptadas, que esto tiene en relación con la insostenibilidad de nuestras actividades. Tal vez a través del arte (artistas e instituciones) se pueda paliar, al menos parcialmente, dicha ceguera permitiendo una concienciación medioambiental al respecto. En este sentido merece la pena destacar que en 2018 se publicó el primer estudio de biomasa global del planeta Tierra (9) donde se concluyó que las plantas constituyen aproximadamente el 80% de toda la vida en la tierra mientras que los humanos solo el 0,01 %.

Si artistas y científicos están haciendo que las plantas sean más visibles para el gran público, tal vez sea un buen camino para conseguir su protección y por ende la protección de los ecosistemas y al fin y al cabo un futuro para la humanidad. También es pertinente tener en cuenta el reciente artículo de Stroud & al. (10) de 2022, donde se lleva a cabo una excelente reflexión sobre la crisis que se está produciendo en la formación botánica y sus implicaciones en el poco aprecio que la sociedad tiene por las plantas.

El ecocrítica según Glotfelty y Fromm (11), se ha definido, en la interpretación más restrictiva de Wendell (12), como el estudio de la relación entre la literatura y el medioambiente, la ecología y el entorno físico. Es una corriente interdisciplinaria que se centra en la convergencia entre la expresión literaria y las problemáticas medioambientales, intentando aportar ideas que contribuyan a la resolución los problemas relacionados con el uso sostenible de los recursos de nuestro entorno. Bajo este concepto, de amplio espectro, se incluyen también otras designaciones como: "Estudios verdes", "Ecopoética" y "Crítica literaria ambiental", entre otros.

Partiendo de este concepto, desarrollo mi trabajo recurriendo a las artes visuales, estableciendo para este proceder la denominación de **Ecocrítica visual** (13). Mi intención es atraer a la sociedad a la belleza sorprendente e inherente de las creaciones de la naturaleza, a las que hace 4 siglos el filósofo Baruch Spinoza (1632-1677), en su obra "*Ethica*" (14) se refiere como "*Natura naturata*" concepto bajo el que incluye al conjunto de los seres creados por la fuerza de la naturaleza, la "*Natura naturans*". Por ello, mis obras buscan sensibilizar, a través de la contemplación de la armonía de la naturaleza, sobre su valor intrínseco y también sobre la necesidad de su conservación y respeto, de cara a no reducir en el tiempo nuestra supervivencia como especie.

Es cierto que hoy en día existe una conciencia social ligada al concepto de sostenibilidad. Sin embargo, en una gran parte de la sociedad, esta es puramente egoísta y pragmática ya que se basa

casi exclusivamente en las incomodidades y consecuencias económicas y de pérdida de bienestar y no, en un verdadero aprecio desinteresado por los ecosistemas y la biodiversidad. Este se justifica, entre otros fundamentos, en la tan esgrimida y no cumplida obligación ética y moral que debemos tener para garantizar que no vamos a privar irreversiblemente a las futuras generaciones de ningún recurso, ni creación de la naturaleza. Lamentablemente, en el momento en el que los problemas directos se resuelvan, al menos a corto plazo, el neoliberalismo volverá a plantear una explotación insostenible del medio que nos rodea.

5. SERIES REPRESENTATIVAS

5.1 Monsanto creations

El objetivo fundamental de esta serie es denunciar las actividades agresivas hacia los ecosistemas de Monsanto Company, multinacional estadounidense fundada en 1901, que en 2016 fue absorbida por la farmacéutica Bayer, dedicada a la agroquímica y a la biotecnología. A lo largo del siglo XX este gigante ha desarrollado algunos diabólicos avances en aras al bienestar de la humanidad, que en realidad representan un peligro para el hombre: glifosato, semillas transgénicas, agente naranja y hormonas para el ganado entre otros.

En las obras que adjuntamos a modo de ejemplo (Figuras 2 y 3.) se recurre a un fondo que reproduce textos relacionados con estas actividades peligrosas, encubiertos por la representación de

una planta que enmascara dicho texto, lo que dificulta advertir el peligro que esconden estos productos y que se promocionan como beneficiosos. Las obras se han realizado con cianotipias sobre cristal a partir de negativos analógicos.

5.2 Clean Energy

Las plantas representan un modelo a seguir a la hora de un desarrollo sostenible de nuestro planeta. Sin duda la causa principal de nuestros problemas actuales, tiene su origen, directa o indirectamente, en el cambio climático derivado de las emisiones que provoca el modelo de desarrollo que aún hoy sigue siendo dominante.

Conseguir energía como hacen las plantas es el único camino compatible con un futuro prometedor y equilibrado, y la fuente de energía que utilizan es la energía solar que captan mediante sus hojas y el proceso de la fotosíntesis para transformar dicha energía en azúcares (almidón) que sirven como reserva para la obtención de la energía necesaria para llevar a cabo sus funciones vitales.

Lamentablemente, en el momento en el que los problemas que afectan directamente a la sociedad se resuelvan, al menos en el corto plazo, el neoliberalismo volverá a plantear una explotación insostenible del medio que nos rodea. En este sentido resultan inquietantes las noticias publicadas recientemente por Tao et al., en la prestigiosa revista Science (15), sobre tecnologías que permiten secuestrar y reciclar el anhídrido carbónico para



Figura 2: Serie Monsanto creations, "*Plantago lagopus* (Roundup)", Stübing 2018. Cianotipia sobre gelatina transferida a cristal, transferencia sin disolvente con tórculo de impresión inkjet sobre papel Arches 88 y acrílico, 50x50 cm.



Figura 3: Serie Monsanto creations, "*Carpobrotus edulis* (Dioxina)", Stübing 2018. Cianotipia sobre gelatina transferida a cristal, transferencia sin disolvente con tórculo de impresión inkjet sobre papel Arches 88 y acrílico, 50x50 cm.

transformarlo en azúcares, imitando lo que ya hacen las plantas mediante la fotosíntesis desde hace millones de años. En principio parece una buena noticia, aunque puede ser la justificación de que la función de la cubierta vegetal, en lo que al cambio climático se refiere, puede ser reemplazada por la tecnología y en consecuencia su protección "no es tan necesaria" para nuestra supervivencia.

La serie pretende además destacar la exitosa estrategia de las hojas de las plantas para la captación y transformación de la energía solar, a través de la observación de su estructura, armonía, fractalidad y organización precisa.

Podríamos establecer un paralelismo análogo entre las plantas y sus comunidades y nuestra sociedad, en la que las hojas serían los paneles solares de nuestras viviendas sostenibles (tallos y ramas) agrupadas en ciudades o comunidades vegetales (bosques, matorrales, prados, etc.). Todo ello integrado en un ecosistema global que integraría las diferentes formas de vida.

Se han fotografiado (Figuras 4 y 5) hojas de plantas vivas con una vieja cámara analógica para uso científico Polaroid CU-5 y objetivos Tominon de 75 mm y 135 mm, adaptada para poder emplear placas de 4x5' (Fomapan 100) recortadas, ya que se ha dejado de fabricar película para este tipo de cámaras. Una vez reveladas se escanean para preparar contactos que se imprimen mediante argirotipia sobre papel japonés.

5.3 Climatic Change

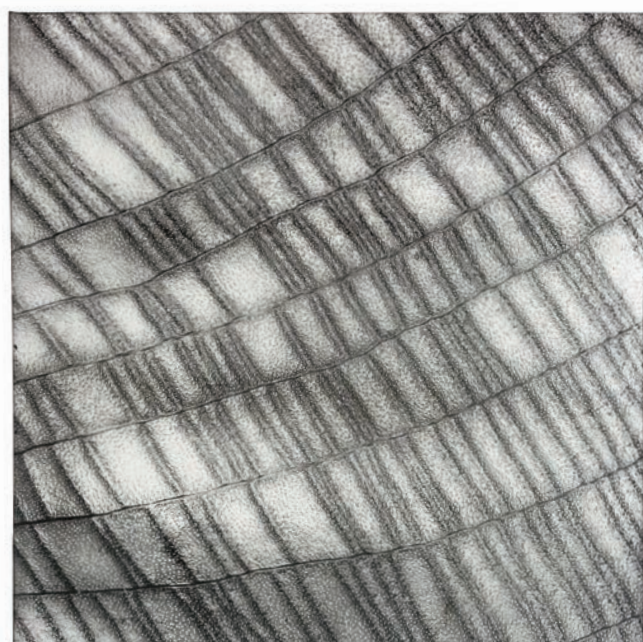
Este proyecto pretende una alegoría al cambio climático y una de sus principales consecuencias, la desertificación de amplios territorios y la pérdida de biodiversidad.

El proceso de degradación química (mordancage) al que se someten los negativos de partida generan una estética que recuerda al aspecto que presentan las plantas sometidas a prolongados periodos de estrés por falta de agua antes de morir.

Por otro lado, las tonalidades amarillentas y algo rojizas predominantes, consecuencia del tratamiento tanto físico como digital al que se someten los negativos y las impresiones, transmiten una sensación de calor sofocante acorde con estos procesos.

Asimismo, en aquellos casos en los que la composición de la imagen incluye el entorno, también en este se observa una estructura agrietada que recuerda a los suelos sometidos a sequías prolongadas.

En los ejemplos que adjuntamos (Figuras 6, 7, 8 y 9) se combinan los siguientes procesos: obtención de imágenes analógicas en blanco y negro, mordancage de los negativos, tratamiento digital para transformar las imágenes en color CMYK e impresión manual mediante transferencia de tóner con disolvente (canales CMY) y argirotipia (canal K).



Calathea zebrina

STÜBING-20



Justicia adhatoda

STÜBING-20

Figura 4: Serie Clean energy, "*Calathea zebrina*", Stübing 2020. Argirotipia sobre papel washi de 22 g montado sobre papel Canson Mix Media de 300 g. A partir de negativo Fomapan 100 obtenido con cámara Polaroid CU 5 y lente Tominon de 75 mm, 50x40 cm.

Figura 5: Serie Clean energy, "*Justicia adhatoda*", Stübing 2020. Argirotipia sobre papel washi de 22 g montado sobre papel Canson Mix Media de 300 g. A partir de negativo Fomapan 100 obtenido con cámara Polaroid CU 5 y lente Tominon de 75 mm, 50x40 cm.



Figura 6: Serie Climatic Change. "*Colpothrinax wrightii*", Stübing 2020. Argirotipia y transferencia de pigmentos sobre papel a partir de mordanzage de negativo Fomapan 100, 40x50 cm.

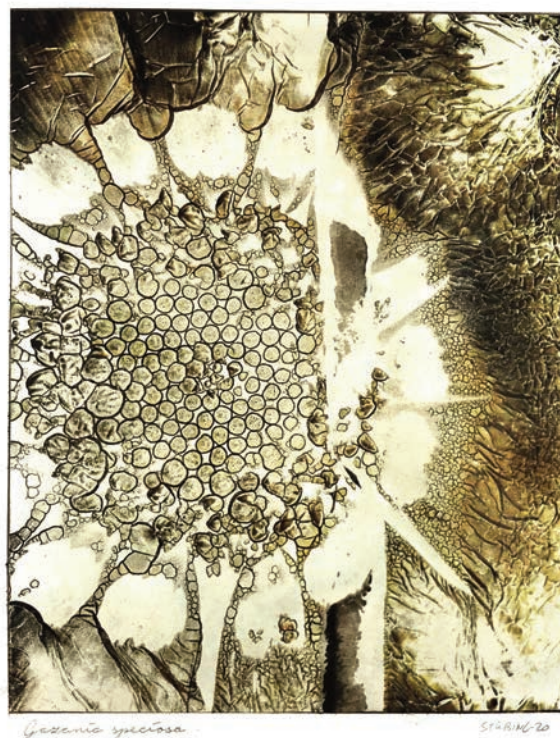


Figura 7: Serie Climatic Change. "*Gazania speciosa*", Stübing 2020. Argirotipia y transferencia de pigmentos sobre papel a partir de mordanzage de negativo Fomapan 100, 40x50 cm.



Figura 8: Serie Climatic Change. "*Morus alba*", Stübing 2020. Argirotipia y transferencia de pigmentos sobre papel a partir de mordanzage de negativo Fomapan 100, 40x50 cm.



Figura 9: Serie Climatic Change. "*Stipa pennata*", Stübing 2020. Argirotipia y transferencia de pigmentos sobre papel a partir de mordanzage de negativo Fomapan 100, 40x50 cm.

5.4 Serie Biodiversidad 2023_2050

El concepto de diversidad biológica o biodiversidad, se refiere al conjunto de especies, ecosistemas y recursos genéticos existentes en el planeta. Su conservación es fundamental, no solo para el funcionamiento sostenible de este, sino también como fuente de información científica para entender la evolución y como fuente de alimentos y medicamentos.

La sexta extinción masiva que nos afecta, se refleja en que cada día desaparecen, como consecuencia fundamentalmente de la actividad humana mal planificada (cambio climático, desarrollo no sostenible, explotación de recursos, urbanismo incontrolado, etc.) entre 100 y 300 especies de plantas, animales, hongos y microorganismos de tal manera que se estima que, salvo cambios globales en nuestra manera de entender la gestión de nuestro entorno, una parte considerable de las especies actualmente existentes se extinguirá a lo largo de los próximos 20 a 30 años.

La serie propone una participación activa de los visitantes, tipo "happening", consistente en una votación con papeletas (Figura 10) y urna por parte del público para seleccionar aquellas especies que deberían protegerse a juicio del espectador. Con ello pretendemos, siguiendo los objetivos del Ecocriticismo visual, estimular la percepción afectiva por los seres vivos más allá de una

valoración puramente material fundamentada en los beneficios e inconvenientes derivados de la pérdida de Biodiversidad, que es la que plantea la trasnochada concepción neoliberal y aún hoy dominante que está poniendo en peligro nuestra supervivencia.

Posiblemente, al menos 2 de las 12 especies (Figuras 11 y 12) presentadas en la sala y elegidas al azar entre centenares de especies que se muestran en el audiovisual que se proyecta en la sala (Figura 13), se extinguirán para el año 2050. En este caso se recurre a capturas digitales obtenidas mediante técnicas de fotografía de Fluorescencia Visible Inducida por Radiación Ultravioleta (FVIUV).

La experiencia se ha presentado en el entorno de diversas actividades divulgativas y científicas desarrolladas tanto en el Jardín Botánico de la Universidad de Valencia como en la Universidad de Gran Canaria entre otros.

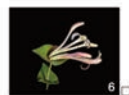
Actualmente se han obtenido más de 2000 papeletas cuyos resultados se están analizando mediante técnicas estadísticas de análisis multivariante para obtener conclusiones, que en parte ya se han presentado (Figura 14) como comunicaciones en varios congresos científicos internacionales (16 y 17).

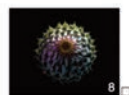
Tu eliges !

De las imágenes siguientes marca con una X qué dos plantas conservarías?











Biodiversidad 2023_2050

1) Fecha de nacimiento (día/mes/año)

2) Género: ☐ Masculino ☐ Femenino ☐ Otro

3) Nivel de estudios (que ha completado):

- ☐ Sin estudios.
- ☐ Primaria.
- ☐ Secundaria.
- ☐ Formación Profesional de grado medio.
- ☐ Diplomatura universitaria, Arquitectura Técnica, Ingeniería Técnica.
- ☐ Grado universitario, Licenciatura, Arquitectura, Ingeniería.
- ☐ Formación Profesional de grado superior.
- ☐ Máster oficial universitario, Especialidades Médicas o análogos.
- ☐ Doctorado.

4) Tipo de estudios:

- ☐ Educación (Magisterio, Educación Infantil, Pedagogía...).
- ☐ Artes y Humanidades (Historia, Lenguas, Imagen y Sonido...).
- ☐ Derecho y Ciencias Sociales (Administración, Psicología, Economía, Periodismo...).
- ☐ Ciencias (Biología, Química, Física, Matemáticas...) e Informática.
- ☐ Arquitectura, Construcción, Formación Técnica e Industrias (Mecánica, Metal, Electrónica, Diseño, Confección, Alimentación, etc., incluidas sus Ingenierías).
- ☐ Agricultura, Ganadería, Pesca y Veterinaria
- ☐ Salud y Servicios Sociales (Medicina, Enfermería, Farmacia, Trabajo Social...).
- ☐ Otros servicios (Turismo, Hostelería, Peluquería, Enseñanza Náutica, Militar).
- ☐ Otros estudios no considerados.

5) Situación laboral:

- ☐ Ocupado/a
- ☐ Parado/a
- ☐ Jubilado/a
- ☐ Otra situación

6) Situación legal (estado civil):

- ☐ Casado/a
- ☐ Divorciado/a
- ☐ Separado/a
- ☐ Soltero/a
- ☐ Viudo/a
- ☐ No sabe/No contesta

Figura 10: Serie Biodiversidad 2023_2050. Papeleta votación.



Figura 11: Serie Biodiversidad 2023_2050. "Gazania sp.", Stübing 2022. Giclée print a partir de archivo digital obtenido mediante fluorescencia visible inducida por radiación ultravioleta, 60x90 cm.



Figura 12: Serie Biodiversidad 2023_2050. "*Kleinia grantii*", Stübing 2022. Giclée print a partir de archivo digital obtenido mediante fluorescencia visible inducida por radiación ultravioleta, 60x90 cm.

6. CONCLUSIONES

El concepto de ecocrítica visual que propongo en este trabajo, permite enlazar e interrelacionar el arte con la ciencia para conseguir una influencia significativa en la sociedad que posibilite ahondar en la conciencia individual y colectiva hacia un desarrollo sostenible que garantice la conservación de nuestro planeta para las futuras generaciones.

Considero que la naturaleza es una fuente de inspiración artística inagotable, especialmente cuando se tiene un conocimiento profundo de los conceptos implicados. Muchas veces se realizan trabajos artísticos basados en tópicos populares sin que exista un trasfondo de conocimiento suficiente por parte del artista. En este sentido, veo muy interesante incrementar los lazos colaborativos artístico-científicos, bien por concurrir en la misma persona esta circunstancia, bien como consecuencia de un trabajo en equipo.

La ceguera para las plantas o "plant blindness" es una realidad constatable, que se refleja en la escasez de referentes botánicos que inspiran creaciones artísticas, en las que por lo general no sobrepasan la cincuentena de especies vegetales representadas.

Parte del problema, radica en que las campañas de protección del medio natural están de moda, pero no porque exista un aprecio real por el mismo, sino por las evidentes consecuencias

que el desarrollo insostenible característico del neoliberalismo dominante, tiene sobre nuestra calidad de vida. Además del cambio climático hay otros importantes efectos que son ignorados como la pérdida irreversible de recursos naturales y biodiversidad, perdiéndose para siempre recursos y posibles soluciones a los muchos problemas sanitarios y ambientales actuales y futuros.

Es vital que se aprecien, no solo los animales o los paisajes espectaculares utilizados como "salvapantallas", sino también, otras creaciones más "modestas" e invisibles como las plantas, los hongos o el fitoplancton microscópico, que representan la base de la vida. El aspecto lúdico-contemplativo de mi obra pretende mostrar la sorprendente belleza natural y despertar una concienciación social haciendo comprensible la lógica de la relación entre la función, la forma y el color, siendo estos dos últimos los que capta una obra artística visual. Sin duda el conocimiento y aprecio por la naturaleza son garantes de una conservación mucho más efectiva que la basada exclusivamente en intereses económicos y en las comodidades cotidianas.

Estas consideraciones han sido trasladadas a la práctica a través de las exposiciones "*Scriptum lucem*" y "Biodiversitat 2023_2050" (Figura 15) cuyo contenido completo se puede consultar en el catálogo recientemente publicado (18).

Biodiversidad 75 minutos



© Stübing 2023

Figura 13: Carátula del audiovisual "Biodiversidad 75 minutos".

Cluster analysis (UPGMA): binary matrix (0, 1) of selected plants in XI SEBiCoP con gress

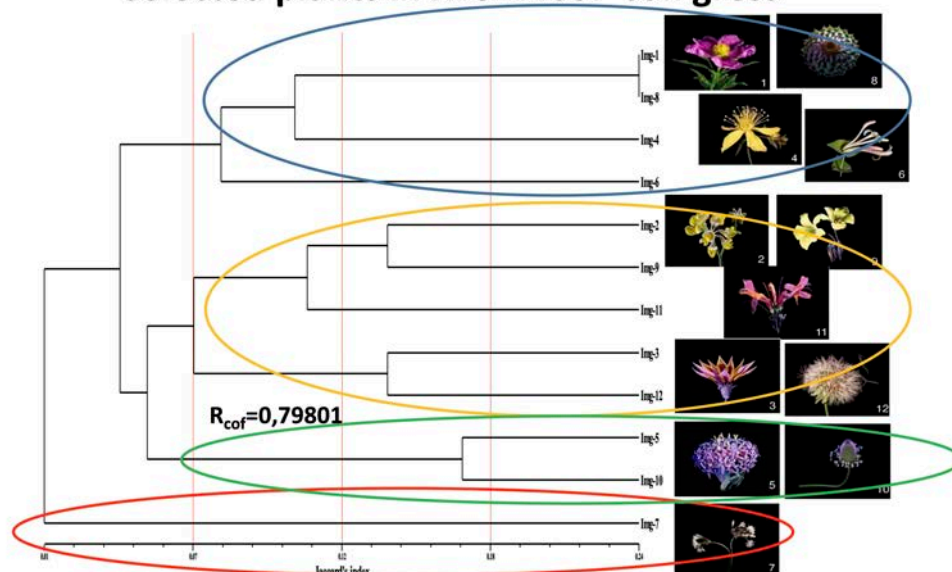


Figura 14: Análisis UPGMA cluster analysis con los resultados obtenidos en el XI Congreso de Biología de Conservación de Plantas (Las Palmas de Gran Canaria, 17 - 21, julio, 2023). La elipse roja destaca los grupos de especies menos preferidas, la naranja las intermedias y la verde destaca las especies más votadas.

Conclusion final:

"Científicos y artistas deberíamos esforzarnos más en el objetivo de conseguir que la sociedad se enamore de la naturaleza, posiblemente el único camino para garantizar nuestra supervivencia como especie".

Agradecimientos

Es para mi un gran honor y motivo de satisfacción mi incorporación a la Real Academia Nacional de Farmacia. Quiero agradecer a todos sus académicos y especialmente a su Presidente el Dr. Doadrio la calurosa acogida. Así mismo, también quiero destacar mi gratitud al Dr. Más Coma por su entrañable discurso de presentación. Dicho lo anterior quedo a total disposición de la Real Academia, para cualquier actividad en la que se me requiera.

*Fiat secundum artem: Botánica, Fotografía experimental
y Ecocrítica visual*

Gerardo Stübing



Figura 15: Carteles de las exposiciones "Scriptum lucem" y "Biodiversidad 2023_2050".

7. REFERENCIAS

1. Crutzen, P. J. & Stoermer, E. F. (2000). "The Anthropocene" en Global Change Newsletter 41, p. 17-18.
2. James, C. (2016). The book of alternative photographic processes. Boston (USA): Cengage Learning.
3. Stübing, G. (2023). Botànika (Natura naturata). Investigación y producción artística aplicadas a la fotografía experimental. Una aproximación desde el Ecocrítica visual [Tesis doctoral]. Universitat Politècnica de València. Disponible en: <https://doi.org/10.4995/Thesis/10251/191602> [Consulta: 10 de noviembre de 2023]
4. Benjamin, W. (1989). Walter Benjamin. La obra de arte en la época de su reproductibilidad técnica. Benjamin, Walter Discursos interrumpidos I. Buenos Aires: Taurus.
5. Scarry, E. (1999). On Beauty and Being Just. Princeton: Princeton University Press.
6. Rodríguez Magda, R.M. (1989). La sonrisa de Saturno. Hacia una teoría transmoderna. Barcelona: Anthopo.
7. Fontcuberta, J. (2020). La Furia de las imágenes: Notas sobre la postfotografía. Barcelona: Galaxia Guttenberg.
8. Wandersee, J. & Schlusser, E. (1999). "Preventing Plant Blindness" en The American Biology Teacher, 61, p. 82-86.
9. PNAS (2018). The biomass distribution on Earth. Disponible en: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1711842115> [Consulta: 15 de septiembre de 2022]
10. Stroud, S., Fennell, M., Mitchley, J., Lydon, S., Peacock, J., & Bacon, K. L. (2022). "The botanical education extinction and the fall of plant awareness". Ecology and Evolution, 12, e9019. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ece3.9019> [Consulta: 10 de septiembre de 2022]
11. Glotfelty, C. & Fromm, H. eds. (1996). The Ecocriticism Reader. Athens: University of Georgia Press.
12. Wendell, H. V. (1986). "Toward an Ecological Criticism: Contextual versus Unconditio Literary Theory" en College English 48.2, p. 116-31.
13. Stübing, G. (2022). "Fotografía experimental y Botànika: un ejercicio de ecocrítica visual". Conservación Vegetal, 26, p. 35-39. Disponible en: <https://www.conservacionvegetal.org/3d-flip-book/numero-26/> [Consulta: 10 de noviembre de 2023]
14. Wolfson, H.A. (1962) The Philosophy of Spinoza. Cambridge: Harvard University Press.
15. Tao, C. & al. (2021). "Cell-free chemoenzymatic starch synthesis from carbon dioxide" en Science 373, issue 6562, p.1523-1527.

Disponible en:

<<https://www.science.org/doi/10.1126/science.abh4049>>

[Consulta: 10 de noviembre de 2023]

16. Stübing, G. & Guara, M. (2023). Biodiversidad 2023-2050: análisis multivariante aplicado a un proyecto de ecocrítica visual. XI Congreso de Biología de Conservación de Plantas, Las Palmas de Gran Canaria, 17 - 21, julio.
17. Guara, M. & Stübing, G. (2023). Biodiversity 2030-2050: An art project to empower society in plant conservation. 4th Mediterranean Plant Conservation Week, Valencia (Spain), 23 - 27 october.
18. Stübing, G. (2023). Scriptum lucem. Jardín Botánico de la Universidad de Valencia. Disponible en:
<http://gerardostubing.com/wp-content/uploads/2023/10/Scriptum-Lucem_Biodiversidad.pdf>
[Consulta: 10 de noviembre de 2023]

Si desea citar nuestro artículo:

Fiat secundum artem: Botánica, Fotografía experimental y Ecocrítica visual

Gerardo Stübing

An. Real Acad. Farm. (Internet).

An. Real Acad. Farm. Vol. 89. nº 4 (2023) · pp. 459-469

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2023.89.04.05>

SITUACIONES DE RIESGO PARA LA INSEGURIDAD ALIMENTARIA COMO CONFLICTOS, DESASTRES Y PANDEMIAS

FOOD INSECURITY RISK SITUATIONS SUCH AS CONFLICT, DISASTERS AND PANDEMICS

Michel Kfoury Filho

Presidente emérito da Academia de Ciências Farmacêuticas do Brasil.

Académico extranjero de la Real Academia Nacional de Farmacia. España

correspondingauthor: michel.kfoury@emedes.com.br

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Discurso de ingreso como académico institucional de la RANF

RESUMEN

La desnutrición relacionada con una enfermedad es una realidad entre pacientes internados y un problema recurrente por la falta de diagnóstico y acciones para tratarla e incluso evitarla. La población global se ve constantemente sometida a situaciones de riesgo para la desnutrición estando presente el hambre en todos los continentes, en porcentajes diferentes y con mayor énfasis en los países de África, del sur asiático y de América Latina. Situaciones de riesgo para la inseguridad alimentaria como conflictos, desastres y la pandemia son frecuentes y empeoran todavía más la situación de gente ya sometida a crisis. La convivencia con el hambre genera una vulnerabilidad más grande a la desnutrición y al doble escollo de la mala nutrición y la coexistencia con la obesidad. Ambas situaciones, la falta o exceso de nutrientes, causan la susceptibilidad de enfermedades o complicaciones de comorbilidades preexistentes, lo cual aumenta el riesgo de internación, de infecciones, del tiempo de hospitalización, de los gastos en salud, de incapacidades y de mortalidad. Es de extrema importancia la creación de flujogramas para identificar, lo antes posible, a los pacientes en riesgo o con desnutrición para crear acciones de soporte nutricional y el seguimiento de dichos pacientes durante y tras la internación, dentro de los aspectos éticos para cada situación, a fin de aportar beneficios sin maleficencia, evitando complicaciones, reingresos, buscando costo-efectividad incremental en la atención de la población hospitalizada.

ABSTRACT

Disease-related malnutrition is a reality among hospitalized patients and a recurrent problem due to the lack of diagnosis and actions to treat and even avoid it. The global population is constantly exposed to situations of risk for malnutrition with hunger coexisting in all continents, in different percentages and with greater emphasis in the countries of Africa, South Asia and Latin America. Food insecurity risk situations such as conflict, disasters and pandemics are frequent and further worsen the condition of people already in crisis. Living with hunger promotes a greater vulnerability to malnutrition and the double burden of poor nutrition coexisting with obesity. Both situations, the lack or excess of nutrients, cause susceptibility to diseases or complications of pre-existing comorbidities, which increases the risk of hospitalization, infections, length of hospitalization, health costs, disabilities and mortality. It is extremely important to implement validated tools to identify, as soon as possible, patients at risk or with malnutrition to establish nutritional support actions and the follow-up of these patients during hospitalization and post-discharge, within the ethical aspects for each situation, in order to provide benefits without maleficence, avoiding complications, readmissions and with a good cost-effectiveness ratio in the care of the inpatient hospitalization.

Palabras Clave:

desnutrición
inseguridad alimentaria
cribado nutricional
desnutrición relacionada con
enfermedades
derechos humanos
sarcopenia

Keywords:

malnutrition
food insecurity
nutritional screening
disease-related malnutrition
human rights
sarcopenia



1. INTRODUCCIÓN

"With eight years remaining to end hunger, food insecurity and all forms of malnutrition, the world is moving in the wrong direction". Así comienza la última publicación de la serie El Estado del Mundo de la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación - *The State of Food Security and Nutrition in the World 2022*. El hambre golpea a cerca del 9% de la población y una de cada tres personas no tiene un acceso adecuado a la alimentación. Los países más comprometidos están en África, en el sur asiático y en América Latina (1). El órgano WFP (*World Food Program*) apoya a los gobiernos de África, Asia y América Latina en el desarrollo de soluciones sostenibles para llegar al hambre cero. El WFP cita seis impulsores principales del hambre en el mundo: conflictos, cambios climáticos, desastres, desigualdad, pérdida alimentaria y Covid-19 (2,3).

2. INSEGURIDAD ALIMENTARIA

Las áreas de conflicto incluyen a un 60% de las personas hambrientas del mundo, el principal factor en 8 de las 10 peores crisis de hambre (como en el caso de Yemen, Sudán del Sur, República Democrática del Congo y Siria, por ejemplo). En Brasil observamos recientemente la vulnerabilidad de los pueblos indígenas Yanomami, que viven en un área invadida por buscadores de oro y piedras (área de conflicto), sin visitas de los equipos de salud y sin acceso a alimentos y recursos naturales. Los datos apuntan una frecuencia de bajo peso en el 56,5% de los niños en 2021, y en 2022 la frecuencia de desnutrición en algunos polos-base era aún mayor, como Paapiu (81%), Aratha-u (78%), Surucucu (71,4%), entre otros (4).

La pandemia de Covid-19 amenaza inviabilizar el progreso realizado para alcanzar los objetivos nutricionales en salud. La desnutrición pasó del 8,0% al 9,3% de 2019 a 2020, y en 2021 alcanzó a un 9,8% de la población mundial. Hubo un aumento global de la inseguridad alimentaria en 2020, con niveles de casi un 60% en África, un 25,9% en Asia; América del Norte y Europa juntos sumaron un 8,8% y el mayor aumento en América Latina y Caribe pasó del 31,9% en 2019 al 40,9% en 2020. En Brasil 125,2 millones de personas convivían con algún grado de inseguridad alimentaria y 33 millones con un grado más grave en 2021/2022. Se observa una recuperación económica desigual entre los países y pérdidas de ingresos entre las poblaciones más afectadas por la pandemia (5).

Tras el Covid-19, se creía que el hambre empezaría a reducirse, pero lo que se vio en 2021 fue el mantenimiento del aumento, aunque más discreto. Luego vimos el inicio de la guerra en Ucrania, que también les trajo consecuencias a los objetivos de

la WFP, ya que involucra a dos de los mayores productores agrícolas y de cereales básicos del mundo. Juntas, Rusia y Ucrania representaban un 30% y un 20% de las exportaciones globales de trigo y maíz, respectivamente. Rusia también es líder mundial en la exportación de fertilizantes de nitrógeno, potasio y fósforo. La guerra interrumpió el abastecimiento aumentando los precios globales de fertilizantes, energía y granos (del 8,7% al 21% en el trigo y en menor extensión en los demás granos y oleaginosas), ocasionando el crecimiento de las desigualdades y agravando la inseguridad alimentaria de las poblaciones. También presenciamos eventos climáticos extremos con frecuencia e intensidad crecientes que causan grandes rupturas en el abastecimiento de alimentos, principalmente en países de bajos ingresos (6).

Sumados todos estos eventos, se comprueban las previsiones de que el mundo está lejos de acabar con el hambre, con la inseguridad alimentaria y consecuentemente con la desnutrición y todas las sus formas. La nutrición es el punto central de la agenda sobre el Desarrollo Sostenible, extendida por la OMS y UNICEF para 2030, que estima que el mundo tendrá 670 millones de personas desnutridas — un 8% de la población mundial. Los continentes más golpeados por el hambre en 2021 son: África con 278 millones de personas, Asia con 425 millones y América Latina y Caribe con 56,5 millones — 20,2%, 9,1% y 8,6% de la población, respectivamente. Proporcionalmente, África es la región de mayor prevalencia (2).

3. DESNUTRICIÓN

La desnutrición, debido a enfermedades, pobreza, hambre, guerra y catástrofes naturales alcanza a más de 1000 millones de personas mundialmente, a través de la limitación de la disponibilidad de alimentos periódicamente en varias partes del mundo. El hambre y la inanición son causas históricamente prevalentes de desnutrición y se mantienen hasta los días actuales, a pesar de las tentativas de reducir sus consecuencias lentamente con esfuerzos de décadas de progreso en la economía, tecnología y social. Los disturbios nutricionales y condiciones relacionadas abarcan la desnutrición y también la deficiencia de micronutrientes, obesidad, entre otros. Por otro lado, los mismos cambios económicos ocasionaron la coexistencia de la hiperalimentación y la hipoalimentación en las mismas regiones y países, reflejando discrepancias sociales y económicas, y cambios de estilo de vida obesogénicas. Así nos vemos hoy ante un doble peso de la mala nutrición, con una fuerte presencia de la desnutrición asociada a un importante aumento de la obesidad en la población de una misma zona. El paciente con obesidad o sobrepeso puede estar en riesgo de desnutrición a partir de algunos signos como la pérdida

involuntaria del 5% al 10% del peso usual en los últimos 6 meses, la pérdida de peso en los últimos 30 días $\geq$ un 5% del peso usual, alteraciones en los estándares de ingesta por más de 7 días 7-9.

La desnutrición se describe como un estado resultante de la falta o del exceso de ingestión de nutrientes, que provoca alteraciones en la composición corporal y en la masa celular corporal, perjudicando la función física y mental. El *guideline* de la ESPEN sobre definiciones y terminologías de la nutrición clínica propone un abordaje basado en la etiología, distinguiendo entre desnutrición relacionada con la enfermedad con o sin inflamación y desnutrición sin enfermedad. Cuando se la relaciona con enfermedad o lesión, consiste en una combinación de ingestión alimentaria o absorción reducida y variados grados de inflamación aguda o crónica, generando la alteración de la composición corporal y la reducción de la función biológica (10).

Las sociedades Europea, Americana, Latinoamericana y Asiática de nutrición parenteral propusieron una estructura común para el diagnóstico de desnutrición - *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM) - que se basa en cinco criterios: tres criterios fenotípicos (pérdida de peso no intencional, bajo IMC y reducción de la masa muscular) y 2 criterios etiológicos (reducción de la ingesta o absorción alimentaria y estatus inflamatorio de la enfermedad). El diagnóstico se hace a partir de la presencia de 1 criterio etiológico + 1 criterio fenotípico y la severidad se determina por la magnitud de los criterios fenotípicos. Hay varias combinaciones de criterios posibles que demuestran diferentes tasas de desnutrición y los modelos con la mejor performance en comparación con la ESG (Evaluación Subjetiva Global) para la población general, pacientes con sobrepeso y de más de 60 años son el GLIM 1 (porcentaje de pérdida de peso con aceptación alimentaria) y el GLIM 6 (porcentaje de la pérdida de peso con inflamación). De acuerdo con la etiología la clasificación de la desnutrición puede relacionarse con la *enfermedad con inflamación* (enfermedad crónica con inflamación [p.ej. cáncer, caquexia] o enfermedad aguda o trauma con inflamación severa), o relacionada con *enfermedad sin inflamación o inflamación mínima*, o incluso desnutrición *sin enfermedad* (relacionada con la inanición [hambre, escasez de alimentos] o con factores socioeconómicos o ambientales) (11,12).

4. DESNUTRICIÓN RELACIONADA CON ENFERMEDAD

Todos los esfuerzos para el diagnóstico de desnutrición se deben al hecho de que la desnutrición relacionada con enfermedad en pacientes hospitalizados es una condición altamente prevalente y preocupante ya que está asociada a consecuencias clínicas y económicas significativas, incluyendo el aumento del riesgo de complicaciones infecciosas y no infecciosas, permanencia prolongada

en el hospital y en unidad de terapia intensiva (UTI), readmisión hospitalaria más frecuente y aumento de la mortalidad. Se estima que uno de cada tres pacientes hospitalizados está desnutrido en la internación y una revisión sistemática de la prevalencia de desnutrición en los hospitales de América Latina reportó su presencia de un 40% a un 60% de los pacientes ya en la admisión, tanto entre pacientes quirúrgicos como clínicos y más evidente en ancianos y en pacientes críticos. En pacientes quirúrgicos la desnutrición es un factor predictor independiente de resultados desfavorables, con costos aumentados, pudiendo llegar a un 60% más que en pacientes bien nutridos, y a pesar de ser un factor de riesgo preoperatorio fácilmente modificable, es subestimada en hospitales de todo el mundo. La prevalencia de desnutrición aumenta con el tiempo de internación, iniciando con un 40% de los pacientes en la admisión, pasando a un 55% tras 7 días y llegando a un 64% a los 14 días de internación (13).

5. COSTOS DE LA DESNUTRICIÓN

El costo anual estimado en pacientes portadores de enfermedades relacionadas con la desnutrición en hospitales públicos de América Latina es de \$10.190 millones de dólares, en promedio. Y los costos en pacientes críticos son aún mayores, con un valor promedio por paciente 6,5 veces más alto que en pacientes de enfermería (\$5488,35 versus \$839,76). En pacientes oncológicos, la atención al estado nutricional debe ser todavía mayor ya que cuando están desnutridos, permanecen más tiempo hospitalizados que los bien nutridos, generando un impacto presupuestario significativo. Estudios que evalúan costos médicos asociados a enfermedades relacionadas con desnutrición estiman un gasto anual de \$9.500 – \$15.500 millones de dólares en EE.UU. y $>$ €31 mil millones de euros en Europa (14,15).

6. ACCIONES PARA LA DESNUTRICIÓN EN EL AMBIENTE HOSPITALARIO

Así, determinar un flujograma para el diagnóstico y acompañamiento de los pacientes hospitalizados es esencial. El cribado nutricional con evaluación del riesgo y del estado nutricional, además de reevaluaciones programadas, a fin de acompañar al paciente durante toda la internación es importante para adecuar la terapia nutricional para cada fase de la enfermedad aguda/crítica o su fase de recuperación. Los *guidelines* recomiendan el inicio precoz de nutrición enteral cuando haya indicación (pacientes incapaces de mantener ingestión oral voluntaria) para prevenir la acumulación de déficit energético. Además de esto, el uso de nutrición parenteral suplementaria mejora el balance



energético acumulativo y reduce la morbilidad infecciosa en pacientes críticos que no logran alcanzar las metas de energía y proteína solamente con nutrición enteral. En pacientes críticos, el hipermetabolismo seguido de alto catabolismo, asociado al tiempo de inadecuación nutricional, lleva la situación de desnutrición asociada a la pérdida de masa magra y de la funcionalidad física (16-18). Reducción de masa magra y de función muscular es la definición de sarcopenia, un indicador objetivo de reserva nutricional y metabólica mejor que los utilizados tradicionalmente como pérdida de peso y marcadores séricos, como la dosis de albúmina. Un metaanálisis evaluó sarcopenia en pacientes quirúrgicos y se concluyó que la reducción de la masa muscular corporal puede ser factor de riesgo para complicaciones posoperatorias de cirugías oncológicas gastrointestinales (19-21). La sarcopenia aumenta mucho los costos en salud, principalmente en cirugías de porte grande y cirugías vasculares. Su tratamiento — soporte nutricional asociado a ejercicios — puede reducir los costos en una era de aumento de los gastos en salud y una población en creciente envejecimiento, más susceptible a la sarcopenia. Además de la sarcopenia primaria, relacionada con el envejecimiento, observamos la obesidad sarcopénica, que es la coexistencia de adiposidad y de la función/masa muscular reducidas. La masa muscular reducida, sometida a infiltración de tejido adiposo causa reducción de la funcionalidad y puede ser clasificada en dos estadios: Estadio I: sin complicaciones atribuibles a las alteraciones de la composición corporal; Estadio II: presencia de complicación, que puede ser enfermedad metabólica, incapacidad por el exceso de masa gorda y/o reducción de la masa muscular, enfermedades cardiovasculares y respiratorias (22,23).

Para pacientes internados que están desnutridos o en riesgo nutricional, el soporte nutricional intrahospitalario es una manera económica de reducir el riesgo de nuevas internaciones, disminuir la frecuencia de infecciones hospitalarias y mejorar las tasas de supervivencia. Estudios demuestran el beneficio del suplemento nutricional oral en pacientes oncológicos sin costos adicionales. Otros autores demuestran costos menores en pacientes con intervención nutricional en comparación con el grupo control e inclusive con los costos para prevenir infección adquirida en el hospital y readmisión de US\$ 820 y US\$ 733, respectivamente, el costo incremental por día de vida ganado fue de — US\$ 1149 con 2,53 días adicionales. Estudios apuntan que pacientes desnutridos tienen un tiempo promedio de internación hospitalaria mayor (3,4 días) que los pacientes bien nutridos, con un costo de internación hospitalaria aumentado. Por lo tanto, el soporte nutricional intrahospitalario para pacientes desnutridos o con riesgo nutricional es una intervención de bajo costo con beneficios clínicos y económicos (15,24).

7. ASPECTOS ÉTICOS EN EL COMBATE A LA DESNUTRICIÓN HOSPITALARIA

Además de los beneficios evaluados en estudios clínicos y revisiones sistemáticas, las sociedades de nutrición parenteral y enteral se reunieron para firmar una declaración reconociendo el cuidado nutricional como derecho humano en 2022. Los principios fundamentales de la Declaración de Viena son políticas de salud para la atención nutricional en el combate a la desnutrición; educación e investigación en nutrición clínica; justicia y equidad en la atención y acceso nutricional; abordaje interdisciplinario y; el derecho de opinar del paciente en las acciones de cuidados nutricionales. Este documento está en concordancia con los aspectos éticos de la administración nutricional artificial, que tiene como base los Cuatro pilares éticos de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia. Algunos ejemplos de los aspectos éticos en nutrición artificial son las discusiones entre equipos interdisciplinarios y la familia sobre las intervenciones, como también la indicación de soporte nutricional o no en casos terminales evaluando ventajas/riesgo con relación al beneficio, el respeto a la voluntad del paciente con relación a sus preferencias/objetivos de calidad de vida, entre otros (25,26).

8. CONSIDERACIONES FINALES

En conclusión, las políticas en salud pública deben considerar el soporte nutricional como un abordaje holístico del paciente, cuyo objetivo es prevenir y tratar la desnutrición relacionada con la enfermedad y mejorar los resultados clínicos. Los pacientes hospitalizados con desnutrición o en riesgo nutricional que reciben soporte nutricional tienen reducción de infección hospitalaria, del tiempo de internación y de readmisión hospitalaria, aportando costo-efectividad incremental, además de ventajas en términos de resultados de salud. El abordaje debe ser amplio con atención al diagnóstico de desnutrición con análisis de riesgo, evaluación de las causas y gravedad de la desnutrición, implementación de soporte nutricional adecuado para cada paciente y fase de la enfermedad, inclusive con planificación para después de la hospitalización y reevaluaciones constantes con atención a los déficits calórico-proteicos y adecuación del soporte nutricional individualizado.

9. REFERENCIAS

1. Salles-Costa R, Ferreira AA, Mattos RA, Reichenheim ME, Pérez-Escamilla R, Bem-Lignani J, Segall-Corrêa AM. National Trends and Disparities in Severe Food Insecurity in Brazil between 2004 and 2018. *Curr Dev Nutr*. 2022 Mar 7;6(4):nzac034.



2. FAO, IFAD, UNICEF, WFP and WHO. 2021. The State of Food Security and Nutrition in the World 2021. Transforming food systems for food security, improved nutrition and affordable healthy diets for all. Rome, FAO 22/02/2022. <https://centrodeexcelencia.org.br/en/as-6-maiores-impulsionadores-da-fome-e-o-que-o-wfp-tem-feito/> (acessado em 23 de fevereiro de 2023).
3. WFP Centre of Excellence against Hunger Brazil. The 6 main drivers of hunger and what WFP has been doing.
4. Ministério da Saúde - Brasil. Relatório Missão Yanomami - Jan/2023. https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2023/fevereiro/arquivos/RelatorioYanomamive rsao_FINAL_07_02.pdf (acessado em 27 de fevereiro de 2023)
5. II Inquérito Nacional sobre Insegurança Alimentar no Contexto da Pandemia da COVID-19 no Brasil [livro eletrônico]: II VIGISAN : relatório final/Rede Brasileira de Pesquisa em Soberania e Segurança Alimentar - PENSSAN. -- São Paulo, SP : Fundação Friedrich Ebert : Rede PENSSAN, 2022. -- (Análise ; 1).
6. FAO, IFAD, UNICEF, WFP and WHO. 2022. The State of Food Security and Nutrition in the World 2022. Repurposing food and agricultural policies to make healthy diets more affordable. Rome, FAO.
7. Jensen GL, Cederholm T, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, de Baptista GA, Barazzoni R, Blaauw R, Coats AJS, Crivelli A, Evans DC, Gramlich L, Fuchs-Tarlovsky V, Keller H, Llido L, Malone A, Mogensen KM, Morley JE, Muscaritoli M, Nyulasi I, Pirlich M, Pispasert V, de van der Schueren M, Siltharm S, Singer P, Tappenden KA, Velasco N, Waitzberg DL, Yamwong P, Yu J, Compher C, Van Gossum A. GLIM Criteria for the Diagnosis of Malnutrition: A Consensus Report From the Global Clinical Nutrition Community. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2019 Jan;43(1):32-40.
8. Barazzoni R, Gortan Cappellari G. Double burden of malnutrition in persons with obesity. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020 Sep;21(3):307-313.
9. United Nations Children's Fund (UNICEF), World Health Organization, International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank. Levels and trends in child malnutrition: key findings of the 2021 edition of the joint child malnutrition estimates. New York: United Nations Children's Fund; 2021.
10. Meza-Valderrama D, Marco E, Dávalos-Yerovi V, Muns MD, Tejedo-Sánchez M, Duarte E, Sánchez- Rodríguez D. Sarcopenia, Malnutrition, and Cachexia: Adapting Definitions and Terminology of Nutritional Disorders in Older People with Cancer. *Nutrients.* 2021 Feb 26;13(3):761.
11. Henrique JR, Pereira RG, Ferreira RS, Keller H, de Van der Schueren M, Gonzalez MC, Meira W Jr, Correia MITD. Pilot study GLIM criteria for categorization of a malnutrition diagnosis of patients undergoing elective gastrointestinal operations: A pilot study of applicability and validation. *Nutrition.* 2020 Nov-Dec;79-80:110961.
12. Cederholm T, Jensen GL. To create a consensus on malnutrition diagnostic criteria: A report from the Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) meeting at the ESPEN Congress 2016. *Clin Nutr.* 2017 Feb;36(1):7-10.
13. Correia MITD, Perman MI, Waitzberg DL. Hospital malnutrition in Latin America: A systematic review. *Clin Nutr.* 2017 Aug;36(4):958-967 (Williams DGA, Molinger J, Wischmeyer PE. The malnourished surgery patient: a silent epidemic in perioperative outcomes? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2019 Jun;32(3):405-41.
14. Correia MITD, Perman MI, Pradelli L, Omarasaleh AJ, Waitzberg DL. Economic burden of hospital malnutrition and the cost-benefit of supplemental parenteral nutrition in critically ill patients in Latin America. *J Med Econ.* 2018 Nov;21(11):1047-1056. doi: 10.1080/13696998.2018.1500371.
15. Schuetz P, Sulo S, Walzer S, Krenberger S and Brunton C. Nutritional support during the hospital stay is cost- effective for preventing adverse outcomes in patients with cancer. *Front. Oncol.* 2022; 12:916073.
16. Pradelli L, Graf S, Pichard C, Berger MM. Supplemental parenteral nutrition in intensive care patients: A cost saving strategy. *Clin Nutr.* 2018 Apr; 37(2):573-579.
17. Moisey, L.L., Merriweather, J.L. & Drover, J.W. The role of nutrition rehabilitation in the recovery of survivors of critical illness: underrecognized and underappreciated. *Crit Care.* 2022 Sep 8;26(1):270.
18. Vallejo KP, Martínez CM, Matos Adames AA, Fuchs-Tarlovsky V, Nogales GCC, Paz RER, Perman MI, Correia MITD, Waitzberg DL. Current clinical nutrition practices in critically ill patients in Latin America: a multinational observational study. *Crit Care.* 2017 Aug 25;21(1):227.
19. Simonsen C, de Heer P, Bjerre ED, Suetta C, Hojman P, Pedersen BK, Svendsen LB, Christensen JF. Sarcopenia and Postoperative Complication Risk in Gastrointestinal Surgical Oncology: A Meta-analysis. *Ann Surg.* 2018 Jul;268(1):58-69.
20. Vanhorebeek I, Latronico N, Van den Berghe G. ICU-acquired weakness. *Intensive Care Med.* 2020 Apr;46(4):637-653.
21. Williams DGA, Molinger J, Wischmeyer PE. The malnourished surgery patient: a silent epidemic in perioperative outcomes? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2019 Jun; 32(3):405-411.
22. Chianca V, Albano D, Messina C, Gitto S, Ruffo G, Guarino S, Del Grande F, Sconfienza LM. Sarcopenia: imaging assessment and clinical application. *Abdom Radiol (NY).* 2022 Sep; 47(9):3205-3216.
23. Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, Cederholm T, Ballesteros-Pomar



- MD, Batsis JA, Bauer JM, Boirie Y, Cruz-Jentoft AJ, Dicker D, Frara S, Frühbeck G, Genton L, Gepner Y, Giustina A, Gonzalez MC, Han HS, Heymsfield SB, Higashiguchi T, Laviano A, Lenzi A, Nyulasi I, Parrinello E, Poggiogalle E, Prado CM, Salvador J, Rolland Y, Santini F, Serlie MJ, Shi H, Sieber CC, Siervo M, Vettor R, Villareal DT, Volkert D, Yu J, Zamboni M, Barazzoni R. Definition and Diagnostic Criteria for Sarcopenic Obesity: ESPEN and EASO Consensus Statement. *Obes Facts*. 2022; 15(3):321-335.
24. Schuetz P, Sulo S, Walzer S, Vollmer L, Brunton C, Kaegi-Braun N, Stanga Z, Mueller B, Gomes F. Cost savings associated with nutritional support in medical inpatients: an economic model based on data from a systematic review of randomised trials. *BMJ Open*. 2021 Jul 9; 11(7):e046402.
25. Cárdenas D, Toulson Davisson Correia MI, Hardy G, Ochoa JB, Barrocas A, Hankard R, Hannequart I, Schneider S, Bermúdez C, Papapietro K, Pounds T, Cuerda C, Ungpinitpong W, du Toit AL, Barazzoni R. Nutritional care is a human right: Translating principles to clinical practice. *Clin Nutr*. 2022 Jul; 41(7):1613-1618.
26. Schwartz DB, Barrocas A, Annetta MG, Stratton K, McGinnis C, Hardy G, Wong T, Arenas D, Turon-Findley MP, Kliger RG, Corkins KG, Mirtallo J, Amagai T, Guenter P; ASPEN International Clinical Ethics Position Paper Update Workgroup. Ethical Aspects of Artificially Administered Nutrition and Hydration: An ASPEN Position Paper. *Nutr Clin Pract*. 2021 Apr; 36(2):254-267.

Si desea citar nuestro artículo:

Desnutrición relacionada con enfermedad: de la inseguridad alimentaria a la hospitalización

Michel Kfoury Filho

An Real Acad Farm (Internet).

An. Real Acad. Farm. Vol. 89. nº 4 (2023) · pp. 471-476

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2023.89.04.6>

MEDICAMENTOS: BREVE HISTORIA Y SU EVOLUCIÓN EL MERCADO GLOBAL

DRUGS: BRIEF HISTORY AND EVOLUTION THE GLOBAL MARKET

Blas Vázquez Fleytas

Presidente de la Academia de Ciencias Farmacéuticas del Paraguay

Académico extrajeno de la Real Academia Nacional de Farmacia. España

corresponding author: vazquezb@italquimica.com.py

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Discurso de ingreso como académico institucional de la RANF

RESUMEN

"El principal protagonista de la Farmacia es el Medicamento; sin este no existiría aquello y, su compañera la medicina, quedaría muy mal parada, pues habría perdido su principal fin."

La Historia del Medicamento tiene su origen ya en la vida y civilizaciones primitivas hasta la actualidad fantástica hoy en la Biotecnología Farmacéutica, en el escenario de las vacunas contra el Covid-19 que han salvado millones de vidas.

Las plantas medicinales aún hoy son de uso común en la mayoría de los países de Latinoamérica.

"Las Farmacopeas son un conjunto de normas sobre principios activos, productos farmacéuticos auxiliares, productos medicamentos o terminados, y métodos recomendados a fin de constatar si éstos las cumplen y que han sido publicados y reconocidos por la autoridad sanitaria competente." Estas normas regulan el circuito de los medicamentos en los distintos países.

El acceso a los medicamentos es un factor esencial para el uso adecuado de los mismos. Según la Organización Mundial de la Salud, la tercera parte de la población mundial no tiene acceso a medicamentos esenciales para la salud (más de 2,5 mil millones de seres humanos).

Las compañías farmacéuticas de investigación dedicaron un total de 198.000 millones de USD en I+D en el año 2020 (último año con datos oficiales).

Esto significa una inversión muy superior a otros sectores de Alta Tecnología. Así es 8,1 veces mayor que lo dedicado a la Industria Aeroespacial y de Defensa, 7,2 veces superior a la Industria Química y 1,2 veces que las de las compañías de Software y Servicios Informáticos.

Para el año 2026 se estima se alcance un monto de 254 mil millones de USD.

La Federación Europea de la Industria Farmacéutica (EFPIA) estima en 8.000 el número de medicamentos en ensayos clínicos (10% para enfermedades raras).

ABSTRACT

The main protagonist of Pharmacy is Medicine; Without it, there would be no such thing, and its companion, medicine, would be in a very bad light, for it would have lost its main purpose."

The History of Medicines has its origins in primitive life and civilizations until the present fantastic today in Pharmaceutical Biotechnology, in the scenario of vaccines against Covid-19 that have saved millions of lives. Medicinal plants are still in common use today in most Latin American countries.

"The Pharmacopoeias are a set of standards on active ingredients, ancillary pharmaceutical products, medicinal or finished products, and recommended methods in order to verify whether they comply with them and that have been published and recognized by the competent health authority." These rules govern the circuit of medicines in the various countries.

Access to medicines is an essential factor for the proper use of medicines. According to the World Health Organization, one third of the world's population does not have access to essential health medicines (more than 2.5 billion human beings).

Pharmaceutical research companies dedicated a total of USD 198,000 million in R+D in 2020 (the last year with official data).

This means a much higher investment than other high-tech sectors. This is 8.1 times higher than that dedicated to the Aerospace and Defense Industry, 7.2 times higher than the Chemical Industry and 1.2 times that of Software and Computer Services companies.

By 2026, it is estimated that it will reach an amount of USD 254 billion.

The European Federation of the Pharmaceutical Industry (EFPIA) estimates the number of medicines in clinical trials at 8,000 (10% for rare diseases).

Palabras Clave:

medicamentos
plantas medicinales acceso
investigación y desarrollo
mercado global

Keywords:

drugs
medicinal plants access
research & development
global market



1. INTRODUCCIÓN

Hablar sobre medicamentos es una cuestión apasionante y por su misma historia, a través de los tiempos y de las distintas civilizaciones de la humanidad.

"El principal protagonista de la Farmacia es el medicamento, sin este no existiría aquella, y su compañera la medicina, quedaría muy mal parada, pues habría perdido su principal fin"

Pero, junto al medicamento siempre ha estado y seguirá estando el profesional que investiga, desarrolla, fabrica, controla, distribuye, dispensa y cuida de la salud, que es el farmacéutico.

Existe una muy abundante literatura sobre la Historia del Medicamento, que es riquísima, y que se inicia con el propio origen de las civilizaciones con mitos, ficciones, misterios, chamanes con sus pociones secretas, encantamientos e infusiones. En el trabajo original que ya obra en el archivo de la Real Academia Nacional de Farmacia, esta presentación es acompañada de una sucesión de figuras y que lamentablemente por cuestiones de limitación del tiempo acordado para esta exposición, no lo expondré.

2. EVOLUCIÓN E HISTORIA

Cuando uno mira para atrás y ve lo que sustenta a la profesión farmacéutica y al medicamento, uno queda absolutamente asombrado. Desde las civilizaciones antiguas, han pasado por distintas e increíbles transformaciones que persisten a través del tiempo y hasta nuestros días, por ejemplo, el uso de plantas con propiedades medicinales y también el uso de productos de origen animal y de origen mineral.

Por tanto, afirmamos que la Historia del Medicamento concebida por los distintos núcleos humanos se inicia con:

1. La vida primitiva y las civilizaciones primitivas
2. La civilización en Mesopotamia, Egipto, los Ancianos
3. Hebreos, China, India
4. La civilización griega
5. Edad Media
 - Bizancio, Constantinopla
 - El mundo árabe
 - Surgimiento del Farmacéutico y las Farmacias
 - El Renacimiento- Paracelsianos versus Galenistas
6. La Edad Moderna

Lo sigue luego, en la Edad Moderna, las Ciencias en el siglo 19, los primeros establecimientos farmacéuticos, la Revolución Industrial, las ciencias y las tecnologías en la farmacia y el rol de la

Industria Farmacéutica y la actualidad fantástica hoy de la Biotecnología Farmacéutica en el escenario de las vacunas contra el Covid-19 que consideran han salvado millones de vidas, sin embargo considero aún importante de tratar en este breve trabajo el del uso aún hasta nuestros días de las plantas medicinales.

3. USO DE LAS PLANTAS MEDICINALES

En Hispanoamérica es todavía normal el uso rutinario de plantas medicinales para la cura de las enfermedades.

Este uso deriva de conocimientos ancestrales que se fueron transmitiendo de generación en generación hasta nuestros días. Estos saberes ancestrales fueron muy difíciles de transmitirse a los colonizadores desde el descubrimiento de América de Cristóbal Colón en 1492.

Lo que sucede es que los conocimientos podrían ser generales, pero también en gran medida los chamanes o los jefes de las tribus o los líderes religiosos de las mismas, que practicaban las curas, eran extremadamente celosos de sus conocimientos y de dar a conocer sus secretos para las curaciones.

Méjico, Perú, Chile, Argentina, Paraguay han sido los países que mejor fueron indicados para el aporte al arsenal terapéutico mundial sobre Plantas Medicinales.

Las plantas medicinales, es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como "Toda especie vegetal en la que el todo o una parte está dotada de actividad farmacológica".

En la *Farmacopea Argentina Séptima Edición 2002* se define así a las Drogas Vegetales "*se denomina así a las plantas y a sus partes enteras, molidas o pulverizadas (flores, frutos, semillas, tubérculos, cortezas, etc.) frescas o secas, así como jugos, gomas, látex, aceites esenciales o fijos y otros componentes similares, que se emplean puros o mezclados en la elaboración de medicamentos*", por tanto, como tal deberá cumplir con parámetros de Calidad, Seguridad, Eficacia.

Se considera que los productos naturales representan aproximadamente el 50% de los medicamentos de uso clínico en países desarrollados, 25% de los cuales derivan de plantas superiores.

Las monografías publicadas en el Volumen I (1999) y Volumen II (2002) de *PLANTAS MEDICINALES SELECCIONADAS DE OPS* (Organización Panamericana de la Salud) constan de 54 monografías. Cito sólo algunos: Castaña de Indias, Aloe, Sen, Manzanilla, Canela de China, Efedra, Eucaliptus, Gingco, Regaliz, Melisa, Menta, Albahaca, Ginseng, Rauwolfia, Cáscara Sagrada, Tomillo, Valeriana, Jengibre.

3.1. La contribución de España colonial para el conocimiento y descripción de las plantas medicinales nativas

Uno de los más importantes aportes para lo anterior lo brindaron los componentes de la Compañía de Jesús (Jesuitas) en sus Misiones territoriales especialmente abarcando Paraguay, Argentina y Bolivia.

Muchísimos jesuitas han contribuido y han descripto sobre las Plantas Medicinales: Padre Bernarbé Cobo en su "Historia del Nuevo Mundo"; Juan de Esteyneffer publicó en Méjico en 1712 su "Florilegio Medicinal"; el Padre Segismundo Aperger, el Hermano Montenegro (sobre quien nos referiremos luego), el Padre Gaspar Juárez en "Observaciones Fitológicas sobre las plantas Rioplatenses". Se estima que el Padre José Sánchez Labrador fue el único escritor de la era colonial que pudo competir con Gaspar Juárez.

El Padre Sánchez Labrador fue el último escritor en los años finales de la labor de los jesuitas antes de sus expulsiones de los territorios españoles. El completó en forma impresa 18 volúmenes divididos en trabajos como "Paraguay Natural", "Paraguay Cultivado", "Paraguay Católico". Sus trabajos sobre historia natural farmacéuticas son de una gran riqueza.

Nicolás Monardes y Francisco Hernández representan las figuras claves de los trabajos médico-farmacéuticos en el Nuevo Mundo.

Ambos entrenados en la Universidad de Alcalá de Henares.

En este capítulo quiero referirme a la monumental obra de la Edición Conmemorativa del V Centenario del viaje de Magallanes y Elcano "*La Primera Vuelta al Mundo*" compuesta por cuatro partes 1) la primera con su nombre en sí "*La Primera Vuelta al Mundo*" con manuscritos incluidos 2) Los Testamentos de Fernando de Magallanes y Juan Sebastián de Elcano 3) Las Viandas de la mayor Aventura, el Viaje de Magallanes y Elcano y por último 4) La Botica en la expedición de Magallanes y Elcano. Los autores Cecilio J. Venegas Fito, Antonio Ramos Carrillo y Carlos Gómez Canga Arguelles actual Presidente de la Academia de Farmacia de Castilla y León.

La edición ha sido coeditada por Taberna Literaria, la Academia de Farmacia de Castilla y Aragón, con el apoyo de la Academia Ibero Americana de Farmacia y el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF).

Capítulo muy especial es "Las Medicamentos que llevaron y... los que trajeron". No me he referido a los medicamentos que llevaron, pero cito las especies vegetales que se trajeron por la Nao Victoria único barco que regresó de la expedición: 600 quintales de especias equivalentes a 60.000 kilos.

Las más importantes especias fueron:

Azafrán
Canela
Clavo de olor
Jengibre
Nuez moscada
Pimienta
Sándalo

3.2. Stevia

Finalizo esta parte refiriéndome a una planta medicinal de mi país el Paraguay y ya ampliamente difundida en el mundo, se trata del ka'a he'ẽ (en idioma guaraní) cuyo nombre científico es STEVIA REBAUDIANA BERTONI.

USOS: se usa como antidiabético (no cito autores de trabajos), adelgazante, estomáquico, diurético, en infusión o mate se emplea para hipertensión. Las partes aéreas son empleadas por poblaciones nativas como anticonceptivo. Las hojas, que es la parte más empleada, se preparan en decocción y se bebe como té durante el día y también en el mate.

Su mayor uso actual es como edulcorante natural y presenta actividad hipoglucemiante.

El total general desde el año 2006 de Patentes solicitadas y concedidas de Stevia Rebaudiana, tanto para especies y género da 11.326 Patentes de distintos países, siendo las principales de EEUU y China.

4. LEGISLACION FARMACEUTICA Y FARMACOPÉAS

El código de Hammurabi: si bien se descubrió recién en 1902, en la Acrópolis de Susa en Persia pero de la época babilónica (1350-2000 antes de Cristo). El Código es el más antiguo Código de Leyes y no está precisamente dirigida al área que nos toca, pero tiene si tiene una sección sobre Estándares Éticos para los practicantes de la Medicina de ese entonces.

Aquí dos definiciones muy importantes:

"MEDICAMENTO: toda sustancia, natural o sintética o combinaciones de ellas, que se destina o que sea promocionada para la utilización en seres humanos por sus propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar las enfermedades o sus síntomas, y sustancias con efecto medicamentoso, pero no promocionada como tales".

Se agrega aquí la definición de "**Medicamentos esenciales**: medicamentos básicos, necesarios para atender la mayor de las patologías de la población".

FARMACOPÉA: "Conjunto de Normas sobre principios activos, productos farmacéuticos auxiliares, productos medicamentosos o terminados y métodos recomendados a fin de



constatar si estos los cumplen y que han sido publicados por la autoridad sanitaria competente."

Sobre la legislación farmacéutica cada país en Hispanoamérica tiene un sinnúmero de reglamentaciones.

Por ejemplo, en Paraguay el Compendio de legislación farmacéutica paraguaya y del Mercosur, el volumen contiene 756 páginas (Q.F. María Antonieta Gamarra)

Lo importante es que en el Mercosur (Argentina, Brasil, Paraguay, Uruguay) se han creado instituciones como el Mercosur/GMC Grupo Mercado Común que busca armonizar la dispersión en esos países de las distintas reglamentaciones. Se está trabajando en una estrategia para la Farmacopea Mercosur, cuyos resultados de ésta dice: "La existencia de una Farmacopea Mercosur, sumada a la existencia de padrones comunes o mutuamente reconocidos en el bloque, así como el desarrollo y promoción del intercambio SQRs ampliarán la circulación de medicamentos fabricados en los Estados Partes y aumentarán la capacidad y autonomía tecnológica del Bloque, proporcionando un costo financiero menor en la adquisición de esas sustancias.

De esta forma la Farmacopea Mercosur fortalecerá la producción farmoquímica y farmacéutica de los Estados Partes, las condiciones de competitividad de las industrias nacionales, la inversión en investigación y desarrollo y permitirá un mayor acceso de la población a medicamentos seguros y de calidad"

Sobre el Reglamento y Legislación cito aquí a la "Concordia y reales ordenanzas para el régimen y gobierno de la facultad de la farmacia" impreso en 1804.

Cito también dos artículos de un decreto del "Diccionario Razonado de Legislación y Jurisprudencia editado en París y Méjico de D. Joaquín Escriche (Peruano) en 1911.

Antes del monje del Monasterio de Montserrat Fray Antoni Castell (1592) en Barcelona, fue editada su valiosa obra "Theorica y Práctica de Boticarios". Esta obra fue reproducida y reeditada por la Real Academia de Farmacias de Cataluña bajo la Presidencia del Dr. Miguel Ylla- Catalá I Genis.

4.1. La Farmacopea de los Estados Unidos De América

En el año 1820 se publicó la primera Edición de la Farmacopea de los Estados Unidos de América que con el tiempo pasó de ser un compendio de recetas a un compendio de normas para identidad y calidad y que implican el uso de materiales de referencia como estándares de comparación de pruebas y valoraciones específicas. Desde 1820 a 1942 la USP se publicó cada 10 años, de 1942 hasta 2000 cada 5 años y a partir del 2002 anualmente.

En 1988 la American Pharmaceutical Association publicó el primer Formulario Nacional (N.F.). En 1975 la USP adquirió el Formulario Nacional (N.F) que contiene hoy normas de excipientes y que requieren también el uso de materiales de Referencia.

Trascribo su Certificado de Constitución por su importancia:

4.2. Farmacopea Argentina

Después de dos antecedentes publicados en 1881, Miguel Puiggari y en 1820 por Estanislao Zubieta con el nombre "Formulario Oficial y Magistral o Farmacopea Argentina". En el año 1892 se nombró la Comisión Redactora de la Farmacopea Nacional Argentina y en 1893 se decretó por el Congreso Nacional Argentino la publicación del "Codex Medicamentarius de la Rpa. Argentina" obligatorio para todas las farmacias establecidas en el territorio de la nación.

Esta edición recién se publicó el 27 de noviembre de 1898 (5 años después)

No puedo dejar de destacar la importancia de la "Farmacopeia Los Estados Unidos de Brasil" aprobada el 1° de setiembre de 1955. A pesar de que ya en 1959 y 1976 existieron Decretos de creación del "Formulario Nacional" recién en 2002 fue publicada la 1° Edición del "Formulario Nacional" de Brasil, gracias a ANVISA.

Por tanto, en los países de Sudamérica es de uso constante la USP-NF- La Farmacopea Argentina, la Farmacopea Brasileira y la Farmacopea Mexicana.

5. ACCESO A LOS MEDICAMENTOS Y LAS PATENTES FARMACÉUTICAS

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se considera que un individuo tiene acceso a medicamentos esenciales cuando tales fármacos pueden ser obtenidos dentro de una distancia de viaje razonable (accesibilidad geográfica), están disponibles en los centros de salud (disponibilidad física), a costo razonable (financieramente posible) y su prescripción sea adecuada.

El acceso a los medicamentos (o accesibilidad a medicamentos) también se definiría operacional y técnicamente como "El proceso de la verificación de la obtención de un fármaco por un paciente, independiente de diversos factores que pueden afectar el proceso"

Según la Organización Mundial de la Salud, la tercera parte de la población mundial no tiene acceso a medicamentos esenciales para la salud. Es decir, en pleno siglo XXI, más de 2 mil millones de seres humanos ven en peligro su salud y en riesgo su vida por no poder comprar los medicamentos que necesitan. Por supuesto, siguiendo los patrones de desigualdad material cada vez más consolidados entre las economías del Norte y del Sur globales, los países en desarrollo son los que más sufren este problema. Si bien en el mundo, 1 de cada 3 personas carece de acceso, este número se eleva a 2 de cada 3 en los países en desarrollo (Lage Dávila, 2011).

La lista de medicamentos esenciales de la OMS (LME), contiene medicamentos con fines terapéuticos que satisfacen las necesidades prioritarias de la atención médica de la población mundial. La OMS considera "esenciales" los medicamentos de acuerdo con una evaluación de la prevalencia de la enfermedad, la relevancia para la salud pública la existencia de pruebas que demuestran su eficacia y seguridad clínicas y los costos y rentabilidad comparativos.

La LME de la OMS se utiliza a menudo como guía para la elaboración de listas de medicamentos esenciales nacionales. Independientemente de estas definiciones considero que el problema se debería tomar en el sentido ampliado y que es el acceso general a los servicios sanitarios especialmente en muchísimos de los países en Latinoamérica. Es decir, la falta de acceso a medicamentos en estos países deriva de la falta de atención sanitaria adecuada.

Patente se definiría como "Derecho legal exclusivo por tiempo limitado que otorga una autoridad nacional para impedir que otros, legalmente fabriquen, exploten, ofrezcan para vender o vendan una invención amparada por este derecho"

Los requisitos de patentabilidad que se deben cumplir para su otorgamiento son 1) Idoneidad de la materia patentable 2) Novedad 3) Actividad inventiva y 4) Aplicación industrial.

Compete a cada país definirlo en sus leyes y políticas.

En setiembre de 2015, los 193 Estados Miembros de las Naciones Unidas aprobaron la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible (Agenda 2030). Esta agenda incluye el Objetivo de Desarrollo Sostenible (ODS) 3, que aspira garantizar una vida sana y promover el bienestar de todas las personas a todas las edades. El ODS 3 propone metas específicas para apoyar las actividades de investigación y desarrollo y el acceso a medicamentos y vacunas esenciales. La Agenda 2030 también refuerza la importancia de los derechos humanos, incluido el derecho a la salud y el derecho a compartir los beneficios derivados de los avances científicos, cuya afirmación se remonta a la Carta de las Naciones Unidas (1945), la Declaración Universal de Derechos Humanos (1948). Estos derechos también figuran en numerosos tratados mundiales y regionales y

en muchas constituciones nacionales.

A pesar de la presencia de estos derechos y del compromiso adquirido por los países de promover los objetivos de salud pública, millones de personas carecen de acceso a tecnologías sanitarias que representan un elemento esencial del derecho a la salud.

A raíz de lo anterior, en noviembre de 2015 el Secretario de las Naciones Unidas Ban Ki-Moon anunció el nombramiento de un Grupo de Alto Nivel sobre la Innovación y el Acceso a las Tecnologías Sanitarias o, en su denominación abreviada, "Grupo de Alto Nivel sobre el Acceso a los Medicamentos" (el Grupo de Alto Nivel). El Grupo de Alto Nivel estaba integrado por 15 personalidades eminentes con conocimiento de un amplio abanico de cuestiones jurídicas, comerciales, mercantiles, de salud pública y de derechos humanos que son fundamentales para promover la innovación y el acceso a las tecnologías sanitarias. Su labor recibió el apoyo de un Grupo Consultivo.

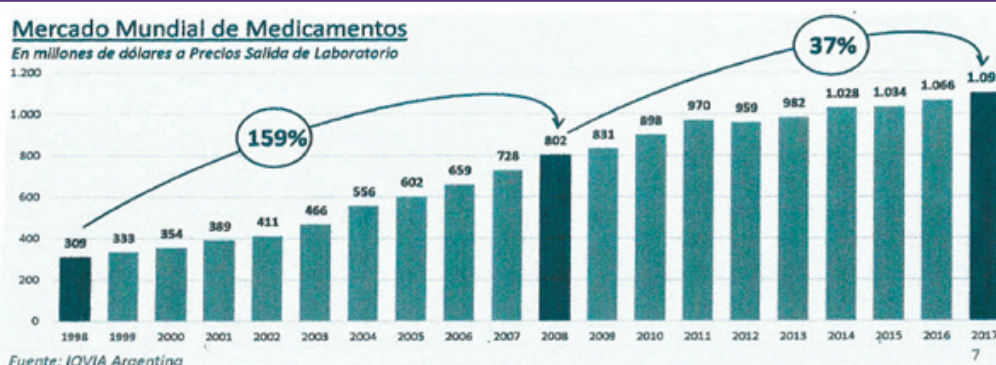
El mandato del Grupo de Alto Nivel incluye una petición formulada por el Secretario General de las Naciones Unidas de: "examinar y evaluar propuestas y recomendar soluciones para remediar la falta de coherencia normativa entre los derechos justificables de los inventores, el derecho internacional de los derechos humanos, las normas comerciales y la salud pública en la esfera de las tecnologías sanitarias.

En setiembre de 2016 fue elevado el Informe del Grupo de Alto Nivel del Secretario General de las Naciones Unidas sobre Acceso a Medicamentos.

Este informe tiene un valor importantísimo para seguir con el tema de acceso a medicamentos en el mundo.

6. MERCADO MUNDIAL DE MEDICAMENTOS. CONSIDERACIONES GENERALES

Luego del desarrollo de los distintos tópicos que he desarrollado en esta presentación corresponde ahora exponer la fabulosa dimensión del mercado de los medicamentos en el mundo así:

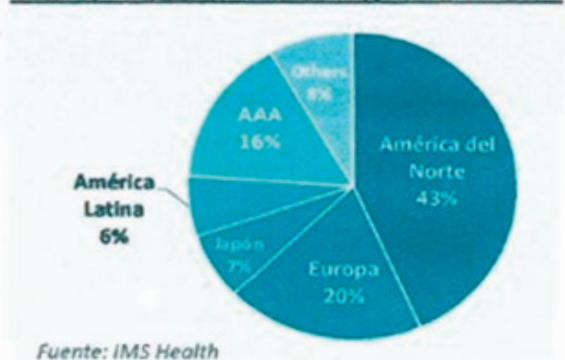


En el Informe de ALIFAR- Asociación Latinoamericana de Industrias Farmacéuticas para el año 2017 nos indicaba que desde 1998 al 2008 el Mercado Mundial del Medicamento en millones de U.S. dólares había aumentado 159%, desde el 2008 al 2017 en 37%.

Siguiendo en el informe de ALIFAR:

América Latina representaba en el 2017 el 6% del Mercado Mundial liderados por México, Brasil, Argentina y Colombia que concentraban el 57% de la población de la región.

Principales Mercados Regionales 2017

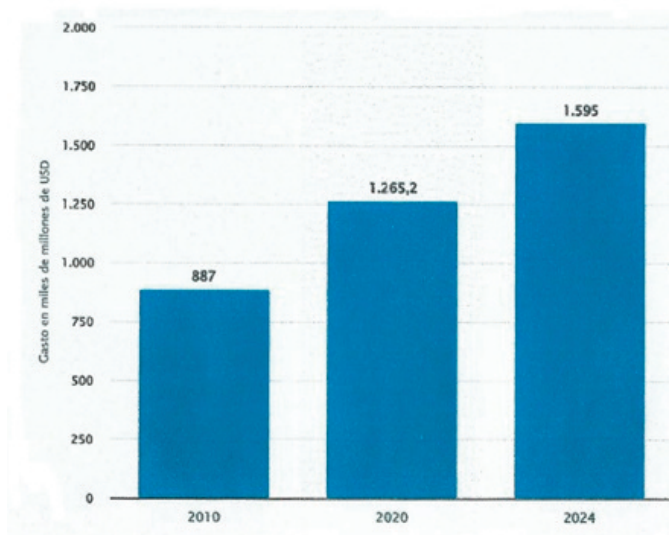


Otra fuente de información nos muestra el Gasto Mundial en Medicamentos del 2010 al 2020 y proyección al 2024:

De 887 Miles de Millones de U.S. Dólares en 2010, los gastos aumentaron 1.265,2 Miles de Millones de U.S. Dólares al 2020, aproximadamente en un 43%.

Datos actualizados sobre valores facturados en US Dólares y sus proyecciones al 2026 hemos extraído del trabajo realizado por IFPMA (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations).

Compañías farmacéuticas industriales basadas en investigaciones farmacéuticas y relacionadas con la ONU y otras como la G7, G20 y la OECD.



La tabla siguiente nos ilustra el gasto global facturado en US Dólares (a 2021) y sus proyecciones en valores y porcentajes (2022-2026).

Resumiendo:

- El Mercado Global al 2021 fue 1.423,5 Miles de Millones de US Dólares con un aumento entre 2017-2021 del 5,1%
- El estimado para el 2026 es 1.780 Miles de Millones de US Dólares y aumento 3-6%
- Países Desarrollados: USD 1050,4 en 2021, esperado para 2026; 1.100-1.130 y aumento del 2-5%
- Los países desarrollados hacen 73,8% del Mercado Global
- Los países emergentes hacen el 24,8% del Mercado Global
- Los países de bajos ingresos sólo el 1,4% del Mercado Global
- Los Estados Unidos de Norte América (U.S.) hace el 40,77% del Mercado Global y 4 países de la Unión Europea más UK (Reino Unido) hacen el 14,73%, lo que significa que los EUA + 4 países UE + UK, hacen el 55,50% del total.

7. LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO

Las compañías farmacéuticas de investigación dedicaron un total de 198.000 Millones de Dólares en I + D en el año 2020 (último año con datos oficiales). Esto supone una inversión muy superior a la de otros sectores de Alta Tecnología. Así la inversión en I + D de la Industria Farmacéutica es hasta 8,1 veces mayor que la dedicada por la Industria Aeroespacial y de defensa; 7,2 veces superior a la Industria Química y 1,2 veces mayor que las compañías de Software y Servicios informáticos.

La tasa de crecimiento del sector al 2026 se estima al 4,2% lo que hará que para ese año alcance a 254.000 Millones de USD.

Se estima que el costo de desarrollo de un medicamento ronda los 2.600 Millones de USD, y puede llevar un proceso que dure entre 10 y 15 años.

7.1. Algunos datos importantes

La Federación Europea de la Industria Farmacéutica (EFPIA) estima en aproximadamente 8000 medicamentos en ensayos clínicos en todo el mundo, siendo el 10% para enfermedades raras.

La IFPMA detalla que de los medicamentos en investigación:

- 3148 son para tratamiento del cáncer
- 1677 para el área de Inmunología



- 1688 para Neurología
- 488 para Enfermedades Infecciosas
- Los medicamentos ya exitosos y disponibles son para la Hepatitis B y el VIH.
- Y por último el desarrollo de la tecnología ARNm, fundamentalmente las vacunas contra el COVID-19 y que pronto se extenderán para terapias para formas agresivas de cáncer cerebral.

8. CONCLUSIÓN

Hoy el hombre vive más tiempo y en forma más saludable que las anteriores generaciones.

Los avances médicos y de los medicamentos resulta en una mejor calidad de vida e incrementa su productividad contribuyendo a la prosperidad de la sociedad.

Por todo lo anterior decía que el acceso a los sistemas sanitarios y por extensión a los medicamentos es clave en este momento de nuestras sociedades.

Los Farmacéuticos estamos obligados a participar activamente para superar las enormes desigualdades que se perciben todavía hoy, debido a distintos factores como ya lo señalaba en capítulos anteriores (ACCESO).

Es imprescindible que los Farmacéuticos actuemos ya para promover el compromiso de autoridades mundiales (ONU-OMS-OPS), gobiernos locales, las Academias y Colegios, la sociedad civil, el sector privado del área farmacéutica, para que gracias a un mejor acceso, se logre una sociedad convencida de los beneficios que brinde una vida mejor para todos.

Agradecimientos

Agradezco con profunda gratitud a la Real Academia Nacional de Farmacia de España en la persona de su Presidente el Excelentísimo Señor Don Antonio L. Doadrio Villarejo, por mi nombramiento como Académico Correspondiente institucional electo de esta dignísima institución. La medalla que me será impuesta la llevaré con todo orgullo y cariño.

Agradezco también al Excelentísimo Señor Don Agustín García Asuero, Presidente de la Academia Iberoamericana de Farmacia por su esfuerzo permanente por una genuina integración farmacéutica entre los profesionales de Hispanoamérica.

9. REFERENCIAS

1. ALIFAR — (Asociación Latinoamericana de Industrias Farmacéuticas). Boletín 2018.
2. ALIFAR — (Asociación Latinoamericana de Industrias Farmacéuticas). Edición 2023.
3. Argentina, Industria Farmacéutica. Boletín Industria Manufacturera Vol. 5 N°7. Año 2020.
4. Argentina, Industria Farmacéutica. Boletín Industria Manufacturera Vol. 6 N°24. Año 2022.
5. Argentina, Industria Farmacéutica. Boletín Industria Manufacturera Vol. 6 N°32. Año 2022.
6. British Pharmacopoeia. Vol. V. 2013.
7. Castell, Antonio. Theorica y Práctica de Boticosarios. Barcelona 1592.
8. CEPAL — (Comisión Económica para América Latina y el Caribe). Oficina en Montevideo. Cadena de Valor biofarmacéutica. 2021.
9. CIFARMA — (Cámara de la Industria Química Farmacéutica del Paraguay). Memoria y Balance Asamblea General Ordinaria. Año 2020.
10. CIFARMA — (Cámara de la Industria Química Farmacéutica del Paraguay). Memoria y Balance Asamblea General Ordinaria. Año 2021.
11. CIFARMA — (Cámara de la Industria Química Farmacéutica del Paraguay). Memoria y Balance Asamblea General Ordinaria. Año 2022.
12. CILFA — (Cámara Industrial de Laboratorios Farmacéuticos Argentinos). La industria farmacéutica argentina: su carácter estratégico y perspectivas. 2020.
13. CILFA — (Cámara Industrial de Laboratorios Farmacéuticos Argentinos). Escenario y perspectivas de la industria farmacéutica nacional. 2018-2021. Publicación agosto 2018.
14. CILFA — (Cámara Industrial de Laboratorios Farmacéuticos Argentinos). Boletín institucional de la industria farmacéutica argentina, su carácter estratégico y perspectivas. 2020.
15. Cowen David L. and Helfand William H. Pharmacy. An Illustrated History. Harry N. Abrams, Inc., Publishers, New York. 1990.
16. CPHI online. The Biggest Drug Approvals of 2022.
17. CPHI online. Pharma Trends. 2023.
18. Facultad de Ciencias Químicas — Universidad Nacional de Asunción. Agencia de Cooperación Internacional del Japón (JICA). Catálogo Ilustrado de 80 plantas medicinales del Paraguay. Marzo de 2011.
19. Farmacéuticos. Revista del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos N° 482. "Estadísticas de Colegiados y Farmacias Comunitarias 2021". Setiembre 2022.
20. Farmacopea Argentina. Codex Medicamentarius Argentino. Ministerio de Salud A.N.M.A.T. Séptima Edición. Vol. I. 2023.
21. Farmacopéia Brasileira. Athenew Editora Sao Paulo Ltda. Cuarta Edición. 1996.
22. Farmacopéia Brasileira. Formulário Nacional. Editora Anvisa. 2005.
23. Farmacopea Europea. Consejo de Europa. Ministerio de Sanidad y Consumo. Segunda Edición. Parte I.
24. Farmacopea de los Estados Unidos de América. Formulário Nacional. Vol. I — USP 36 — NF 31. 2013.



25. Folch Jou, Guillermo (Prof. Dr.). Historia General de la Farmacia — El Medicamento a través del tiempo. Vol. I y II. Ediciones Sol S.A. 1986.
26. Fogel, Ramón. Céspedes, Claudia. López, Leopoldo. Valdez, Syntya. Propiedades medicinales de plantas. Conocimiento Tradicional y Patentes. Prociencia. Conacyt. 2016.
27. Formulario Terapéutico Nacional. Dirección General de Gestión de Insumos Estratégicos en Salud. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. 1ra. Edición. 2018.
28. Gamarra, Ma. Antonieta (Q.F.). Compendio de Legislación Farmacéutica. Paraguay y del Mercosur. 2012.
29. Gerald, Michael C. La Historia de los Medicamentos — 250 Hitos en la historia de los medicamentos. 2013.
30. IFPMA — (The International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations). Informe The Biopharmaceutical Market of the future. 2022.
31. Información de Medicamentos. Consejos al paciente. Ministerio de Sanidad y Consumo. España. 1992.
32. Informe del Grupo de Alto Nivel del Secretario General de las Naciones Unidas sobre el acceso a los medicamentos. Setiembre 2016.
33. Informe Pharmabiz. Balance 2021: el año de farma, análisis.
34. Informe Pharmabiz. Balance 2022: el año de farma, informe.
35. Mandrile, Eloy L. Farmacognosia. Plantas medicinales que se dispensan en Argentina. Tomo I. 2003.
36. Pérgola, Federico. Historias de Medicamentos. COOPERALA. Cámara Empresaria de Laboratorios Farmacéuticos. 2009.
37. Publicidad Farmacéutica. 1ra. Parte (1850-1950). Editado por Jornadas Profesionales E.F.P. y Parafarmacia. 1990.
38. Raviña Rubira, Enrique. Medicamentos. Un viaje a lo largo de la evolución histórica del descubrimiento de fármacos. Universidad de Santiago de Compostela. Tomos I y II.
39. UIP (Unión Industrial Paraguaya). Desafíos de la industria manufacturera paraguaya. Apuntes para el desarrollo de una política industrial. Octubre 2022.
40. Uruguay, Ministerio de Trabajo y Seguridad Social. Detección de necesidades y oportunidades de empleo y formación profesional en sectores de actividad. Estudio de caso: Industria Farmacéutica. 2022.
41. Uruguay XXI. Promoción de Inversiones, Exportaciones e Imagen País. Sector farmacéutico en Uruguay. Uso Humano y Animal. Setiembre 2021.
42. Valverde, José Luis. Evaluation of Latin American Materia Medica and its influence on therapeutics. International Academy of History of Pharmacy. Granada, España. 2010.

Si desea citar nuestro artículo:

Medicamentos: Breve historia y su evolución el mercado global

Blas Vázquez Fleytas

An Real Acad Farm (Internet].

An. Real Acad. Farm.Vol. 89. nº4 (2023) · pp. 477-484

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2023.89.04.07>

ALIMENTACIÓN ESPECIAL PARA LACTANTES Y NIÑOS DE CORTA EDAD

SPECIAL FEEDING FOR INFANTS AND YOUNG CHILDREN

Joan Permanyer Fàbregas

Presidente de la Real Academia de Farmacia de Cataluña

corresponding author: j.permanyer@ordesalab.com

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Discurso de ingreso como académico institucional de la RANF

RESUMEN

Se ha efectuado una revisión de la alimentación especial del lactante y niños de corta edad mediante fórmulas. La leche materna es siempre la referencia nutricional, el estándar de oro, de la alimentación del lactante, pero a veces es necesaria la alimentación con fórmulas. Así existen fórmulas de rutina destinadas al lactante sano o con trastornos digestivos menores como regurgitaciones, cólicos o estreñimiento y fórmulas para usos médicos especiales, diseñadas para lactantes prematuros o para utilizar en caso de lactantes que presentan reacciones adversas de los alimentos como la intolerancia a la lactosa, o alergias como la alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) o que padecen patologías severas como insuficiencia renal crónica o deficiencias metabólicas.

ABSTRACT

A review of the special feeding of infants and young children using formulas has been carried out. Breast milk is always the nutritional reference, the gold standard, for infant feeding, but sometimes formula feeding is necessary. Thus, there are routine formulas intended for healthy infants or those with minor digestive disorders such as regurgitation, colic or constipation, and formulas for special medical uses, designed for premature or low weight infants or to use with infants who have adverse reactions to food, as lactose intolerance, or allergies as the cow's milk protein allergy (CMPA) or who suffer from severe pathologies such as chronic kidney failure or metabolic deficiencies.

Palabras Clave:

fórmulas infantiles,
trastornos digestivos menores
usos médicos especiales
fórmulas hidrolizadas
APLV
alergia proteína leche de vaca

Keywords:

infant formulas
minor digestive disorders
special medical uses
hydrolyzed formulas
CMPA
cow's milk protein allergy



1. INTRODUCCIÓN

A continuación, voy a iniciar la lectura de mi discurso de ingreso, bajo el título "Alimentación especial para lactantes y niños de corta edad". La elección del tema se debe a la experiencia que en muchos años de mi actividad en la industria he adquirido en el sector de la alimentación infantil. En este discurso me referiré exclusivamente a la lactancia y no entraré en la alimentación complementaria al introducir otros alimentos en la dieta.

Todos sabemos que la leche materna es la referencia nutricional, el estándar de oro, de la alimentación del lactante, pero en el caso que deba recurrirse a la alimentación con fórmulas, pueden utilizarse las fórmulas estándares o de rutina, las leches de inicio y continuación, cuyas fórmulas se desarrollan para conseguir, en lactantes sanos, el correcto desarrollo y maduración del lactante, reproduciendo, en lo posible, los efectos beneficiosos de la leche materna a nivel de crecimiento, inmunidad, sistema digestivo, función visual y del Sistema Nervioso Central.

En mi discurso me referiré principalmente a los alimentos para usos médicos especiales, en concreto a aquellos destinados a los lactantes y niños de corta edad, que son aquellos que han sido elaborados o formulados especialmente para el manejo dietético de pacientes bajo supervisión médica y destinados a satisfacer total o parcialmente las necesidades nutricionales de los pacientes cuya capacidad para ingerir, digerir, absorber, metabolizar sea limitada o deficiente o que necesiten otros nutrientes determinados clínicamente cuyo tratamiento dietético no pueda efectuarse únicamente modificando la dieta normal.

Sin embargo, antes de entrar en los preparados para usos médicos especiales, me referiré a un grupo de preparados que están indicados para trastornos menores, que regulatoriamente se incluyen en los preparados para lactantes y niños de corta edad, es decir sanos, pero que pueden presentar una serie de trastornos digestivos menores.

2. PREPARADOS PARA TRASTORNOS DIGESTIVOS MENORES

En la alimentación con las leches de fórmula estándares, las de inicio y continuación, muchas veces aparecen trastornos digestivos o gastrointestinales funcionales en el lactante que, aunque no son una manifestación de enfermedad gastrointestinal, constituyen una causa de consulta muy frecuente en lactantes de menos de 4 meses de edad, llegando casi al 25% de las visitas pediátricas en esta franja de edad.

Estos trastornos comprenden un conjunto de síntomas recurrentes o crónicos no explicados por anomalías estructurales o bioquímicas, con interferencia importante en la calidad de vida del

niño y su familia. Para definir estos trastornos digestivos funcionales, sólo pueden utilizarse síntomas, pues carecen de marcadores biológicos objetivos, recogidos en opiniones de consenso como Criterios pediátricos Roma IV.

Entre ellos, me referiré a los más frecuentes que son las regurgitaciones, el cólico del lactante y el estreñimiento funcional. La prevalencia en población aparentemente sana es muy elevada, pese a que es difícil establecer datos globales por la gran heterogeneidad en las definiciones aplicadas en los diversos estudios.

El reflujo gastroesofágico es el movimiento del contenido gástrico al esófago a través del esfínter esofágico inferior. Las regurgitaciones ocurren entre un 41 y un 67% de los lactantes sanos de cuatro meses de edad, aunque su prevalencia se reduce de manera fisiológica a partir de los 6 meses.

Como criterios diagnósticos, deben cumplirse los dos siguientes en niños de 3 semanas a 12 meses de edad: Dos o más regurgitaciones por día durante 3 o más semanas y ausencia de náuseas, hematemesis, aspiración, apnea, fallo de medro, dificultades de alimentación o deglución o posturas anormales.

En los casos de regurgitaciones la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (NASPGHAN 2001) y la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición (ESPGHAN 2009), recomiendan el uso de fórmulas con espesantes, ya que reducen la frecuencia, el volumen de los vómitos, el tiempo de llanto y en definitiva, mejora la calidad de vida del lactante y de sus padres y familiares.

Como espesantes se han utilizado los almidones de arroz, maíz o patata, cuyas características son que se hidrolizan en el medio ácido del estómago, pero proporcionan un aporte calórico extra y su capacidad antiregurgitante es limitada. También se utilizan la goma guar o la harina de semilla de algarrobo que no se digieren en medio ácido, no aportan calorías extras, no interfieren en la absorción de nutrientes y favorecen el tránsito intestinal. En el mercado las fórmulas antiregurgitación se conocen como preparados AR.

El cólico del lactante, que representa una inflamación intestinal y una disbiosis, se identifica mediante la observación de una serie de síntomas como un llanto inconsolable sin causa identificada y que no puede ser prevenido ni resuelto por los padres o cuidadores, irritabilidad sobre todo después de las comidas, cara roja en niños de un mes de edad, muecas, gases, puños apretados y piernas dobladas sobre el abdomen. No debe haber evidencia de fallo de medro, fiebre o enfermedad. Clásicamente se utilizaba la llamada "Regla de los 3": 3 horas o más de llanto al día, 3 días al menos a la semana y 3 semanas como mínimo, pero actualmente se ha relativizado el tiempo de llanto por las influencias del entorno,

como aspectos culturales, actitudes y recursos de la familia frente al llanto, y se consideran también otras manifestaciones de disconfort del niño como gritos, pataleo, etc.

El cólico constituye un motivo frecuente de consulta ya que diferentes autores cuantifican su prevalencia entre 1 de cada 3-4 niños en sus 6-12 primeras semanas.

Las fórmulas de elección para lactantes con cólico o molestias gastrointestinales inespecíficas, son las denominadas Confort o Digest, en las que es muy importante la adición de proteínas parcialmente hidrolizadas, de probióticos y prebióticos o simbióticos y la reducción de la lactosa para reducir la formación de gases.

El estreñimiento del lactante es un trastorno común con una prevalencia entre un 16 y un casi 30%. Se produce por la retención de heces, provocada por el propio lactante que trata de evitar la defecación por el dolor que le produce. Esta conducta retentiva provoca una mayor absorción de agua en el colon, originando unas heces más duras, juntamente con una disminución de la frecuencia de la defecación, creándose un círculo vicioso.

Los criterios diagnósticos del estreñimiento deben incluir al menos dos de los siguientes síntomas durante un mínimo de un mes: Dos o menos deposiciones por semana, historia de retención fecal excesiva, historia de defecación dolorosa o de deposiciones duras, historia de deposiciones voluminosas o presencia de una gran masa fecal en el recto.

Las fórmulas de elección para casos de estreñimiento en el lactante son las llamadas AE o anti-estreñimiento, que contienen beta-palmitato que promueve heces más blandas al absorberse de forma más eficiente, evitando la formación de jabones cálcicos que endurecen las heces y además favorece la absorción del calcio. También pueden contener lactosa como único hidrato de carbono y magnesio que favorecen la hidratación de las heces.

3. ALIMENTOS PARA USOS MÉDICOS ESPECIALES

Los alimentos para usos médicos especiales destinados a lactantes o niños de corta edad son para situaciones especiales, como lactantes de bajo peso o prematuros o los destinados a paliar reacciones adversas de los alimentos o casos de patologías severas para lactantes que sufren enfermedades, trastornos o afecciones específicas que les impiden o dificultan satisfacer sus necesidades nutricionales tomando otros alimentos. Por ello, estos preparados deben administrarse bajo supervisión médica y, en caso necesario con la asistencia de otros profesionales sanitarios.

En España, hay determinadas indicaciones terapéuticas de estos alimentos para usos médicos especiales que son financiados por el Sistema Nacional de Salud.

3.1. Recién nacidos de bajo peso y/o prematuros

La dieta óptima para un recién nacido de bajo peso y/o prematuro se define como aquella que promueve la tasa de crecimiento más aproximada a la que tiene lugar en el tercer trimestre de gestación, sin ocasionar situaciones de estrés o sobrecarga a los sistemas digestivo, metabólico y enzimático que se hallan en desarrollo.

Las fórmulas especiales para lactantes de bajo peso y/o prematuros tienen un mayor aporte proteico para favorecer el crecimiento del lactante y niveles elevados de micronutrientes como hierro, calcio, vitamina D, vitamina A, incremento del aporte de elementos antioxidantes como selenio y vitamina E, además de otras adaptaciones respecto a los preparados para lactantes sanos nacidos a término, como las relaciones proteínas del suero/caseína o Lactosa/dextrinomaltoza, adición de ácidos grasos de cadena larga Omega-3 y Omega-6, carnitina y taurina.

3.2. Reacciones adversas a los alimentos

Las reacciones adversas a los alimentos consideradas como no tóxicas pueden clasificarse según ocurran sin mediación inmunitaria o con mediación inmunitaria. Las primeras constituyen las intolerancias alimentarias y las segundas las alergias alimentarias.

Entre las intolerancias alimentarias, la más frecuente en lactantes es la intolerancia a la lactosa. Está causada por un déficit en el enzima lactasa, producido en el intestino delgado y necesario para su hidrólisis en glucosa y galactosa, produciéndose una malabsorción de la lactosa, desplazándose hacia el colon en lugar de hidrolizarse y absorberse. En el colon, las bacterias interactúan con la lactosa lo que provoca su fermentación produciendo irritación, cambios en la motilidad intestinal con aparición de diarrea y dolor abdominal con flatulencia.

Los recién nacidos, con poca frecuencia, pueden presentar intolerancia primaria a la lactosa causada por el déficit en lactasa. Es una intolerancia hereditaria con un patrón de herencia autosómico recesivo. Los bebés prematuros también pueden presentar intolerancia parcial a la lactosa, por deficiencia del enzima lactasa, ya que las células productoras de lactasa no se generan en el intestino delgado hasta el tercer trimestre del embarazo.

Para el tratamiento de la intolerancia a la lactosa, tanto primaria, hereditaria, como secundaria, consecuencia de algunos trastornos infecciosos o inflamatorios del tracto digestivo, se utilizan unas fórmulas que carecen de lactosa, que ha sido sustituida por dextrinomaltoza. Generalmente estos preparados contienen probióticos para prevención y tratamiento de las diarreas, prebióticos para ayudar a modular la microbiota intestinal, zinc que ayuda a reducir la incidencia y duración de las diarreas y nucleótidos



que intervienen en la maduración del sistema digestivo, a parte de otros componentes y micronutrientes de uso también en otras fórmulas infantiles.

3.3. Reacciones adversas con mediación inmunitaria

En el caso de los lactantes, la alergia principal, y que generalmente es la primera alergia diagnosticada en el lactante, es la alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV). Puede presentarse como mediada por IgE o no mediada por IgE, aunque los dos tipos pueden coexistir en un individuo

La APLV mediada por IgE es más inmediata, se presentan anticuerpos IgE, da positivo en los Prick tests en piel, es posible que se produzca anafilaxis y presenta síntomas cutáneos y respiratorios. La APLV no mediada por IgE se presenta de forma más tardía, no se detectan anticuerpos IgE, los Prick tests en piel son negativos, no se presenta anafilaxis y los síntomas son gastrointestinales.

Las manifestaciones clínicas más habituales de la alergia a la leche de vaca son las inmediatas, con síntomas cutáneos (angioedema, urticaria, dermatitis) y digestivos (vómitos, diarrea aguda,), siendo los síntomas respiratorios o sistémicos menos frecuentes.

La prevalencia de la alergia a las proteínas de la leche de vaca está entre el 0,5 y el 5% y normalmente tiene un carácter temporal en un 80% de los casos.

El diagnóstico de la APLV no IgE mediada se establece mediante una historia clínica detallada, de signos y síntomas digestivos acompañados o no de síntomas respiratorios y/o cutáneos y su relación con la proteína de la leche de vaca, incluyendo historia nutricional y dietética, tratamientos farmacológicos y considerando los antecedentes familiares o de atopia.

El diagnóstico de la APLV mediada por IgE, suele basarse en determinar la sensibilización a la proteína de la leche de vaca mediante Prick tests en piel o RAST (Radio Allergo Sorbent Test) en sangre y mejoría al suprimir la leche y sus derivados de la alimentación del lactante.

El tratamiento consiste en la supresión de la leche y sus derivados y constatar que hay mejoría en unas 2-4 semanas. La comprobación pasa por hacer una provocación oral mediante administración de leche de vaca y observar la reaparición de síntomas. También es aconsejable, en el caso de que el lactante se alimente mediante leche materna que la madre deje de tomar leche de vaca y sus derivados, pero su dieta debe suplementarse con vitamina D y calcio. En este caso, si el lactante presenta datos de gravedad (anemia, hipoproteinemia o fallo de medro grave), se recomienda un período con fórmula elemental, a las que me referiré posteriormente, de hasta 2 semanas, reiniciando de nuevo la lactancia materna.

Entre estas fórmulas especiales podemos citar como de nivel 1 o de elección las fórmulas extensamente hidrolizadas y como de nivel 2 o alternativas, las fórmulas a base de proteína de arroz, las fórmulas a base de proteína de soja y las fórmulas a base de aminoácidos libres.

3.4. Fórmulas extensamente hidrolizadas

En estas fórmulas la fracción proteica está constituida por 100% proteína láctea altamente hidrolizada, con un elevado porcentaje de los péptidos con un peso molecular inferior a 1000 daltons. Estas fórmulas están complementadas generalmente con otros nutrientes como DHA, vitaminas y minerales, nucleótidos, carnitina, taurina, y aminoácidos sulfurados.

En cuanto a los hidratos de carbono de estas fórmulas, la lactosa puede sustituirse por dextrinomaltoza ya que su administración se produce después de alteraciones gastrointestinales, casos de malabsorción y resección intestinal por lo que las fórmulas sin lactosa son mejor toleradas.

Las fórmulas altamente hidrolizadas presentan generalmente un mal sabor debido a la hidrólisis de las proteínas, lo cual afecta a la aceptabilidad por parte del lactante, aunque no tenga referente.

3.5. Fórmulas a base de proteína hidrolizada de arroz

Las fórmulas a base de proteína hidrolizada de arroz, son una nueva alternativa al tratamiento de las alergias a la proteína de la leche de vaca a base de proteínas de origen vegetal.

El arroz es, actualmente, la base proteica vegetal de elección para fórmulas vegetales para tratamiento de la APLV. El arroz presenta una muy baja alergenicidad, inferior al resto de cereales, una alta tolerancia y digestibilidad y una buena calidad nutricional ya que tiene un alto contenido en aminoácidos esenciales.

A nivel organoléptico estos preparados tienen un excelente sabor y olor, lo que les hace mucho más apetecibles a los bebés que las fórmulas a base de proteína de vaca altamente hidrolizada, de sabor desagradable.

La base de las fórmulas es el hidrolizado de la proteína del arroz, que se complementa con aminoácidos sulfurados y otros nutrientes como dextrinomaltoza y micronutrientes para obtener fórmulas totalmente adaptadas al crecimiento saludable del lactante.

En cuanto a la fracción lipídica, la grasa es mayoritariamente de origen vegetal con un aporte equilibrado de ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados, con un elevado nivel de triglicéridos de cadena media (MCT).

Los preparados para lactantes a base de proteína de arroz hidrolizada están recomendados como alternativa segura y eficaz para el tratamiento de la APLV por diferentes organizaciones como



la ESPGHAN (Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición), la SPF (Sociedad Francesa de Pediatría), la WAO (Organización Mundial de la Alergia) o la SEICAP (Sociedad Española de Inmunología clínica, alergología y asma pediátrica). Algunos autores recomiendan que en revisiones próximas de los criterios DRACMA-2010 se incluyan las fórmulas de arroz hidrolizado como una primera opción al igual que las fórmulas extensamente hidrolizadas.

No hay que confundir estas fórmulas de preparados para lactantes, productos especialmente formulados para tratamiento de APLV, es decir, con un valor nutricional que cubre las necesidades de los lactantes por su combinación de ingredientes, con las tendencias veganas actuales del consumo de bebidas vegetales de arroz u otros vegetales que, pueden ser una alternativa para el adulto, que rechaza o las prefiere a la leche de vaca, pero que no cubren las necesidades del lactante y su uso puede conllevar a graves trastornos en el crecimiento y maduración del bebé.

3.6. Preparados a base de soja

Los preparados a base de proteína de soja son, en general, bien tolerados, aunque pueden producir también reacciones alérgicas en un 10-14% de los casos. Además, existen dudas en la incidencia de los fitoestrógenos en el desarrollo de caracteres sexuales y su contenido en fitatos puede interactuar con la absorción de algunos nutrientes como el calcio y el magnesio. Por ello, en la actualidad, no se recomienda su uso en lactante es de menos de 6 meses y su uso como alternativa a la APLV ha ido decreciendo.

3.7. Fórmulas elementales

Las fórmulas elementales están constituidas por aminoácidos libres y otros nutrientes y micronutrientes para que sean completos para aquellos lactantes o niños de corta edad que presentan una alergia muy severa a la proteína de leche de vaca, alergias alimentarias múltiples, trastornos gastrointestinales de naturaleza eosinofílica o patologías digestivas que causan malabsorción severa u otras situaciones que requieran una fórmula de elevada tolerancia y digestibilidad.

En las fórmulas elementales se han modificado también tanto los hidratos de carbono como las grasas. Los carbohidratos se aportan en forma de polímeros de la glucosa, sin lactosa y las grasas se aportan, en parte, en forma de triglicéridos de cadena media, con una cantidad suficiente de ácidos grasos esenciales para cubrir las necesidades diarias del lactante. Además, están suplementadas con oligoelementos y vitaminas similares, en algunos aspectos a los de las fórmulas utilizadas en nutrición parenteral.

Al estar constituidas por aminoácidos libres, no se precisa de la acción de los enzimas pancreáticos para la digestión, llevándose a cabo la absorción tras un proceso digestivo mínimo.

De la misma forma, los triglicéridos de cadena media se absorben sin precisar de la lipasa pancreática ni de las sales biliares, aunque estas fórmulas están suplementadas con ácidos grasos de cadena larga, esenciales, que si precisan de su solubilización biliar y de su hidrólisis previa a la absorción.

4. CONCLUSIÓN

En aras al cumplimiento del tiempo previsto para este discurso no he podido considerar otros preparados para lactantes que presentan unas patologías no tan frecuentes, pero especialmente graves como la insuficiencia renal crónica que precise diálisis o no u otras alteraciones de la función renal, ni un grupo muy específico de preparados para pacientes con enfermedades o deficiencias metabólicas como la fenilcetonuria, tirosinemia, enfermedad del jarabe de arce o para otros errores congénitos del metabolismo de los aminoácidos ramificados o del ciclo de la urea. Con esta rápida revisión he pretendido dar una rápida visión al mundo de la alimentación especial de lactantes y niños de corta edad, con las soluciones que la investigación y la tecnología industrial ofrecen en la actualidad al mundo de la pediatría y a los padres que tienen hijos con problemáticas o patologías determinadas, a los que, sin lugar a duda, facilitan su alimentación.

Agradecimientos

Deseo expresar un enorme agradecimiento a la Junta de Gobierno de la Real Academia Nacional de Farmacia y, en especial, a su Presidente el Excmo. Sr. Antonio Doadrio Villarejo, su propuesta para ser Académico Correspondiente Institucional de esta Academia. Además agradezco al Dr. Doadrio su amable presentación en este acto.

También quiero agradecer a todas las personas con las que he tenido la suerte de trabajar en mis ámbitos profesionales, en concreto en la Universidad y en empresas farmacéuticas y de alimentación y dietética.

Asimismo quiero agradecer a mis compañeros académicos de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, institución en la que me incorporé como académico correspondiente en el 2005, para pasar luego a numerario en el 2013, entrando en las dos últimas Juntas de Gobierno, primero como Tesorero y en la actual como Presidente. El vivir el mundo académico me ha permitido tener relación con personas de gran nivel en diferentes campos de la Farmacia, que me han enriquecido tanto a nivel científico, como humano y cultural.

Por último, agradecer a mi familia que me haya permitido a lo largo de los años dedicarme a mis diferentes actividades profesionales, robándoles el tiempo que sin duda merecían les dedicara.



5. REFERENCIAS

1. Zeevenhooven J, Koppen IJ, Benninga MA. The New Rome IV Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders in Infants and Toddlers. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2017; 1:1-13.
2. Curien-Chotard M, Jantchou P. Natural history of gastroesophageal reflux in infancy: new data from a prospective cohort. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):152.
3. Vanderplas Y, Abkari A, Bellaiche M, Benninga M, Chouraqui JP, et al., Prevalence and health outcomes of functional gastrointestinal symptoms in infants from birth to 12 months of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 61:531-7.
4. Gupta SK. Is colic a gastrointestinal disorder? Gupta SK. *Current Opinion in Pediatrics* 2002;14:588-592.
5. Mugie SM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25:3-18.
6. Salvatore S, Savino F, Singendonk M, Tabbers M, Benninga MA, Staiano A, Vandenplas Y. Thickened infant formula: What to know. *Nutrition*. 2018;49:51-6.
7. Savino F, Palumeri E, Castagno E, Cresi F, Dalmasso P, Cavallo F, et al. Reduction of crying episodes owing to infantile colic: a randomized controlled study on the efficacy of a new infant formula. *European journal of clinical nutrition* 2006; 60 (11); 1304-1310
8. Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M y col. *ICON Food Allergy J. Allergy Clin Immunol*, 2012; 129 906-20.
9. Fiocchi A et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy Organization Journal*. 2010; 3 (4): 57-161.
10. Kolezko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, Mearin ML, Papado-poulou A, Ruemmele FM, Staiano A, Schappi MG, y Vandenplas Y. Diagnostic Approach and Management of Cow's Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. *JPGN* 2012, 55, 2, 221-229.
11. Documento de consenso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap), la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP) y la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP). *An Pediatr* 209, 90, 3, 193.
12. Dupont, J. French Society of Paediatrics. *British Journal of Nutrition* 2012, 107, 325-338.
13. Reche et al. The effect of a partially hydrolysed formula based on rice protein in the treatment of infant with cow's milk protein allergy. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2010;21(4):577-585.
14. Dupont et al- Prise en charge diététique de l'allergie aux protéines du lait de vache. *Archives de Pédiatrie* . 2011; 18:78-94.
15. Garrison MM, Christakis DA (). A systematic review of treatments for infant colic. *Pediatrics* 2000; 106(Suppl1): 184-190.
16. Vandenplas Y, Alarcon P, Alliet P, De Greef E, De Ronne N, Hoffman I, Van Winckel M, Hauser B. Algorithms for managing infant constipation, colic, regurgitation and cow's milk allergy in formula-fed infants. *Acta Paediatr*. 2015;104(5):449-57.
17. Martorell-Aragonés A, Echeverría-Zudaire L, Alonso-Lebrero E, Boné-Calvo J, Martín-Muñoz MF, Nevot-Falcó S, et al. Food allergy committee of SEICAP (Spanish Society of Pediatric Allergy, Asthma and Clinical Immunology). Position document: IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol*. 2015;43(5):507-26.
18. Fiocchi A, Dahda L, Dupont C, Campoy C, Fierro V, Nieto A. A Cow's milk allergy: towards an update of DRACMA guidelines. *World Allergy Organ J*. 2016;9(1):35.

Si desea citar nuestro artículo:

Alimentación especial para lactantes y niños de corta edad

Joan Permanyer Fàbregas

An Real Acad Farm [Internet].

An. Real Acad. Farm.Vol. 89. nº4 (2023) · pp. 485-490

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2023.89.04.08>

FÁRMACOS DE NUEVA APROBACIÓN NEWLY APPROVED DRUGS

FÁRMACOS NOVEDOSOS AUTORIZADOS RECIENTEMENTE POR EMA Y FDA (4º TRIMESTRE DE 2023)

NOVEL DRUGS RECENTLY AUTHORIZED BY EMA AND FDA (Q4, 2023)

Santiago Cuéllar Rodríguez

<https://orcid.org/0000-0002-8099-9226>

Real Academia Nacional de Farmacia

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

NOTICIAS

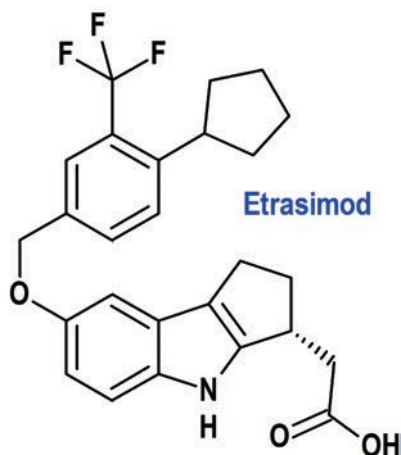
EMA (EUROPEAN MEDICINES AGENCY) - FDA (U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION)

(A) TRACTO ALIMENTARIO Y METABOLISMO: Colitis ulcerosa: Etrasimod (Velsipity®; EMA/FDA). Hiperoxaluria primaria: Nedosiran (Rivfloza®; FDA). Deficiencia de arginasa-1: Pegzilarginasa (Loargys®; EMA). Polineuropatía de la amiloidosis hereditaria mediada por transtiretina: Eplontersen (Wainua®; FDA). (B) SANGRE Y SISTEMA HEMATOPOYÉTICO: Anemia de células falciformes (drepanocítica) y beta talasemia: Exagamglogene Autotemcel (Casgevy®; EMA/FDA). Anemia de células falciformes (drepanocítica): Lovotibeglogene Autotemcel (Lyfgenia®; FDA). Púrpura trombótica trombocitopénica: ADAMTS13 (Adzyna®; FDA). Profilaxis antiinfecciosa en cateterismo venoso: Taurolidina/Heparina (Defencath®; FDA). (D) DERMATOLOGÍA: Dermatitis atópica: Lebrikizumab (Ebglyss®; EMA). (H) PREPARACIONES HORMONALES SISTÉMICAS: Hipoparatiroidismo: Palopegteriparatida (Yorvipath®; EMA). (J) ANTIINFECCIOSOS SISTÉMICOS: Gripe A : Vacuna gripe A zoonótica (H5N1) (Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus®; EMA). Virus Chikungunya: Vacuna Virus Chikungunya viva (Ixchiq®; FDA). (L) AGENTES ANTINEOPLÁSICOS E INMUNOMODULADORES: Leucemia mieloide aguda: Decitabina/Cedazuridina (Inaqovi®; EMA). Carcinoma nasofaríngeo: Toripalimab (Loqtorzi®; FDA). Cáncer colorrectal: Fruquintinib (Fruzaqla®; FDA). Cáncer de mama: Capivasertib (Truqap®; FDA). Cáncer de pulmón: Repotrectinib (Augtyro®; FDA). Tumores desmoides: Nirogacestat (Ogsiveo®; FDA). Miastenia grave: Zilucoplan (Zilbrysq®; EMA/FDA). Neutropenia: Efbemelanograstim (Ryzneuta®; FDA). Hemoglobinuria nocturna paroxística: Iptacopan (Fabhalta®; FDA). (M) SISTEMA MÚSCULO-ESQUELÉTICO: Distrofia muscular de Duchenne: Vamorolona (Agamre®; EMA/FDA). (N) SISTEMA NERVIOSO: Depresión: Gepirona (Exxua®; FDA). (V) VARIOS: Hiperfosfatemia en insuficiencia renal: Tenapanor (Xphozah®; FDA).



(A) TRACTO ALIMENTARIO Y METABOLISMO

Etrasimod (Velsipity®) Pfizer (FDA, USA; EMA, UE)



Indicación: Tratamiento de la colitis ulcerosa activa de moderada a grave en adultos.

Tipo: Medicamento sintético estándar constituido por L-arginina, (3R)-7-[[4-ciclopentil-3-(trifluoroetil)fenil]metoxi]-1,2,3,4-tetrahidrociclopent[b]indol-3-acetato. Autorizado en Estados Unidos (FDA) el 12-10-2023; evaluado favorablemente en la Unión Europea (EMA) el 14-12-2023.

Mecanismo: Modulador del receptor de esfingosina 1-fosfato (S1P) que se une con alta afinidad a los subtipos 1, 4 y 5 del receptor S1P. Bloquea parcial y reversiblemente la capacidad de los linfocitos para salir de los órganos linfoides, reduciendo el número de linfocitos en la sangre periférica. Los efectos terapéuticos parecen deberse a la reducción de la migración de linfocitos hacia el intestino.

Eficacia clínica: Dos estudios clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en sujetos adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave que tuvieron una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a una o más opciones de tratamiento. El primero tuvo una duración de 52 semanas y el segundo de 12. En el primer estudio, la eficacia se evaluó en 408 sujetos adultos con una mMS (puntuación de Mayo modificada) inicial de 5 a 9 (mediana de 7) y los criterios de valoración coprimarios fueron la proporción de sujetos logrando la remisión clínica en la semana 12 (27 vs. 7%) y en la semana 52 (32 vs. 7%). En el segundo estudio, la eficacia se evaluó en 333 sujetos adultos con similares características a los anteriores, siendo el criterio de valoración principal la proporción de sujetos que lograron la remisión clínica en la Semana 12 (26 vs. 15%).

Eventos adversos: Los más comunes son cefalea (9%), aumento de los valores enzimáticos hepáticos (6%) y mareos (5%).

Nedosiran (Rivfloza®) Novo Nordisk (FDA, USA)

Indicación: Indicado para reducir los niveles de oxalato urinario en niños de 9 años de edad y mayores y adultos con hiperoxaluria primaria tipo 1 (PH1) y función renal relativamente conservada ($\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Tipo: Medicamento biológico constituido por un pequeño ARN de interferencia (siRNA) bicatenario con cuatro residuos de N-acetil-D-galactosamina (GalNAc) unidos covalentemente. Autorizado en Estados Unidos (FDA) el 29-9-2023 como medicamento huérfano (*Orphan drug*), mediante revisión prioritaria (*Priority Review*), con bono para la revisión prioritaria de enfermedades pediátricas raras (*Rare Pediatric Disease Priority Review Voucher, RPD*) y designado como terapia innovadora (*Breakthrough Therapy*); no autorizado aún en la Unión Europea (EMA).

Mecanismo: Tras su administración subcutánea, los azúcares conjugados con GalNAc se unen a los receptores de asialoglicoproteína (ASGPR) permitiendo la incorporación de nedosiran a los hepatocitos, donde reduce los niveles de lactato deshidrogenasa hepática (LDH) mediante la degradación del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de LDHA mediante la interferencia del ARN. La reducción de la LDH hepática mediante nedosiran reduce la producción de oxalato en el hígado, reduciendo así la carga de oxalato.

Eficacia clínica: Un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en 35 pacientes de 6 años o más con PH1 una $\text{TfGe} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, con una mediana de edad de 20 años (9-46). La variable principal de eficacia fue el área bajo la curva, desde los días 90 a 180, del cambio porcentual desde el valor inicial en la excreción urinaria de oxalato de 24 horas (AUC Uox 24 horas). La media de mínimos cuadrados (LS) del AUC Uox en 24 horas fue -3486 en el grupo de nedosiran en comparación con +1490 en el de placebo. El cambio porcentual medio LS desde el valor inicial en la excreción urinaria de oxalato de 24 horas, promediado durante los días 90, 120, 150 y 180, fue -37% en el grupo de nedosiran y +12% en el de placebo (diferencia de 49 puntos porcentuales).

Eventos adversos: Los más comunes son reacciones en el lugar de la inyección (39%): eritema, dolor, hematomas y erupción cutánea; en general, fueron leves y no condujeron a la interrupción del tratamiento.

Pegzilarginasa (Loargys®) Immedica (EMA, UE)

Indicación: Tratamiento la deficiencia de arginasa 1 (ARG1-D), también conocida como hiperargininemia, en adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años de edad.

Tipo: Medicamento biológico constituido por arginasa 1 recombinante humana sustituida por cobalto, producida en células de *Escherichia coli*, conjugada covalentemente con metoxipolietilenglicol (mPEG). Autorizado por la Unión Europea (EMA) el 15-12-2023 como medicamento huérfano (*Orphan drug*); no autorizado previamente en Estados Unidos (FDA).

Mecanismo: Arginasa 1 humana recombinante sustituida por cobalto conjugada con portadores de mPEG de 5 kDa en un grado de sustitución de 6-12 moles de mPEG por mol de proteína. El portador de mPEG reduce el aclaramiento de la pegzilarginasa, lo que provoca como resultado una semivida prolongada, manteniendo al mismo tiempo las funciones de la enzima. Pegzilarginasa se emplea para sustituir la actividad deficiente de la enzima arginasa 1 humana en pacientes con ARG1D, una enfermedad metabólica hereditaria caracterizada por la deficiencia de la enzima arginasa 1 y asociada a la elevación persistente de la arginina plasmática que conduce a las manifestaciones de la enfermedad y a la progresión de los síntomas clínicos.

Eficacia clínica: Un ensayo multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo que incluyó a 32 sujetos pediátricos y adultos de 2 a 29 años con ARG1-D. La variable principal de eficacia midió la reducción con respecto al nivel basal de la arginina plasmática en los sujetos tratados con pegzilarginasa en comparación con placebo a la semana 24 (76,7% vs. 0%). La proporción de sujetos que alcanzaron los niveles diana de arginina recomendados por las guías ($< 200 \mu\text{M}$) fue del 90.5% vs. 0%. Las variables secundarias clave para evaluar la movilidad funcional fueron la medición de la función motora gruesa, ítem E de la GMFM (Gross Motor Function Measure; E: caminar, correr, saltar): [4,2 vs -0,4] y la prueba de marcha de 2 minutos (2MWT) [7,4 vs. 1,9 m]. Durante el periodo de extensión abierto, los sujetos que habían recibido previamente pegzilarginasa demostraron mejorías sostenidas en los niveles plasmáticos de arginina, las puntuaciones GMFM-E y 2 MWt. Los pacientes aleatorizados inicialmente a placebo y tratados con pegzilarginasa en el periodo de extensión abierto mostraron también reducciones similares con respecto al valor basal de los niveles plasmáticos medios de arginina

Eventos adversos: El más común es la hipersensibilidad (12,5 %).

Eplontersen (Wainua®) Ionis (FDA, USA)

Indicación: Tratamiento de la polineuropatía de la amiloidosis hereditaria mediada por transtiretina (TTR) en adultos.

Tipo: Medicamento sintético estándar constituido por un oligonucleótido antisentido (ASO) unido covalentemente a un ligando que contiene tres residuos de N-acetil galactosamina

(GalNAc) para permitir la entrega del ASO a los hepatocitos. Autorizado en Estados Unidos (FDA) el 21-12-2023 como medicamento huérfano (*Orphan drug*), mediante revisión prioritaria (*Priority Review*); no autorizado aún en la Unión Europea (EMA).

Mecanismo: Provoca la degradación del ARNm de TTR mutante y de tipo salvaje mediante la unión al ARNm de TTR, lo que da como resultado una reducción de la proteína TTR sérica y los depósitos de proteína TTR en los tejidos.

Eficacia clínica: Un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y abierto en pacientes adultos con polineuropatía causada por amiloidosis hereditaria mediada por transtiretina. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 6:1 para recibir 45 mg de eplontersen una vez cada 4 semanas (N=144) o 284 mg de inotersen una vez por semana (N=24), respectivamente, como inyecciones subcutáneas. El noventa y siete por ciento de los pacientes tratados con eplontersen y el 83% de los pacientes tratados con inotersen completaron al menos 35 semanas del tratamiento asignado. Las evaluaciones de eficacia se basaron en una comparación del grupo eplontersen con un grupo de placebo externo (N=60) en otro estudio compuesto por una población comparable de pacientes adultos. Los criterios de valoración de eficacia fueron el cambio desde el inicio hasta la semana 35 en la puntuación compuesta de la Escala de deterioro de neuropatía modificada +7 (mNIS+7) [0,2 vs. 9,2] y el cambio desde el inicio hasta la semana 35 en la puntuación total de la calidad de vida de Norfolk-Neuropatía diabética (QoL-DN) [-3,1 vs. 8,7].

Eventos adversos: Los más comunes son disminución de vitamina A (15%), vómitos (9%), proteinuria (8%), reacciones en el lugar de la inyección (7%) y visión borrosa (6%).

(B) SANGRE Y SISTEMA HEMATOPOYÉTICO

Exagamglogene Autotemcel (Casgevy®) Vertex (FDA, USA; EMA, UE)

Indicación: Tratamiento de la anemia de células falciformes (drepanocítica) grave en pacientes de 12 años de edad y mayores con crisis vasooclusivas (COV) recurrentes para quienes es apropiado un trasplante de células madre hematopoyéticas y un antígeno leucocitario humano (HLA). Tratamiento de la β -talasemia dependiente de transfusiones en pacientes de 12 años de edad y mayores para quienes el trasplante de células madre hematopoyéticas (HSC) es apropiado y no lo es un donante de HSC emparentado con antígeno leucocitario humano (HLA). La segunda indicación solo corresponde a la Unión Europea (EMA).

Tipo: Medicamento de terapia avanzada (génica), constituido por células madre hematopoyéticas CD34+ autólogas



editadas mediante tecnología CRISPR/Cas9 en la región potenciadora específica de eritroides del gen BCL11A para reducir la expresión de BCL11A en células del linaje eritroide, lo que conduce a una mayor producción de proteína de hemoglobina fetal (HbF). Autorizado en Estados Unidos (FDA) el 8-12-2023 como medicamento huérfano (*Orphan drug*), por vía rápida (*Fast Track*), mediante revisión prioritaria (*Priority Review*) y designado como terapia avanzada de medicina regenerativa (*Regenerative Medicine Advanced Therapy, RMAT*); evaluado favorablemente en la Unión Europea (EMA) el 14-12-2023, con revisión prioritaria (*Priority Medicines; PRIME*), como medicamento huérfano (*Orphan drug*) y de forma condicional (*Conditional marketing authorisation*).

Mecanismo: Las células CD34+ editadas se injertan en la médula ósea del paciente y se diferencian en células del linaje eritroide con expresión reducida de BCL11A. La expresión reducida de BCL11A da como resultado un aumento en la expresión de γ -globina y la producción de proteína HbF en células eritroides. En pacientes con anemia falciforme grave, la expresión de HbF reduce la concentración de hemoglobina S intracelular (HbS), evitando que los glóbulos rojos se hagan falciformes y abordando la causa subyacente de la enfermedad, eliminando así las crisis vasooclusivas recurrentes y aborda la hemoglobina A ausente en pacientes con β -talasemia.

Eficacia clínica: Un ensayo multicéntrico de un solo grupo todavía en curso que evalúa la seguridad y eficacia de una dosis única de CASGEVY en pacientes adultos y adolescentes con anemia de células falciformes. Los pacientes elegibles se sometieron a movilización y aféresis para recolectar células madre CD34+ para la fabricación de CASGEVY, seguido de acondicionamiento mieloablativo e infusión de CASGEVY. Luego se realizó un seguimiento de los pacientes en el ensayo 1 durante 24 meses después de la infusión de CASGEVY. Los pacientes que completan o abandonen el ensayo 1 fueron alentados a inscribirse en el ensayo 2, un ensayo de seguimiento a largo plazo en curso para un seguimiento adicional durante un total de 15 años después de la infusión de CASGEVY. En el momento del análisis intermedio, un total de 63 pacientes se inscribieron en el ensayo, de los cuales 58 (92%) comenzaron la movilización. Un total de 44 (76%) pacientes recibieron una infusión de CASGEVY y formaron el conjunto de análisis completo (FAS). Treinta y un pacientes de la FAS (70%) tuvieron un seguimiento adecuado para permitir la evaluación del criterio de valoración principal de eficacia y formaron el conjunto primario de eficacia. La variable primaria de eficacia fue la proporción de respondedores (VF12: pacientes que no experimentaron ninguna crisis vaso-oclusiva grave durante al menos 12 meses consecutivos dentro de los primeros 24 meses después de la infusión de CASGEVY en el ensayo 1. La evaluación de VF12

comenzó 60 días después de la última transfusión de glóbulos rojos para apoyo postrasplante o manejo de la ECF. La mediana del tiempo transcurrido hasta la última transfusión de glóbulos rojos fue de 19 días después de la infusión de CASGEVY para los pacientes del grupo primario de eficacia y la tasa de respuesta de VF12 fue del 93,5 %. Los pacientes que respondieron a VF12 no experimentaron crisis graves durante el período de evaluación, con una duración media de 22,2 meses en el momento del análisis intermedio.

Eventos adversos: Los más comunes son mucositis (87%), neutropenia febril (48%), reducción del apetito (41%), dolor musculoesquelético (14%), dolor abdominal, colestasis y prurito (todos con el 11%).

Lovotibeglogene Autotemcel (Lyfgenia®) Bluebird Bio (FDA, USA)

Indicación: Tratamiento de pacientes de 12 años de edad o mayores con anemia de células falciformes y antecedentes de eventos vaso-oclusivos.

Tipo: Medicamento de terapia avanzada (génica), constituido por células CD34+ autólogas de pacientes con anemia de células falciformes que contienen células madre hematopoyéticas (HSC) transducidas con BB305 LVV que codifica β (A-T87Q)-globina, suspendidas en una solución de criopreservación. Autorizado en Estados Unidos (FDA) el 8-12-2023 como medicamento huérfano (*Orphan drug*), por vía rápida (*Fast Track*), mediante revisión prioritaria (*Priority Review*) y designado como terapia avanzada de medicina regenerativa (*Regenerative Medicine Advanced Therapy, RMAT*); no autorizado aún en la Unión Europea (EMA).

Mecanismo: El medicamento añade copias funcionales de un gen de β (A)-globina modificado (treonina [T] reemplazada por glutamina [Q] en la posición 87, T87Q: β (A-T87Q)-globina) en las células madre hematopoyéticas (HSC) de los pacientes mediante la transducción de células CD34+ autólogas con BB305 LVV. Después de la infusión de LYFGENIA, las HSC CD34+ transducidas se injertan en la médula ósea y se diferencian para producir glóbulos rojos que contienen β (A-T87Q)-globina biológicamente activa que se combinarán con α -globina para producir hemoglobina funcional que contiene β (A-T87Q)-globina (HbAT87Q). HbAT87Q tiene una afinidad de unión al oxígeno y una curva de disociación de la hemoglobina del oxígeno similares a la HbA natural, reduce los niveles intracelulares y totales de hemoglobina S (HbS) y está diseñado para inhibir estéricamente la polimerización de HbS, limitando así la formación de células falciformes de los glóbulos rojos.

Eficacia clínica: Un estudio de Fase 1/2 multicéntrico, abierto, de un solo brazo, de 24 meses de duración y continuó en un estudio de seguimiento a largo plazo. 43 sujetos se sometieron a aféresis después de la movilización con plerixafor, de los cuales 36 pacientes recibieron acondicionamiento mieloablativo con busulfano. La población de trasplantes para los resultados de eficacia incluyó pacientes con antecedentes de al menos 4 eventos vaso-oclusivos en los 24 meses anteriores al consentimiento informado. Los resultados de eficacia fueron la resolución completa de los eventos vaso-oclusivos (88%) y de los eventos graves (94%) entre 6 y 18 meses después de la infusión de LYFGENIA.

Eventos adversos: Los más comunes son estomatitis, niveles bajos de plaquetas y de glóbulos blancos y rojos, y neutropenia febril.

ADAMTS13 (Adzynma®) Takeda (FDA, USA)

Indicación: Tratamiento de reemplazo enzimático profiláctico o a demanda en pacientes adultos y pediátricos con púrpura trombocitopénica trombótica congénita (cTTP).

Tipo: Medicamento biológico constituido por es una forma recombinante humana bivalente la desintegrina y metaloproteasa con motivos de trombospondina 13 (ADAMTS13). Autorizado en Estados Unidos (FDA) el 9-11-2023 como medicamento huérfano (*Orphan drug*), por vía rápida (*Fast Track*), mediante revisión prioritaria (*Priority Review*) y con bono para la revisión prioritaria de enfermedades pediátricas raras (*Rare Pediatric Disease Priority Review Voucher, RPD*); no autorizado aún en la Unión Europea (EMA).

Mecanismo: ADAMTS13 es una metaloproteasa (zinc) plasmática que regula la actividad del factor von Willebrand (VWF) al escindir multímeros de VWF grandes y ultragrandes en unidades más pequeñas y, por lo tanto, reduciendo las propiedades de unión a plaquetas del VWF y su propensión a formar microtrombos.

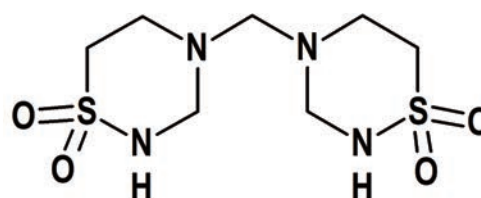
Eficacia clínica: Un estudio global, prospectivo, aleatorizado, con control activo, abierto, multicéntrico, cruzado de dos períodos seguido de un período de continuación de un solo brazo que evaluó la eficacia y seguridad de la terapia profiláctica y a demanda con el fármaco en comparación con las terapias basadas en plasma en 46 pacientes que fueron aleatorizados para recibir 6 meses de tratamiento con ADZYNMA o terapias basadas en plasma (Período 1), luego pasaron al otro tratamiento durante 6 meses (Período 2). Treinta y cinco pacientes ingresaron al período de un solo brazo de 6 meses con ADZYNMA (Período 3). La eficacia del tratamiento profiláctico cse demostró con base en la incidencia de eventos de TTP agudos y subagudos definidos por el protocolo y la tasa anualizada de manifestaciones de la púrpura trombocitopénica

trombótica: eventos agudos (0 con ADZYNMA vs. 0,05 con terapias basadas en plasma), eventos subagudos (0 vs. 4), eventos trombocitopénicos (2,0 vs. 4,44) y eventos microangiopáticos hemolíticos (0,38 vs. 1,47).

Eventos adversos: Los más comunes son cefalea (31,3%), diarrea (16,7%), migraña (14,6), dolor abdominal (12,5%), náuseas (12,5%), infección del tracto respiratorio superior (12,5%), mareos (10,4%) y vómitos (10,4%).

Taurolidina/Heparina (Defencath®) Cormedix (FDA, USA)

Indicación: Para reducir la incidencia de infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con catéteres en pacientes adultos con insuficiencia renal que reciben hemodiálisis crónica a través de un catéter venoso central.



Taurolidina

Tipo: Medicamento estándar constituido por un antimicrobiano sintético, la taurolidina [4,4'-metilenbis(1,2,4-tiadiazinano)-1,1',1'-tetraóxido], y heparina sódica, un anticoagulante. Autorizado en Estados Unidos (FDA) el 15-11-2023 mediante revisión prioritaria (*Priority Review*) y por vía rápida (*Fast Track*); no autorizado aún en la Unión Europea (EMA).

Mecanismo: La taurolidina es un fármaco bactericida. Su mecanismo de acción es inespecífico; daña las paredes celulares microbianas e inhibe la adherencia de los microorganismos a las superficies biológicas. Se ha demostrado que es activo contra la mayoría de los aislados de bacterias Gram positivas (*Staphylococcus aureus*, incluidas las resistentes a meticilina, *St. Epidermidis*, *Enterococcus faecalis*), Gram negativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*) y Hongos (*Candida albicans*, *C. glabrata*). La heparina es un agente anticoagulante que actúa sobre la antitrombina III para inducir un cambio conformacional que mejora notablemente la actividad serina proteasa de la antitrombina III, inhibiendo así los factores de coagulación activados implicados en la secuencia de coagulación, particularmente Xa y IIa.

Eficacia clínica: Se evaluó un total de 806 pacientes con insuficiencia renal que recibían hemodiálisis crónica en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con tratamiento activo, siendo aleatorizados para recibir DEFENCATH o heparina



sola como solución de sellado o bloqueo del catéter. La variable principal de eficacia fue la tasa de eventos de infección del torrente sanguíneo relacionadas con catéteres por 1000 días-catéter: 2,3% (DEFENCATH) vs. 8,0% (heparina sola).

Eventos adversos: Los más comunes son mal funcionamiento del catéter de hemodiálisis (17%), hemorragia/sangrado (7%), náuseas (6%), vómitos (7%) y mareos (6%).

(D) DERMATOLOGÍA

Lebrikizumab (Ebglyss®) Almirall (EMA, UE)

Indicación: Tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en adultos y adolescentes a partir de 12 años con un peso corporal de al menos 40 kg que sean candidatos a una terapia sistémica.

Tipo: Medicamento biológico constituido por un anticuerpo monoclonal tipo IgG4. Autorizado por la Unión Europea (EMA) el 16-11-2023; no autorizado previamente en Estados Unidos (FDA).

Mecanismo: Inmunoglobulina monoclonal (IgG4) que se une con alta afinidad a la interleucina (IL)-13 e inhibe selectivamente su señalización a través del receptor heterodímero IL-4 alfa (IL-4Rα) / IL-13 alfa 1 (IL-13Rα1), de modo que inhibe los efectos resultantes de la IL-13. La inhibición de la señalización de la IL-13 parece ser beneficiosa en enfermedades en las que la IL-13 es un factor contribuyente clave en la patogenia de la enfermedad. Lebrikizumab no impide la unión de la IL-13 al receptor alfa 2 de la IL-13 (IL-13Rα2 o receptor decoy), lo cual permite la internalización de la IL-13 en la célula. Lebrikizumab reduce las concentraciones séricas de algunos mediadores inflamatorios de tipo 2, como la periostina, las inmunoglobulinas E (IgE) totales, ligandos de tipo quimiocina CC (CCL)17 (quimiocina del timo y regulada por activación [TARC]), CCL18 (quimiocina pulmonar y regulada por activación [PARC]) y CCL13 (proteína quimiotáctica de monocitos-4 [MCP-4]).

Eficacia clínica: Tres estudios clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en 1.062 adultos y adolescentes (de 12 a 17 años de edad y con un peso ≥ 40 kg) con dermatitis atópica de moderada a grave y que habían presentado previamente una respuesta inadecuada al tratamiento tópico o tenían una contraindicación médica para recibirlos. Las variables coprimarias de eficacia fueron el porcentaje de pacientes con una puntuación de la Evaluación global del investigador (IGA) de 0 o 1 ("aclaramiento completo" o "aclaramiento casi completo" de las lesiones, respectivamente), con una reducción ≥ 2 puntos con respecto al inicio (33,2-43,1% con lebrikizumab vs. 10,8-12,7% con placebo), y el porcentaje de pacientes que lograron al menos una reducción

del 75% en el índice de extensión y gravedad del eccema (EASI) con respecto al inicio hasta la semana 16 (EASI 75: 52,1-58,8 con lebrikizumab vs. 16,2-18,1% con placebo). Las variables secundarias fueron el porcentaje de pacientes que lograron al menos una reducción del 90 % en el EASI (EASI 90: 30,7-38,1% vs. 9,0-9,5%) y el porcentaje de pacientes con al menos una mejora de 4 puntos con respecto al inicio en la Escala de valoración numérica (NRS) del prurito (39,8-45,9% vs. 11,5-13,0%).

Eventos adversos: Los más comunes son conjuntivitis, ojo seco y reacción en el lugar de la inyección (1-10%).

(H) PREPARACIONES HORMONALES SISTÉMICAS

Palopegteriparatida (Yorvipath®) Ascendis (EMA, UE)

Indicación: Tratamiento sustitutivo de la hormona paratiroidea (PTH) indicado para el tratamiento de adultos con hipoparatiroidismo crónico.

Tipo: Medicamento biológico constituido por un profármaco compuesto de una fracción (secuencia 1-34, del total de 84 aminoácidos) de la hormona paratiroidea (PTH), conjugada con un portador de metoxipolietilenglicol (mPEG) mediante un conector químico. Autorizado por la Unión Europea (EMA) el 17-11-2023 como medicamento huérfano (*Orphan drug*); no autorizado previamente en Estados Unidos (FDA).

Mecanismo: Profármaco conteniendo la fracción (1-34) de PTH. Ésta y su metabolito principal, PTH(1-33), tienen una afinidad y activación similar sobre el receptor 1 de la PTH (PTH1R), similar a la PTH endógena. En condiciones fisiológicas, la PTH se escinde de palopegteriparatida de forma controlada para proporcionar una exposición sistémica continua de PTH activa. La hormona paratiroidea endógena (PTH) es segregada por las glándulas paratiroides como un polipéptido de 84 aminoácidos, ejerciendo su acción mediante receptores específicos (PTH1R) de superficie celular que están expresados, entre otros tejidos, en hueso, riñón y tejido nervioso. La activación de PTH1R estimula la renovación ósea, aumenta la reabsorción renal de calcio y la excreción de fosfato y facilita la síntesis de la vitamina D activa.

Eficacia clínica: Ensayo clínico de fase 3 controlado con placebo, doble ciego de 26 semanas, como tratamiento sustitutivo de la PTH en 82 pacientes adultos con hipoparatiroidismo. La variable primaria de eficacia combinada se definió como la proporción de pacientes en la semana 26 que lograron niveles de calcio en suero dentro de los límites normales (2,07 a 2,64 mmol/l [8,3 a 10,6 mg/dl]), independencia del tratamiento convencional definido como la no necesidad de vitamina D activa y ≤ 600 mg/día de aporte suplementario de calcio, y sin aumento en el tratamiento

del estudio prescrito en 4 semanas antes de la semana 26. La respuesta completa a todos los parámetros se alcanzó en el 78,7% (paloegteriparitada) vs. 4,8% (placebo), y la respuesta individualizada a cada parámetro fue del 80,3 vs. 47,6% (calcio en suero dentro de los límites normales), 98,4 vs. 23,8% (sin necesidad de vitamina D), 93,4 vs. 57,1% (sin aumento en el tratamiento).

Eventos adversos: Los más comunes son cefalea, parestesia, náuseas, reacciones en la zona de inyección y fatiga ($\geq 10\%$).

(J) ANTIINFECCIOSOS SISTÉMICOS

Vacuna Gripe A Zoonótica (H5N1) (Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus®) Seqirus (EMA, UE)

Indicación: Inmunización activa frente a los virus A de la gripe del subtipo H5N1.

Tipo: Medicamento biológico constituido por antígenos de superficie de virus de la gripe (hemaglutinina y neuraminidasa) de la cepa similar a A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) (NIBRG-23) (clado 2.2.1); contiene como adyuvante MF59C.1 (escualeno, polisorbato 80, trioleato de sorbitán, citrato de sodio y ácido cítrico). Autorizado por la Unión Europea (EMA) el 6-10-2023; autorizado previamente en Estados Unidos (FDA) el 29-10-2021.

Mecanismo: Respuesta inmunitaria en forma de anticuerpos específicos frente al virus de la gripe A (H5N1).

Eficacia clínica: Dos ensayos clínicos de fase 3. En el primero 2.566 adultos sanos recibieron dos dosis de la vacuna contra la gripe zoonótica (H5N1) (A/Vietnam/1194/2004), administradas con un intervalo de tres semanas. En el segundo se incluyó a 194 sujetos adultos que recibieron dos dosis de la vacuna contra la gripe zoonótica (H5N1) (A/turkey/Turkey/1/2005) administradas con tres semanas de diferencia. La tasa de seroprotección (área de SRH, anticuerpos anti-HA ≥ 25 mm²) del 91% con ambos tipos de vacunas, que fue del 82% (también con las dos vacunas) en personas mayores de 60 años. La persistencia de anticuerpos tras la primovacuna en personas de mayores se redujo del 1/2 a 1/5 de los niveles posvacuna en el día 202 respecto a los títulos obtenidos el día 43 tras la finalización de la pauta de primovacuna. Hasta un 50% de las personas mayores inmunizadas con la vacuna contra la gripe zoonótica (H5N1) mantuvieron seroprotección a los seis meses.

Eventos adversos: Los más comunes ($\geq 10\%$) son cefalea, mialgia e hinchazón, induración o enrojecimiento en el punto de la inyección.

Vacuna Chikungunya Viva (Ixchiqu®) Valneva (FDA, USA)

Indicación: Prevención de la enfermedad causada por el virus chikungunya (CHIKV) en personas de 18 años y mayores que tienen un mayor riesgo de exposición al CHIKV.

Tipo: Medicamento biológico constituido por virus chikungunya vivos y atenuados (generados mediante genética inversa a partir del clon LR2006 OPY1 de la cepa LRCHIKV de La Reunión); el virus atenuado tiene una delección en la proteína no estructural 3, que codifica un componente del complejo viral de replicasa, y se replica con menos eficiencia que el CHIKV de tipo salvaje. Autorizado en Estados Unidos (FDA) el 9-11-2023 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 (EMA).

Mecanismo: Activa la respuesta inmunitaria específicas frente al CHIKV.

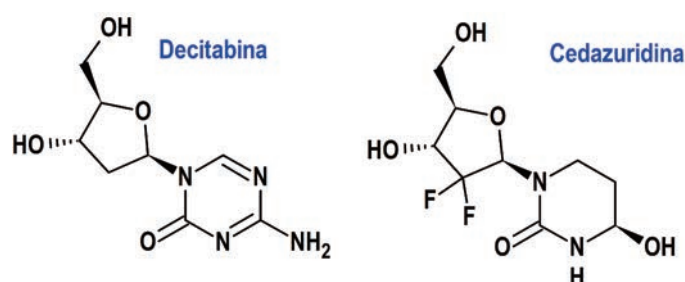
Eficacia clínica: La eficacia de la vacuna contra la enfermedad causada por CHIKV se basó en una evaluación de la serorespuesta definida como un nivel de anticuerpos neutralizantes anti-CHIKV por encima de un umbral (título μ PRNT50 ≥ 150), derivado de un modelo de primates no humanos. Según éste, la tasa de serorespuesta fue del 99% (vacuna) y 0% (placebo) a los 28 días, y del 96% y 0% a los 180 días.

Eventos adversos: Los más comunes (con una diferencia de al menos dos puntos porcentuales sobre el placebo) son cefalea (28,5% con la vacuna y 12,7% con placebo), mialgia (23,9/7,4%), artralgia (17,2/4,9%), fiebre (13,5/0,9%), náusea (11,2/5,6%), reacciones locales de hipersensibilidad (10,6/8,1%) y dolor (6,2/3,7%).

(L) AGENTES ANTINEOPLÁSICOS E INMUNOMODULADORES

Decitabina/Cedazuridina/(Inaqovi®) Otsuka (EMA, UE)

Indicación: Tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) de nuevo diagnóstico que no son candidatos a la quimioterapia de inducción estándar.





Tipo: Medicamento sintético estándar compuesto por una combinación de dos nucleósidos. Un antineoplásico, la decitabina [4-amino-1-[(2R,4S,5R)-4-hidroxi-5-(hidroximetil)oxolan-2-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona], y un inhibidor del metabolismo hepático de la decitabina, la cedazuridina [(4R)-1-[(2R,4R,5R)-3,3-difluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)oxolan-2-il]-4-hidroxi-1,3-diazinan-2-ona]. La combinación fue autorizada por la Unión Europea (EMA) el 15-9-2023 como medicamento huérfano (*Orphan drug*), aunque la decitabina había sido autorizada previamente (20-9-2012) por la EMA como monofármaco para la misma indicación; la combinación fue autorizada previamente en Estados Unidos (FDA) el 7-7-2020.

Mecanismo: La decitabina es un inhibidor metabólico de nucleósidos que actúa tras su fosforilación y la incorporación directa en el ADN. Asimismo, inhibe la ADN metiltransferasa, lo que provoca la hipometilación del ADN y la diferenciación celular o apoptosis. La hipometilación inducida por decitabina en células neoplásicas puede restaurar la función normal de los genes que son críticos para el control de la diferenciación y proliferación celular. En las células que se dividen rápidamente, la citotoxicidad de la decitabina también se puede atribuir a la formación de aductos covalentes entre la ADN metiltransferasa y la decitabina incorporada al ADN. La citidina desaminasa (CDA) es una enzima responsable de la degradación de los nucleósidos de citidina, incluida la decitabina. Los altos niveles de CDA en el tubo gastrointestinal y el hígado degradan rápidamente estos nucleósidos e impiden o limitan su biodisponibilidad oral. La cedazuridina inhibe la CDA y, con ello, su administración oral conjunta con decitabina aumenta la exposición sistémica de la decitabina a través de la inhibición del efecto de primer paso de la decitabina en el intestino y el hígado por la CDA.

Eficacia clínica: Dos ensayos cruzados, aleatorizados y abiertos, totalizando 213 pacientes adultos. El primer ensayo (n=80) demostró una tasa de respuesta completa (RC) del 18% con una duración media de 8,7 meses (rango: 1,1, 18,2). Entre 41 pacientes que dependían de transfusiones de glóbulos rojos y/o plaquetas al inicio del estudio, el 49% se volvieron independientes de estas transfusiones y entre aquellos inicialmente independientes de las transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas al inicio del estudio, el 64% permanecieron independientes de las transfusiones. El segundo estudio mostró una respuesta completa del 21 %, con una mediana de duración de 7,5 meses. Entre los pacientes que dependían de transfusiones de glóbulos rojos y/o plaquetas al inicio del estudio, el 53% se volvieron independientes de las transfusiones y entre los pacientes inicialmente independientes de las transfusiones el 63% permaneció independiente de éstas.

Eventos adversos: Los más comunes ($\geq 20\%$) son fatiga, estreñimiento, hemorragia, mialgia, mucositis, artralgia, náuseas,

disnea, diarrea, erupción cutánea, mareos, neutropenia febril, edema, dolor de cabeza, tos, disminución del apetito, tracto respiratorio superior. Infección, neumonía y aumento de transaminasas. Las anomalías de laboratorio de grado 3 o 4 más comunes ($\geq 50\%$) son disminución de leucocitos, disminución del recuento de plaquetas, disminución del recuento de neutrófilos y disminución de la hemoglobina. Se produjeron muertes durante el tratamiento en el 24% de los pacientes, siendo las causas más frecuentes neumonía (8%), sepsis (3%) y hemorragia en el sistema nervioso central en el contexto de trombocitopenia (3%). Se produjeron interrupciones permanentes del tratamiento en el 14% e interrupciones temporales y reducciones de dosis en el 48%.

Toripalimab (Loqtorzi®) Choerus (FDA, USA)

Indicación: En combinación con cisplatino y gemcitabina, para el tratamiento de primera línea de adultos con carcinoma nasofaríngeo localmente avanzado metastásico o recurrente.

Tipo: Medicamento biológico constituido por una inmunoglobulina kappa humanizada G4 (IgG4). Autorizado en Estados Unidos (FDA) el 27-10-2023 como medicamento huérfano (*Orphan drug*), mediante revisión prioritaria (*Priority Review*) y designado como terapia innovadora (*Breakthrough Therapy*); no autorizado aún en la Unión Europea (EMA).

Mecanismo: Anticuerpo bloqueador del receptor de muerte programada 1 (PD-1). La unión de los ligandos PD-1, PD-L1 y PD-L2, al receptor PD-1 que se encuentra en las células T, inhibe la proliferación de células T y la producción de citocinas. En algunos tumores se produce una regulación positiva de los ligandos PD-1 y la señalización a través de esta vía puede contribuir a la inhibición de la vigilancia inmune activa de las células T de los tumores. Toripalima se une al receptor PD-1 y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2, liberando la inhibición de la respuesta inmune mediada por la vía PD-1, incluida la respuesta inmune antitumoral.

Eficacia clínica: Ensayo aleatorizado, multicéntrico, de una sola región, doble ciego y controlado con placebo en 289 pacientes con carcinoma nasofaríngeo localmente avanzado metastásico o recurrente que no habían recibido quimioterapia sistémica previa para la enfermedad recurrente o metastásica. El tratamiento con toripalimab o placebo continuó hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o un máximo de 2 años. Las evaluaciones del tumor se realizaron cada 6 semanas durante los primeros 12 meses y cada 9 semanas posteriormente. La principal medida de resultado de eficacia fue la supervivencia libre de progresión evaluada por el Comité de Revisión Independiente Cegado (BIRC) según RECIST v1.1. (11,7 vs. 8,0 meses). Las medidas de resultado de eficacia adicionales incluyen la tasa de respuesta

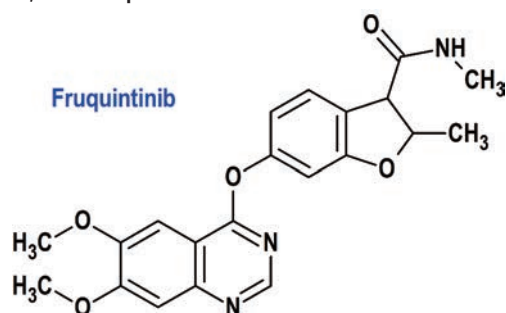


general (77%, incluyendo 19% con respuesta completa vs. 66% con 11% de respuesta completa) y la supervivencia general evaluadas por BIRC a los cuatro años (61 vs. 47%).

Eventos adversos: Los más comunes ($\geq 20\%$) son: náuseas (71%), vómitos (68%), disminución del apetito (55%), estreñimiento (39%), hipotiroidismo (38%), erupción cutánea (36%), pirexia (32%), diarrea (31%), neuropatía periférica (30%), tos (26%), dolor musculoesquelético (25%), infección de las vías respiratorias superiores (23%), insomnio (23%), mareos (21%) y malestar (21%). Las anomalías de laboratorio de Grado 3 o 4 más comunes ($\geq 2\%$) fueron: disminución de neutrófilos (58%), disminución de linfocitos (57%), disminución de hemoglobina (50%), disminución de plaquetas (33%), disminución de potasio (10%), disminución de sodio (9%), aumento de alanina aminotransferasa (6%), aumento o disminución de magnesio (4,2% cada uno), disminución de calcio (3,5%), aumento de aspartato aminotransferasa (2,7%) y aumento de bilirrubina (2,1%).

Fruquintinib (Fruzaqla®) Takeda (FDA, USA)

Indicación: Tratamiento pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico que han sido tratados previamente con quimioterapia basada en fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán, una terapia anti-VEGF y, si RAS de tipo salvaje y médicamente apropiado, una terapia anti-EGFR.



Tipo: Medicamento sintético estándar constituido por la 6-[[6,7-dimetoxiquinazolin-4-il]oxi]-N,2-dimetil-1-benzofuran-3-carboxamida. Autorizado en Estados Unidos (FDA) el 8-11-2023 mediante revisión prioritaria (*Priority Review*); no autorizado aún en la Unión Europea (EMA).

Mecanismo: Inhibidor de la cinasa de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) -1, -2 y -3, inhibiendo la proliferación de células endoteliales y la formación de túbulos mediada por VEGF.

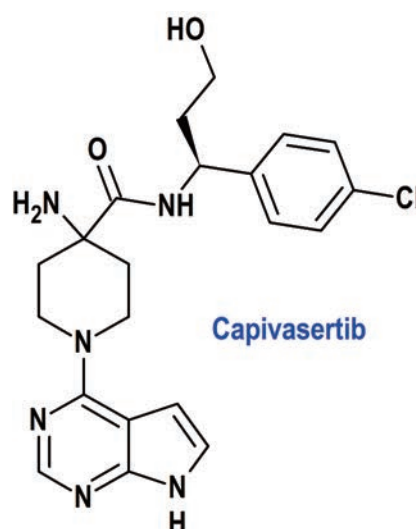
Eficacia clínica: Dos ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, que evaluaron a un total de 1107 pacientes con cáncer colorrectal metastásico que tuvieron progresión de la enfermedad durante o después de una

quimioterapia previa. La variable principal de eficacia en ambos ensayos fue la supervivencia global: mediana de 7,4 meses (fruquintinib) vs. 4,8 (placebo) en el primer estudio y 9,3 vs. 6,6 en el segundo.

Eventos adversos: Los más comunes ($\geq 20\%$) son hipertensión, eritrodismetia palmo-plantar, proteinuria, disfonía, dolor abdominal, diarrea y astenia.

Capivasertib (Truqap®) AstraZeneca (FDA, USA)

Indicación: Tratamiento en combinación con fulvestrant de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor hormonal (HR) positivo y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo con una o más alteraciones de PIK3CA/AKT1/PTEN después de la progresión con al menos un régimen endocrino en el entorno metastásico o recurrencia en o dentro de los 12 meses posteriores a completar la terapia adyuvante.



Tipo: Medicamento sintético estándar constituido por la 4-amino-N-[(1S)-1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil]-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinacarboxamida. Autorizado en Estados Unidos (FDA) el 16-11-2023 mediante revisión prioritaria (*Priority Review*); no autorizado aún en la Unión Europea (EMA).

Mecanismo: Inhibidor de las 3 isoformas de la serina/treonina cinasa AKT (AKT1, AKT2 y AKT3) e inhibe la fosforilación de sustratos de AKT posteriores. La activación de AKT en tumores es el resultado de la activación de vías de señalización ascendentes, mutaciones en AKT1, pérdida de la función del homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN) y mutaciones en la subunidad catalítica alfa de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PIK3CA). In vitro, capivasertib reduce el crecimiento de líneas celulares de

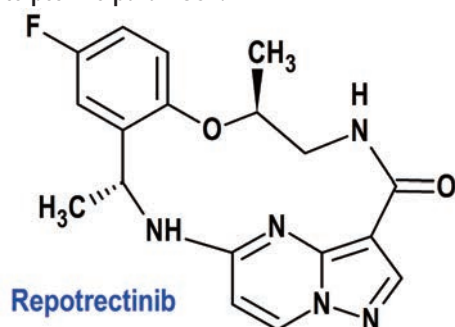
cáncer de mama, incluidas aquellas con mutaciones relevantes de PIK3CA o AKT1 o alteración de PTEN.

Eficacia clínica: Ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 708 pacientes adultos con cáncer de mama HR positivo localmente avanzado (inoperable) o metastásico y HER2 negativo, de los cuales 289 pacientes tenían tumores con alteraciones elegibles de PIK3CA/AKT1/PTEN. La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión en la población de pacientes cuyos tumores tienen alteraciones de PIK3CA/AKT1/PTEN: mediana de 7,3 meses (capivasertib) vs. 3,1 meses (placebo). Las variables secundarias de eficacia fueron la supervivencia global a los 12 meses (24,5 vs. 12,7%), la tasa de respuesta objetiva (26 vs. 8%) y la duración de la respuesta (medianas de 10,2 vs. 8,6 meses).

Eventos adversos: Los más comunes son diarrea (77%), reacción adversa cutánea (56%), disminución de linfocitos (49%), disminución de hemoglobina (47%), fatiga (38%), aumento de glucosa en ayunas (37%), náuseas y disminución de leucocitos (35% cada uno), aumento de triglicéridos (30%), estomatitis (25%), disminución de neutrófilos (25%) y vómitos (21%). Se produjeron reacciones adversas graves en el 18% de los pacientes y fue necesario interrumpir permanentemente el tratamiento en el 10%; un 1,3% experimentaron eventos adversos mortales.

Repotrectinib (Augtyro®) Bristol Myers Squibb (FDA, USA)

Indicación: Tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico positivo para ROS1.



Tipo: Medicamento sintético estándar constituido por la (3R,11S)-6-fluoro-3,11-dimetil-10-oxa-2,13,17,18,21-pentaazatetracido[13.5.2.04.9.018.22]docosa-1(21),4,6,8,15(22),16,19-heptaen-14-ona. Autorizado en Estados Unidos (FDA) el 15-11-2023 como medicamento huérfano (*Orphan drug*), mediante revisión prioritaria (*Priority Review*); no autorizado aún en la Unión Europea (EMA).

Mecanismo: Inhibidor del protooncogén ROS1 (tirosina-proteína cinasa ROS1) y de las tirosina cinasas del receptor de

tropomiosina (TRK) TRKA, TRKB y TRKC. Las proteínas de fusión que incluyen dominios ROS1 pueden impulsar el potencial tumorigénico mediante la hiperactivación de vías de señalización posteriores que conducen a una proliferación celular sin restricciones.

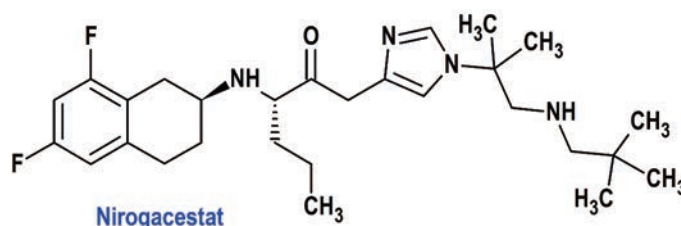
Eficacia clínica: Ensayo clínico multicéntrico, de un solo brazo, abierto y de múltiples cohortes en 127 pacientes (71 pacientes sin tratamiento previo con ROS1 TKI que recibieron hasta 1 línea previa de quimioterapia y/o inmunoterapia basada en platino y 56 pacientes que recibieron 1 ROS1 TKI previo sin quimioterapia o inmunoterapia previa basada en platino). Las variables principales de eficacia fueron la tasa de respuesta general confirmada completa (6% en pacientes naïve vs. 5% en pretratados) y parcial (73 vs. 32%) y la mediana de la duración de la respuesta: 34,1 vs. 14,8 meses.

Eventos adversos: Los más comunes son mareos (64%), disgeusia (50%), neuropatía periférica (47%), estreñimiento (37%), disnea (30%), ataxia (29%), fatiga (29%), trastornos cognitivos (23%) y náuseas (20%).

Nirogacestat (Ogsiveo®) Springworks (FDA, USA)

Indicación: Para pacientes adultos con tumores desmoides progresivos que requieren tratamiento sistémico.

Tipo: Medicamento sintético estándar constituido por la (S)-2-(((S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H imidazol-4-il)pentanamida. Autorizado en Estados Unidos (FDA) el 27-11-2023 como medicamento huérfano (*Orphan drug*), por vía rápida (*Fast Track*), mediante revisión prioritaria (*Priority Review*) y designado como terapia innovadora (*Breakthrough Therapy*); no autorizado aún en la Unión Europea (EMA).



Mecanismo: Inhibidor de la gamma secretasa que bloquea la activación proteolítica del receptor Notch. Cuando este receptor Notch se encuentra desregulado, puede activar vías que contribuyen al crecimiento de tumores desmoides. Este tipo de tumores, que suelen ser benignos, están constituidos por tejidos blandos que se forman en el tejido fibroso (conjuntivo), localizándose más habitualmente en brazos, piernas o abdomen, aunque también pueden presentarse en la cabeza y el cuello. La vía de señalización Notch desempeña un papel clave para regular el destino celular,

crecimiento, proliferación y la muerte celular programada durante el desarrollo y especialmente en procesos proliferativos de la neurogénesis y mantenimiento de nichos de célula madre.

Eficacia clínica: Un ensayo internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 142 pacientes adultos con tumores desmoides progresivos no susceptibles de cirugía. La variable clínica principal de eficacia fue la tasa de supervivencia libre de progresión (porcentaje de pacientes sin eventos radiográficos o clínicos: 83 vs. 49%) y la variable secundaria fue la tasa de respuesta objetiva (41%; 7% completa y 34% parcial vs. 8%; 0% completa y 8% parcial).

Eventos adversos: Los más comunes (> 15%) son diarrea, toxicidad ovárica, erupción cutánea, náuseas, fatiga, estomatitis, dolor de cabeza, dolor abdominal, tos, alopecia, infección del tracto respiratorio superior y disnea.

Zilucoplan (Zilbrysq®) UCB (FDA, USA; EMA, UE)

Indicación: Tratamiento de la miastenia grave generalizada en pacientes adultos con anticuerpos anti-receptor de acetilcolina (AChR) positivos.

Tipo: Medicamento sintético estándar constituido por un péptido macrocíclico formado por 15 aminoácidos, en el que los aminoácidos Lys (1) y Asp (6) forman un anillo lactámico. Autorizado en Estados Unidos (FDA) el 17-10-2023 como medicamento huérfano (*Orphan drug*); autorizado en la Unión Europea (EMA) el 1-12-2023.

Mecanismo: Zilucoplan inhibe los efectos de la proteína del complemento C5 a través de un mecanismo de acción doble. Se une específicamente a C5, inhibiendo así su escisión por parte de la C5 convertasa en C5a y C5b, lo que da lugar a una disminución del ensamblaje y la actividad citolítica del complejo de ataque a la membrana (MAC). Además, al unirse a la fracción C5b de C5, zilucoplan impide estéricamente la unión de C5b a C6, lo que impide el posterior ensamblaje y la actividad del MAC, en caso de que se forme C5b. Un 80% de los pacientes con miastenia grave tienen anticuerpos positivos contra el receptor de acetilcolina (AChR), en los que la unión de autoanticuerpos antiAChR al AChR da como resultado una activación incontrolada e inapropiada de la vía clásica del complemento. El complejo inmunológico formado por el complejo autoanticuerpo-antígeno activa el componente C1 de la vía clásica del complemento. Esto conduce a una serie de pasos de escisión enzimática, que culminan en la escisión del componente 5 del complemento (C5) en C5a y C5b y el depósito del complejo de ataque a la membrana citolítica (C5b-9, MAC) en la membrana postsináptica de la unión neuromuscular y lesión posterior de la placa terminal neuromuscular, lo que conduce a una falla de la

transmisión neuromuscular.

Eficacia clínica: Un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 12 semanas de duración en 174 pacientes. El criterio de valoración principal de eficacia fue una comparación del cambio desde el inicio entre los grupos de tratamiento en la puntuación total de la escala de actividades de la vida diaria específicas de miastenia gravis (MGADL) después de doce semanas de tratamiento. La MG-ADL evalúa el impacto de la gMG en las funciones diarias de 8 signos o síntomas que normalmente se ven afectados en la miastenia grave, con una puntuación total que varía de 0 a 24, y las puntuaciones más altas indican mayor deterioro. Los resultados mostraron reducciones de la escala MG-ADL de 4,4 puntos con zilucoplan y de 2,3 con placebo.

Eventos adversos: Los más comunes son reacciones en el lugar de la inyección (29% vs. 16% con placebo), infecciones del tracto respiratorio superior (14/7%), diarrea (11/2%), infección del tracto urinario (8/5%), náuseas o vómitos (8/7%), Aumento de lipasa (7/0%) y de amilasa (5/1%).

Efbemalenograstim (Ryzneuta®) Evive (FDA, USA)

Indicación: Para disminuir la incidencia de infección, manifestada por neutropenia febril, en pacientes adultos con neoplasias malignas no mieloides que reciben fármacos anticancerosos mielosupresores asociados con una incidencia clínicamente significativa de neutropenia febril.

Tipo: Medicamento biológico constituido por una proteína de fusión recombinante de 413 aminoácidos que consta de G-CSF (un factor de crecimiento de leucocitos) humano, un conector de 16 aminoácidos y la porción Fc de la IgG2 humana. Autorizado en Estados Unidos (FDA) el 16-11-2023; no autorizado aún en la Unión Europea (EMA).

Mecanismo: Factor estimulante de colonias que actúa sobre las células hematopoyéticas uniéndose a receptores específicos de la superficie celular, estimulando la proliferación, diferenciación, compromiso y activación funcional de las células terminales.

Eficacia clínica: Dos estudios aleatorios y controlados. El primero fue un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que empleó doxorubicina y docetaxos para el tratamiento de cáncer de mama. En este estudio, 122 pacientes fueron aleatorizados para recibir una única inyección subcutánea de efbemalenograstim o placebo el día 2 del ciclo 1 de quimioterapia. La variable principal de eficacia fue la duración media de la neutropenia grave (Grado 4) en el ciclo 1: 1,4 vs. 4,3 días; asimismo, la incidencia de neutropenia febril fue del 4,8 vs. 25,6%. El segundo fue un estudio aleatorizado y controlado con tratamiento activo (pegfilgrastim) que empleó docetaxel y ciclofosfamida para el

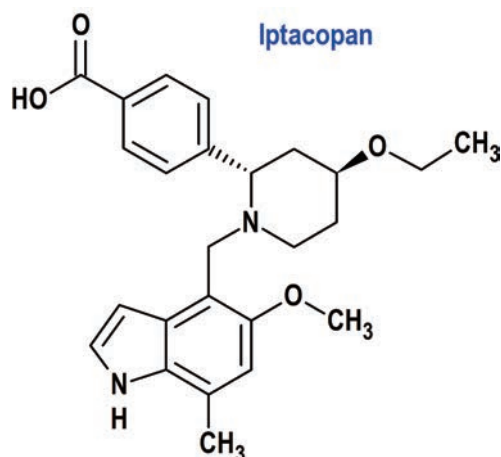
tratamiento del cáncer de mama no metastásico en 393 pacientes. La media de días de neutropenia grave (Grado 4) fue la misma (0,6 días) con ambos tratamientos.

Eventos adversos: Los más comunes ($\geq 10\%$) son fatiga, dolor óseo, náuseas, anemia y trombocitopenia.

Iptacopan (Fabhalta®) Novartis (FDA, USA)

Indicación: Tratamiento de adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).

Tipo: Medicamento sintético estándar, constituido por la (2S,4S)-2-(4-carboxifenil)-4-etoxi-1-[(5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)metil]piperidina. Autorizado en Estados Unidos (FDA) el 5-12-2023 como medicamento huérfano (*Orphan drug*), mediante revisión prioritaria (*Priority Review*); no autorizado aún en la Unión Europea (EMA).



Mecanismo: Iptacopan se une al factor B de la vía alternativa del complemento y regula la escisión de C3, la generación de efectores posteriores y la amplificación de la vía terminal. En la hemoglobinuria paroxística nocturna, la hemólisis intravascular está mediada por el complejo de ataque a la membrana, mientras que la hemólisis extravascular se ve facilitada por la opsonización de C3b. Iptacopan actúa sobre la vía alternativa de la cascada del complemento para controlar tanto la hemólisis extravascular como la Hiv intravascular.

Eficacia clínica: Un estudio multicéntrico, abierto, de 24 semanas, controlado con comparador activo (eculizumab o ravulizumab) en 97 adultos con HPN y anemia residual (hemoglobina < 10 g/dL) a pesar del tratamiento previo con un régimen estable de tratamiento anti-C5 (eculizumab o ravulizumab) durante al menos 6 meses antes de la aleatorización. Las variables clínicas principales fueron el porcentaje de pacientes con aumento sostenido de los niveles de hemoglobina ≥ 2 g/dL desde el inicio en ausencia de transfusiones (82,3% con iptacopan vs. 0% con

eculizumab o ravulizumab) y el de pacientes con nivel sostenido de hemoglobina ≥ 12 g/dL en ausencia de transfusiones (67,7 vs. 0%). Como variable secundaria se determinó el porcentaje de pacientes que evitaron la transfusión (95,2 vs. 45,7%).

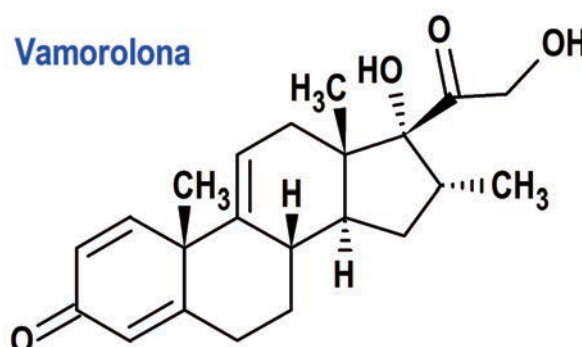
Eventos adversos: Los más comunes ($\geq 10\%$) son dolor de cabeza (19%), nasofaringitis (16%), diarrea (15%), dolor abdominal (15%), infección bacteriana (11%), infección viral (10%) y náuseas (10%).

(M) SISTEMA MÚSCULO-ESQUELÉTICO

Vamorolona (Agamree®) Santhera (EMA, UE; FDA, USA)

Indicación: Tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) en pacientes de 2 años de edad y mayores.

Tipo: Medicamento sintético estándar constituido por la 17 α 21-dihidroxi-16 α -metil-pregna-1,4,9(11)-trieno-3,20-diona. Autorizado en Estados Unidos (FDA) el 26-10-2023 como medicamento huérfano (*Orphan drug*); autorizado en la Unión Europea (EMA) el 14-12-2023.



Mecanismo: Corticosteroide que actúa a través del receptor de glucocorticoides, produciendo efectos antiinflamatorios e inmunosupresores. Se desconoce el mecanismo preciso por el cual la vamorolona ejerce su efecto en pacientes con DMD.

Eficacia clínica: Un estudio multinacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo y activo, de 24 semanas de duración, sobre 121 pacientes masculinos con DMD. El criterio de valoración principal fue el cambio desde el valor inicial hasta la semana 24 en la velocidad de la prueba de tiempo para ponerse de pie (TTSTAND), una medida de la función muscular que mide el tiempo necesario para que el paciente se ponga de pie hasta una posición erguida desde una posición supina (piso): +0,048 (vamorolona) vs. -0,012 (placebo). Los criterios de valoración secundarios consistieron en el cambio desde el inicio hasta la semana 24 en la prueba de caminata de 6 minutos (6MWT, mide la distancia que un paciente puede caminar sobre una superficie plana y dura en un período de 6 minutos):



+29 vs. -14 m; y el tiempo para correr/caminar 10 metros (TTRW, mide el tiempo que tarda un paciente en correr o caminar 10 metros): 0,258 vs. 0,014 m/s.

Eventos adversos: Los más comunes son signos cushingoides (7% con la dosis de 2 mg/kg/d; 29% con la dosis de 6 mg/kg/d; 0% con placebo), trastornos psiquiátricos (comportamiento anormal, agresión, agitación, ansiedad, irritabilidad, estado de ánimo alterado, trastornos del sueño y estereotipos: 7/21/14%), vómitos (17/ 14/7%), aumento de peso (0/11/3%), deficiencia de vitamina D (7/11/0%), tos (10/7/3%), dolor de cabeza (7/7/3%), diarrea (3/7/3%), aumento del apetito (3/7/3%) y rinitis (3/7/3%).

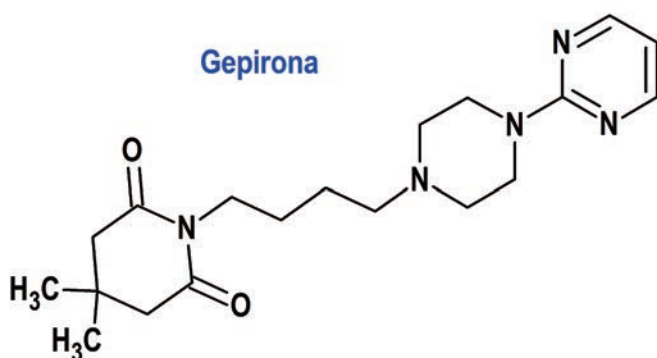
(N) SISTEMA NERVIOSO

Gepirona (Exxua®) Fabre Kramer (FDA, USA)

Indicación: Tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) en adultos.

Tipo: Medicamento sintético estándar constituido por la 4,4-dimetil-1-[4-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]butil]-2,6-piperidinadiona. Autorizado en Estados Unidos (FDA) el 22-9-2023; no autorizado aún en la Unión Europea (EMA).

Mecanismo: Modulación de la actividad serotoninérgica en el SNC a través de la actividad agonista selectiva en los receptores 5HT1A. Su metabolito 3'-OH-gepirona contribuye significativamente a la acción de la gepirona.



Eficacia clínica: Dos estudios de ocho semanas, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y de dosis flexible en un total de 442 adultos (de 18 a 69 años) que cumplen con los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-IV) para el TDM. La variable principal de eficacia en ambos estudios fue el cambio desde el inicio en la puntuación total de la Escala de Calificación de Depresión de Hamilton (HAMD-17) en la Semana 8 en comparación con el placebo, registrándose una reducción estadísticamente significativa del 40 vs 30% y del 43 vs. 33%, respectivamente.

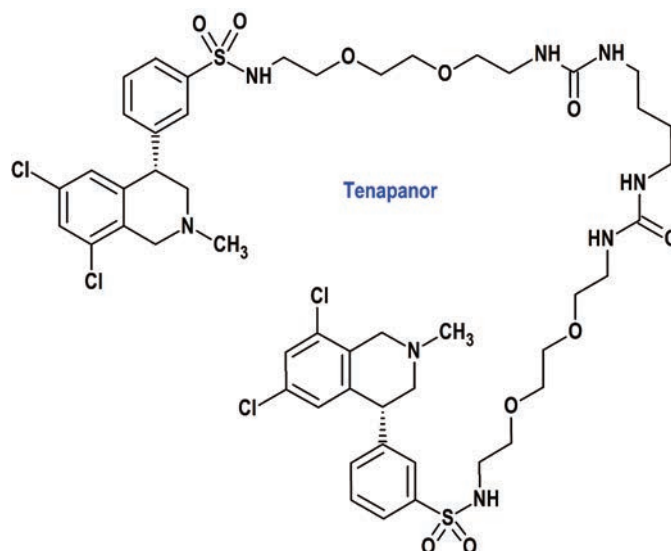
Eventos adversos: Los más comunes ($\geq 5\%$ y, al menos, doble de incidencia que el placebo) son mareos (49/10%), náusea (35/13%), insomnio (14/5%), dolor abdominal (7/3%) y dispepsia (6/2%).

(V) VARIOS

Tenapanor (Xphozah®) Ardelyx (FDA, USA)

Indicación: Para reducir el fósforo sérico en adultos con enfermedad renal crónica (ERC) en diálisis como terapia complementaria en pacientes que tienen una respuesta inadecuada a los quelantes de fosfato o que son intolerantes a cualquier dosis de terapia con quelantes de fosfato.

Tipo: Medicamento sintético estándar constituido por un derivado de la 12,15-dioxa-2,7,9-triazaheptadecanamida. Autorizado en Estados Unidos (FDA) el 17-10-2023; no autorizado aún en la Unión Europea (EMA).



Mecanismo: Inhibidor de acción local que se dirige al intercambiador 3 de sodio/hidrógeno (NHE3), un antiportador expresado en la superficie apical del epitelio del intestino delgado y el colon. La inhibición de NHE3 por tenapanor da como resultado una reducción de la absorción de sodio y una disminución de la absorción de fosfato al reducir la permeabilidad del fosfato a través de la vía paracelular.

Eficacia clínica: Tres estudios clínicos. El primero incluyó un período de tratamiento abierto, aleatorizado y controlado con activo de 26 semanas, seguido de un período de retiro aleatorizado, ciego y controlado con placebo de 12 semanas, sobre un total de 564 pacientes; durante la fase de retirada aleatoria, la concentración de fósforo aumentó en el grupo de placebo en 0,7 mg/dL en relación con los pacientes que permanecieron con tenapanor. El segundo



estudio incluyó un período doble ciego, aleatorizado de 8 semanas que evaluó tres regímenes de dosificación de tenapanor (3 mg dos veces al día, 10 mg dos veces al día o un régimen de titulación). A este período le siguió una fase de retirada aleatoria controlada con placebo de 4 semanas, durante la cual los pacientes fueron reasignados 1:1 a su tratamiento actual con tenapanor o a placebo, en 219 pacientes; durante la fase de retirada aleatoria, la concentración de fósforo aumentó en el grupo placebo en 0,7 mg/dL en relación con los pacientes que permanecieron con tenapanor. El tercero fue un estudio aleatorizado, de grupos paralelos, doble ciego y controlado con placebo que evaluó el efecto de tenapanor sobre el cambio en el fósforo sérico cuando se usó como terapia complementaria en pacientes en tratamiento estable con quelantes de fosfato con fósforo sérico mayor o igual a 5,5 mg/dL, en un total de 236 pacientes; durante el período de 4 semanas, el fósforo sérico disminuyó en 0,7 mg/dL en el grupo de tenapanor en comparación con el placebo.

Eventos adversos: La diarrea (43-53% de los pacientes) es la única reacción adversa reportada en al menos el 5% de los pacientes tratados.

PROCEDIMIENTOS ESPECIALES DE EVALUACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Tanto la Agencia Europea de Medicamentos (*European Medicines Agency, EMA*), de la Unión Europea, como la Administración de Alimentos y Medicamentos (*Food & Drug Administration, FDA*), de Estados Unidos, disponen de diversos procedimientos de evaluación y autorización de medicamentos para incentivar el desarrollo de nuevos tratamientos para enfermedades que de otra manera no atraerían el interés de las empresas debido al elevado coste del desarrollo y la imposibilidad de retorno económico comercial, así como para facilitar la mejor y más rápida disponibilidad posible de medicamentos designados como especialmente relevantes atendiendo a las particulares características patológicas de algunos pacientes, así como a la gravedad de las patologías para los que son destinados y a su potencial repercusión social y epidemiológica, valorando si constituyen el primer tratamiento disponible o si presentan ventajas significativas sobre los tratamientos existentes. Estas designaciones y procedimientos son referenciados, en su caso, en las monografías de los medicamentos previamente descritas.

EMA (European Medicines Agency, UE)

- **Medicamentos Prioritarios (*Priority Medicines*; PRIME)**: es un esquema de evaluación de la EMA para apoyar el desarrollo de medicamentos que se dirigen a una necesidad médica no

cubierta, basándose en una interacción mejorada y un diálogo temprano con los desarrolladores de medicamentos prometedores, para optimizar los planes de desarrollo y acelerar la evaluación para que estos medicamentos puedan llegar antes a los pacientes, empleando para ello el asesoramiento científico y la evaluación acelerada.

- **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 (Food & Drug Administration, USA)

- **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 o 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).
- Terapia avanzada de medicina regenerativa (*Regenerative Medicine Advanced Therapy*): cualquier medicamento de terapia celular, de ingeniería tisular, de células y tejidos humanos, o cualquier combinación de dichas terapias o productos, que esté destinado a tratar, modificar, revertir o curar una enfermedad o afección grave o potencialmente mortal; y que la evidencia clínica preliminar indica que el medicamento tiene el potencial de abordar necesidades médicas no cubiertas para dicha enfermedad o afección.

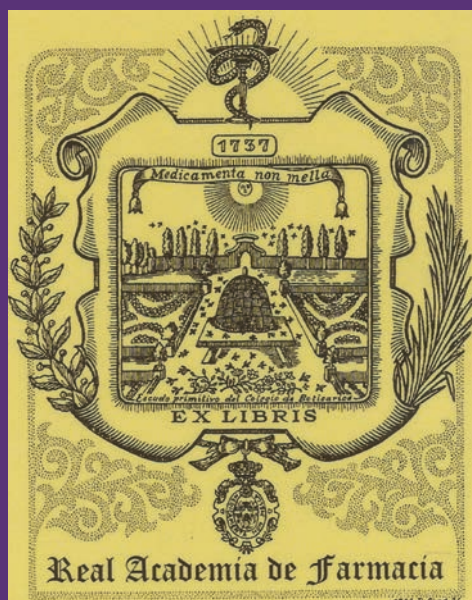
**Si desea citar nuestro artículo:
Fármacos novedosos autorizados recientemente
por EMA y FDA (4º trimestre de 2023)**

Santiago Cuéllar Rodríguez

An Real Acad Farm (Internet].

An. Real Acad. Farm.Vol. 89. nº4 (2023) · pp. 491-505

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2023.89.04.09>



MINISTERIO
DE CIENCIA, INNOVACIÓN
Y UNIVERSIDADES