

ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

VOLUMEN 90. NUMERO1 (2024)
ENERO - MARZO
ACCESO ABIERTO





SUMARIO

ARTÍCULO DE REVISIÓN

FÁRMACOS EPIGENÉTICOS Y EPITRANSCRIPTÓMICOS
MANEL ESTELLER BADOSA

FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN
Y SU IMPACTO EN EL TEJIDO ADIPOSEO
PATRICIA RADA, VÍTOR FERREIRA Y ÁNGELA M. VALVERDE

PROBLEMÁTICA DEL ACCESO A LOS MEDICAMENTOS:
DISPONIBILIDAD Y LA PRODUCCION LOCAL
EN AMÉRICA LATINA
MARÍA ESTHER RUIZ SAYRITUPAC DE NUÉ, MARÍA DEL
CARMEN GONZÁLEZ LEONOR

DE LA MICROBIOTA COMO “CISNE NEGRO”:
EL EXTRAÑO CASO DE LOS AMILOIDES BACTERIANOS
Y LA NEURODEGENERACIÓN
RAFAEL GIRALDO SUÁREZ

ADICCIONES Y ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS:
DIANAS COMUNES EN LA BÚSQUEDA
DE NUEVAS TERAPIAS
GONZALO HERRADÓN GIL-GALLARDO

SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO A PACIENTES
POLIMEDICADOS EN UNA OFICINA DE FARMACIA RURAL
CHAXIRAXI C. MORALES MARRERO, SANDRA DÉVORA
GUTIÉRREZ, SUSANA ABDALA KURI, ADAMA PEÑA VERA,
ALEXIS M. OLIVA MARTÍN

GUT MICROBIOTA COMPOSITION IN PEDIATRIC
POPULATIONS WITH OBESITY: A SYSTEMATIC REVIEW
AMELIA MARTI DEL MORAL, IRENE CANAS Y HANA TAMEZ

JUAN VEGUE MARTÍN (1884-CA. 1949). DEL GUIJUELO
SALMANTINO A LA GUINEA ESPAÑOLA
SUSANA CUBERO RAMOS Y ANTONIO I. GONZÁLEZ BUENO

NOTICIAS

FÁRMACOS NOVEDOSOS AUTORIZADOS RECIENTEMENTE
POR EMA Y FDA (1º TRIMESTRE DE 2024)
SANTIAGO CUÉLLAR RODRÍGUEZ

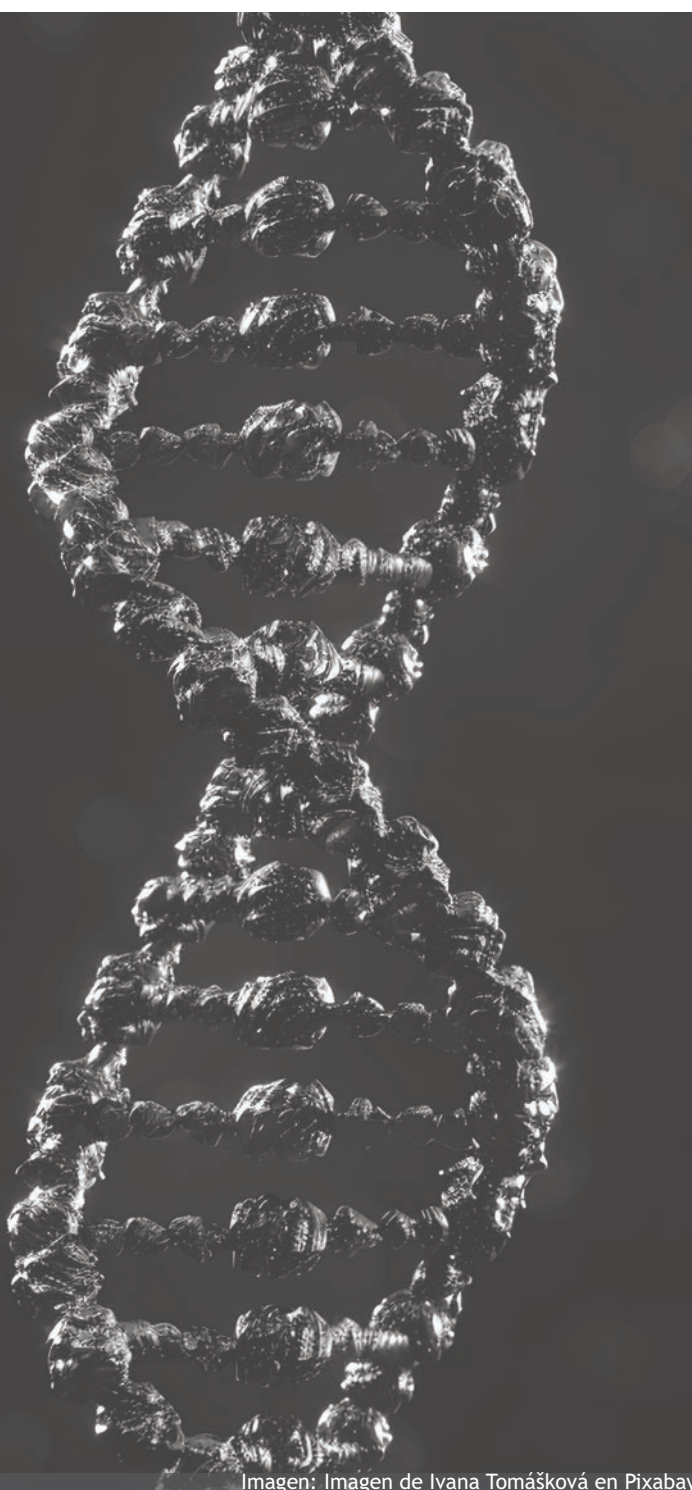


Imagen: Imagen de Ivana Tomášková en Pixabay



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>.

Esta publicación está subvencionada por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades.



Presidente Comité Editorial

Doadrio Villarejo, Antonio L.

Presidente de la Real Academia

Nacional de Farmacia

Directora Ejecutiva

Salaces Sánchez, Mercedes.

Académica de Número 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

Salinas Sánchez, Jesús

Rodríguez-Boto, Gregorio

Académicos de la Real Academia

Nacional de Farmacia

Coordinación - Edición online

Contenido Web

Manuel Tirado Juárez

Diseño web

ARP Producciones

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. Anto-

nio

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

Badimon Maestro, Lina

Pedraz Muñoz, José Luis(e)

Blasco Marhuenda, María(e)

Moro Sánchez, M^a Ángeles(e)

Comité Científico Internacional

Prof. Aquiles Arancibia Orrego (Chile)

Kazuhiro Imai (Japón)

Vicenzo Tortorella (Italia)

Bernard Portha (Francia)

Joaquim Alexandre Ribeiro (Portugal)

Herbert Zimmermann (Alemania)

Adolfo Pérez Miravete (Méjico)

Carl - Göran Eden (Suecia)



ÍNDICE

p. 7

FÁRMACOS EPIGENÉTICOS Y EPITRANSCRIPTÓMICOS
MANEL ESTELLER BADOSA

p. 21

FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN Y SU IMPACTO EN EL TEJIDO ADIPOSO
PATRICIA RADA, VÍTOR FERREIRA Y ÁNGELA M. VALVERDE

p. 45

PROBLEMÁTICA DEL ACCESO A LOS MEDICAMENTOS: DISPONIBILIDAD Y LA PRODUCCION LOCAL EN AMÉRICA LATINA
MARÍA ESTHER RUIZ SAYRITUPAC DE NUÉ, MARÍA DEL CARMEN GONZÁLEZ LEONOR

p. 83

DE LA DE LA MICROBIOTA COMO “CISNE NEGRO”: EL EXTRAÑO CASO DE LOS AMILOIDESBACTERIANOS Y LA NEURODEGENERACIÓN
RAFAEL GIRALDO SUÁREZ

p. 97

ADICCIONES Y ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS: DIANAS COMUNES EN LA BÚSQUEDA DE NUEVAS TERAPIAS
GONZALO HERRADÓN GIL-GALLARDO

p. 107

SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO A PACIENTES POLIMEDICADOS EN UNA OFICINA DEFARMACIA RURAL
CHAXIRAXI C. MORALES MARRERO, SANDRA DÉVORA GUTIÉRREZ, SUSANA ABDALA KURI, ADAMA PEÑA VERA, ALEXIS M. OLIVA MARTÍN

p. 125

GUT MICROBIOTA COMPOSITION IN PEDIATRIC POPULATIONS WITH OBESITY: A SYSTEMATIC REVIEW
AMELIA MARTI DEL MORAL, IRENE CANAS Y HANA TAMEZ

p. 139

JUAN VEGUE MARTÍN (1884-CA. 1949). DEL GUIJUELO SALMANTINO A LA GUINEA ESPAÑOLA
SUSANA CUBERO RAMOS Y ANTONIO I. GONZÁLEZ BUENO

p. 149

FÁRMACOS NOVEDOSOS AUTORIZADOS RECIENTEMENTE POR EMA Y FDA (1º TRIMESTRE DE 2024)
SANTIAGO CUÉLLAR RODRÍGUEZ



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Fármacos Epigenéticos y Epitranscriptómicos**Epigenetic and Epitranscriptomic Pharmacological Compounds**

Manel Esteller Badosa

*Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras (IJC), Carretera de Can Ruti, Camí de les Escoles s/n, 08916 Badalona, Barcelona.**e-mail: mesteller@carrerasresearch.org**Premio de la Real Academia Nacional de Farmacia del Concurso Científico 2023*

Recibido el 08 de noviembre de 2023; aceptado el 28 de noviembre de 2023

Disponible en Internet el 31 de marzo de 2024

PALABRAS CLAVEfármacos
epigenética
metilación
acetilación
epitranscriptómica
cáncer**RESUMEN**

La actividad de nuestras células no solo depende de la secuencia desnuda de ADN sino también de las marcas químicas que controlan el material genético. El nivel regulatorio más reconocido en este ámbito es la epigenética. En la misma destacan la metilación del ADN y las modificaciones post-traduccionales de las histonas que confieren especificidad a la expresión genética y determinan la conformación tridimensional de nuestro genoma. Un segundo componente serían las modificaciones del ARN, un campo conocido como epitranscriptómica. Los cambios químicos de los ARNs tanto los codificantes como los mensajeros determinan la actividad de estas moléculas. Tanto el epigenoma como el epitranscriptoma sufren alteraciones profundas en la enfermedad, particularmente en cáncer. Sin embargo, al tratarse de modificaciones químicas plásticas y dinámicas, es posible revertir las mismas usando distintos principios farmacológicos. Los fármacos epigenéticos, como los inhibidores de la metilación del ADN y la desacetilación de histonas ya han sido aprobados para su uso clínico en oncología. Los fármacos epitranscriptómicos serán los próximos en alcanzar este objetivo.

KEYWORDSdrugs
epigenetics
methylation
acetylation
epitranscriptomics
cancer**ABSTRACT**

The activity of our cells not only depends on the naked DNA sequence but also on the chemical marks that control the genetic material. The most recognized regulatory level in this field is epigenetics. This includes DNA methylation and post-translational modifications of histones that confer specificity to gene expression and determine the three-dimensional conformation of our genome. A second component would be RNA modifications, a field known as epitranscriptomics. Chemical changes in both coding and messenger RNAs determine the activity of these molecules. Both the epigenome and epitranscriptome undergo profound alterations in disease, particularly in cancer. However, since these are plastic and dynamic chemical modifications, it is possible to reverse them using different pharmacological principles. Epigenetic drugs, such as DNA methylation inhibitors and histone deacetylase inhibitors, have already been approved for clinical use in oncology. Epitranscriptomic drugs will be the next to achieve this goal.

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

ISSN: 1697-4271 E-ISSN: 1697-428X/Derechos Reservados © 2024 Real Academia Nacional de Farmacia. Este es un artículo de acceso abierto



1. INTRODUCCIÓN A LA EPIGENÉTICA

La pregunta sobre la herencia biológica se ha respondido a través del lenguaje de la secuencia de ADN de forma habitual. Esta visión coloca al ADN como el único material hereditario que determina los rasgos que diferencian a un organismo de otro y que se transmite de generación en generación. El ADN utiliza un lenguaje basado en la existencia de cuatro letras, que se combinan a su vez en palabras de tres letras (codones) para dar lugar a las proteínas, las moléculas que dotan de estructura y funciones específicas a los organismos. En los últimos años, se ha evidenciado que esta visión era incompleta. Por ejemplo, aunque todas y cada una de las células de un organismo poseen la misma información almacenada en su ADN, es evidente que una célula de la piel es muy diferente a un macrófago o a un cono de la retina. ¿Entonces, cuál es la diferencia entre los distintos tipos celulares si todos comparten la misma cadencia de nucleótidos en su ADN?

La respuesta nos la brinda la Epigenética, una disciplina que se dedica a estudiar los cambios heredables que no dependen de la secuencia de bases del ADN (1, 2). El ADN, que en cada una de las células humanas forma una especie de fibra de cerca de dos metros de longitud, se encuentra empaquetado exquisitamente para ser confinado en el interior de un núcleo de diámetro un millón de veces más pequeño. La manera en que el ADN está empaquetado determina, en realidad, la forma en que este ADN funcionará. El envoltorio, que empaqueta el ADN dentro del núcleo, recibe el nombre de cromatina, y los mecanismos y modificaciones que sufre el ADN y su envoltura son las modificaciones epigenéticas, que en última instancia deciden qué funciones están activadas y cuáles inactivadas en cada tipo de célula. Cuestiones como la reprogramación en el trasplante de núcleos celulares y clonación de organismos, numerosas alteraciones en el cáncer y en otras patologías, no se pueden entender sin considerar los factores epigenéticos.

Por lo tanto, podemos definir de una forma más o menos sencilla la Epigenética como el estudio de la regulación heredable de la actividad de los genes que no está determinada por la secuencia genética. Nuestros genes son la combinación de cuatro bases o piezas denominadas A, C, G y T, que cuando sufren alteraciones las llamamos mutaciones. Hoy sabemos que los genes se controlan de muchas más formas: por ejemplo, añadiendo un grupo químico llamado metilo (CH_3) a la cadena de ADN o añadiendo otro grupo químico llamado acetilo a las proteínas denominadas histonas, las “llaves” de nuestro genoma. Recordemos qué son los genes: los genes, son fragmentos de ADN, se expresan originando ARN que después producirá una proteína: casi todo lo que podemos ver o tocar en nuestro cuerpo son proteínas, la insulina secretada por

nuestro páncreas, la mioglobina de nuestros músculos, etc. Tiene que haber un control riguroso de los genes: no queremos que una célula del oído interno exprese una proteína de una célula del epidídimo testicular. La envoltura que permite a los genes “abrirse” (expresarse) o “cerrarse” (silenciar) es epigenética. Podemos cerrar la expresión de un gen de forma ligera, simplemente ajustando la ventana: sería lo que haría un cambio en las histonas, o bien podemos reprimir su expresión de forma más firme, cerrando la ventana con un candado: sería la metilación del ADN. Una Epigenética equilibrada, dentro de la variación fisiológica y poblacional de nuestra especie, es esencial para el ser humano: evita la expresión de secuencias de ADN endoparasitarias insertadas a lo largo de millones de años de evolución, permite la expresión correcta de un cromosoma X en mujeres, mantiene nuestro genoma estable evitando que se rompan los cromosomas, ayuda en la expresión específica de cada tejido y tipo celular, y realiza muchas otras tareas ingratas y poco reconocidas (1, 2).

Así, nuestro genoma “desnudo” no es el único responsable de nuestro comportamiento y susceptibilidad a enfermar. La secuencia de pares de bases de nucleótidos del ADN, el tema típico de estudio de la genética clásica, no puede explicar completamente la funcionalidad de nuestras células, su interrupción en enfermedades complejas o, incluso, la definición de nuestra especie. Necesitamos algo más. Parte de la explicación la proporciona el campo de la Epigenética. Waddington definió la Epigenética en 1939 como “las interacciones causales entre los genes y sus productos que dan lugar al fenotipo”. Desde nuestro conocimiento actual, podemos definir la Epigenética como “la herencia de la actividad del ADN que no depende de la secuencia de ADN desnudo”. Esta “herencia” es más fácil de entender durante la mitosis, el proceso de transmisión, cuando una célula se divide para producir células hijas durante el ciclo celular, o incluso de una manera más provocativa durante la meiosis, en las células germinales y por tanto, nuestra información epigenética será transmitida a nuestros descendientes. De esta forma, ciertos cambios químicos adquiridos en la línea germinal podrían pasar a la siguiente generación. Por lo tanto la Epigenética hace referencia a las modificaciones químicas dinámicas que ocurren en nuestro ADN, y en las proteínas reguladoras (como las histonas) asociadas al mismo. Las principales marcas epigenéticas se ilustran en la Figura 1.

La metilación del ADN tiene un papel crítico en el control de la actividad de los genes y la arquitectura nuclear (3). En los seres humanos, la metilación del ADN ocurre en la citosina en los dinucleótidos CpG. Estos sitios CpG no están distribuidos al azar en el genoma humano; las regiones ricas en CpG, conocidas como islas CpG, se asocian a menudo con la región reguladora

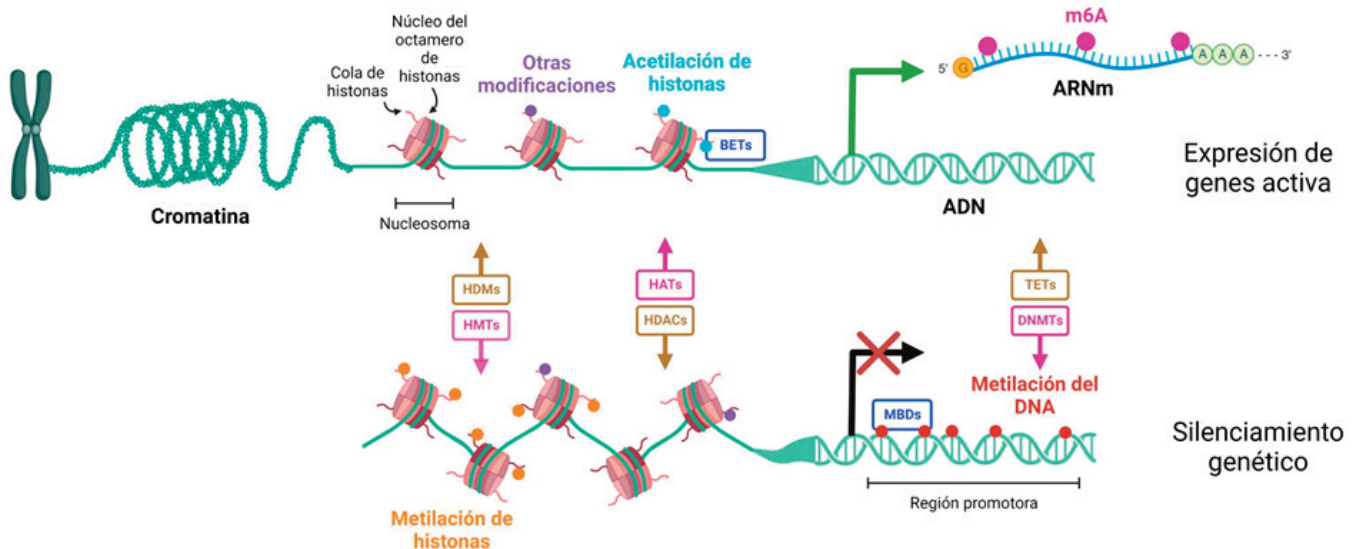


Figura 1. Ilustración de las modificaciones químicas del ARN, ARN y las histonas que determinan la actividad del genoma

del extremo 5' de muchos genes y generalmente no están metiladas en células normales para los genes de expresión ubicua. Este estado no metilado se corresponde con la capacidad de la isla CpG de transcribir sus genes asociados cuando existe presencia de los activadores de la transcripción necesarios. Sin embargo, hay un subconjunto de islas CpG que están fuertemente metiladas en los tejidos normales, y estas se asocian a menudo con genes específicos tisulares, la línea germinal específica, genes con impronta genética (expresión monoalélica determinada parentalmente) y los genes que se someten a la inactivación de un cromosoma X en las mujeres. Además, las secuencias repetitivas genómicas también están muy metiladas para provocar su silenciamiento y los “saltos” entre cromosomas. Así, el mantenimiento de este estado de metilación puede tener un papel en la protección de la integridad del ADN mediante la prevención de la inestabilidad cromosómica.

La metilación del ADN no es una marca epigenética aislada. A menudo se asocia con modificaciones químicas en las colas N-terminales de las proteínas llamadas histonas (e incluso en aminoácidos localizados más internamente) (4). Años atrás consideradas solo simples proteínas empaquetadoras del ADN, las histonas ahora ocupan un lugar central como depósitos de información epigenética a través de un complejo conjunto de modificaciones post-traduccionales como la acetilación y metilación de la lisina, arginina y fosforilación de la serina, entre muchas otras más infrecuentes (por ejemplo la citrulación). Se ha propuesto que los diferentes patrones de modificaciones presentados en las colas de las histonas forman un “código de histonas” que determina la actividad del gen, usando el paralelismo del código genético.

Si alteramos la Epigenética, se producen muchas enfermedades. En realidad toda patología humana tiene un componente epigenético. Por ejemplo, una pérdida de metilación puede provocar una exposición excesiva de determinados antígenos y originar una enfermedad autoinmune, o una mutación de gen epigenético MeCP2 (que se une a la citosina metilada como un imán) puede provocar una enfermedad neurológica como el Síndrome de Rett (5), una de las principales causas de retraso mental en mujeres y que afecta a muchas familias que luchan contra esta enfermedad. No obstante, donde más se ha avanzado en el reconocimiento de la importancia de la Epigenética en patología humana es en la Oncología (6-8). La hipometilación del ADN global contribuye al origen de las células cancerosas mediante la generación de inestabilidad cromosómica, la reactivación de elementos transponibles, la pérdida de la identidad celular y la pérdida de la impronta genética. Lo más importante, y lo que se conoce como la “paradoja de la metilación del ADN”, es que hay áreas locales de ADN que aumentan la metilación CpG: las islas CpG del promotor de muchos genes supresores de tumores, como p16^{INK4a}, p15^{INK4b}, p14^{ARF}, MLH1, VHL o BRCA1, lo que lleva a la inactivación de estos factores anticáncer (6). Desde el punto de vista de las histonas, los tumores humanos también presentan un código distorsionado, y para las leucemias y sarcomas, sabemos que las translocaciones patognomónicas implican genes de histona acetiltransferasas, desmetilasas, metiltransferasas y de remodelación de la cromatina. Estos mismos genes modificadores de histonas y responsables de la organización en tres dimensiones de nuestro núcleo también sufren mutaciones en un amplio espectro de tipos tumorales.



Una de las diferencias esenciales entre la Genética y Epigenética del cáncer humano es que si la secuencia genética es fija y casi inamovible, la metilación del ADN y la modificación de las histonas son cambios reversibles en las circunstancias adecuadas. Por lo tanto, las alteraciones epigenéticas son uno de los puntos más débiles en la armadura de la célula del cáncer porque los genes supresores de tumores hipermetilados pueden despertar de su largo sueño con los regímenes de medicamentos adecuados y ejercer sus funciones normales inhibitoras de crecimiento. Dos familias de fármacos epigenéticos, agentes desmetilantes del ADN e inhibidores de las histonas desacetilasas, surgieron de inicio como los compuestos más prometedores en esta área, y otros compuestos que tenían como diana otras proteínas epigenéticas les siguieron. La excelente noticia es que nueve fármacos epigenéticos han recibido aprobación a día de hoy para el tratamiento de subtipos de tumores humanos. Las principales dianas de los fármacos epigenéticos se ilustran en la Figura 2.

2. INTRODUCCIÓN A LOS FÁRMACOS EPIGENÉTICOS

En tumorigénesis, es decir, en la formación de un cáncer, la inactivación epigenética de genes a través de la metilación del ADN es una fuerza motora tan importante como lo es la inactivación por mutación. Existen diversos tipos tumorales con muy pocas mutaciones y masivas lesiones epigenéticas. También sabemos que “la puerta de entrada” de muchos carcinógenos es una alteración epigenética inicial a la que luego se suman los defectos genéticos. Además, su naturaleza plástica se adapta a los cambios adaptativos que requiere la célula tumoral para sobrevivir. Así la mayor parte de investigadores aceptan que la metilación del ADN, las modificaciones de las histonas y, consecuentemente, la alteración de la cromatina, juegan un papel central en el cáncer.

La hipermetilación de las islas CpG es también una candidata a su tratamiento terapéutico para revertir este estado anómalo, y por ello el uso de fármacos que provocan una desmetilación progresiva de las mismas ha sido el punto de partida de nuevas terapias. Hasta la fecha, la atención se ha centrado principalmente en terapias basadas en la reversión de la metilación como un modo de poner en marcha los genes que han sido inactivados por metilación. Esta reversión se controlaría mediante el uso de inhibidores de las DNA metiltransferasas (DNMTs). Sin embargo, es necesario considerar si la inhibición de la metilación del ADN resulta tóxica para las células, ya que afectaría a todos los genes metilados (incluso los fisiológicos). Claramente la metilación del ADN es importante durante el desarrollo, y de hecho la pérdida de alguna

de las tres DNMTs conocidas es letal en ratones, posiblemente porque la actividad de las DNMTs es vital durante el desarrollo embrionario. Sin embargo, parece que podrían ser menos necesarias en adultos, ya que están básicamente destinadas al mantenimiento del estado inactivo de la parte del genoma que debe permanecer inactiva. En el contexto del adulto, las fármacos que desmetilen tendrían un efecto mayor en células en proliferación, como son las tumorales, que en células diferenciadas. Algunos de estos fármacos que desmetilan han sido empleados durante muchos años, uno de ellos es la decitabina, una molécula muy parecida estructuralmente a la citosina pero que se diferencia de esta porque cuando es incorporada al ADN mediante la replicación no puede ser convertida en 5-metilcitosina. El resultado del uso de la decitabina es una desmetilación global que resulta en una reactivación de numerosos genes. El problema de la hipometilación global que resulta del uso de estas fármacos es que podría ocasionar defectos en la estabilidad cromosómica. Así, el punto de partida para el diseño de nuevas terapias basadas en la inhibición de la metilación es el patrón incrementado de metilación en las islas CpG relacionado con cáncer que no se detecta en células homeostáticas (9).

Otro gran grupo de fármacos empleados como agentes en estos nuevos acercamientos terapéuticos contra el cáncer son los bloqueantes de la modificación de las histonas (10), particularmente los inhibidores de las actividades histona deacetilasa (11). Estos compuestos afectarían directamente al grado de acetilación de las histonas. Al menos hay cinco grupos de proteínas con actividad histona acetiltransferasa, y más de tres con actividad histona deacetilasa. La inhibición de la actividad histona deacetilasa tiene como consecuencia la hiperacetilación de las histonas, ya que los inhibidores no actúan sobre las histonas acetiltransferasa (enzima que se encarga de acetilar las histonas). Debemos recordar que la acetilación de las histonas está asociada con actividad génica (mayor acetilación, mayor transcripción, y al contrario). En consecuencia, la inhibición de histona deacetilasas provoca una reactivación de la actividad genética. Como ocurría con los agentes desmetilantes, el problema es que el estado deacetilado, además de estar asociado a genes supresores de tumores, también se encuentra en muchos otros genes, y por ello el tratamiento con fármacos inhibitoras de actividad histona deacetilasa tiene un componente inespecífico. La mayoría de estas sustancias afecta a la proliferación de tumores y, en algunos casos, influye en la muerte celular programada (apoptosis). Algunos de estos fármacos han sido utilizados desde hace décadas, como el butirato y el fenilbutirato. Cabe decir que los problemas que acompañan el uso de los fármacos como los inhibidores de metilación y de histona deacetilasa son el efecto global y la posible toxicidad.

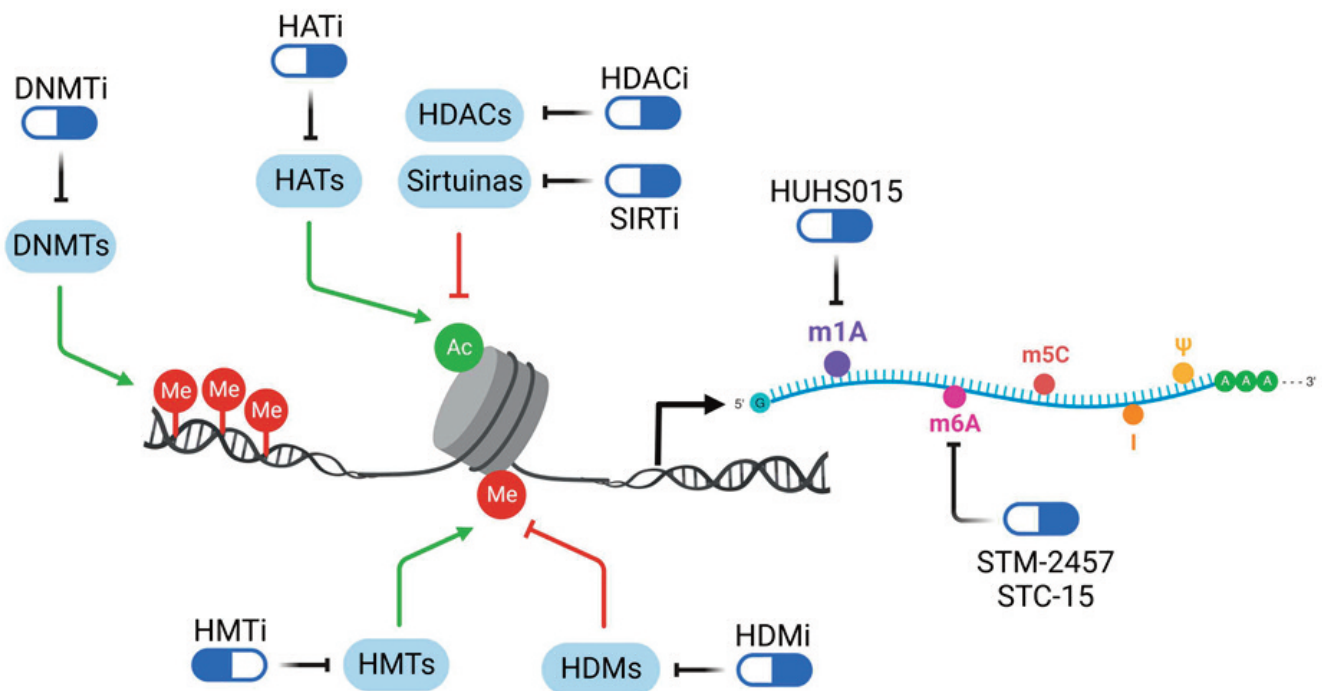


Figura 2. Ilustración de las principales dianas de los fármacos epigenéticos y epitranscriptómicos

El futuro de la terapia epigenética avanza también hacia la reactivación específica de los genes afectados, actuando sobre los genes diana que han sido silenciados por hipermetilación o hipoacetilación con fármacos que sean capaces de actuar específicamente o usando alternativas de terapia génica. Respecto a estos puntos, a día de diversas compañías farmacéuticas ya están investigando la posibilidad de “encender” o reactivar específicamente genes silenciados por hipermetilación o hipoacetilación. Una parte del futuro de la terapia epigenética para aquellos tumores más resistentes a la misma dependerá del éxito de estas estrategias, que permitirán reactivar específicamente los genes que han sido silenciados de forma aberrante sin alterar, esto es de suma importancia, el patrón de expresión de los otros genes. Por otra parte, cada vez conocemos mejor las mutaciones presentes en los tumores humanos, lo cual resulta enormemente positivo de cara a su tratamiento, y está demostrado que algunas de estas lesiones afectan a genes que regulan la epigenética. La buena noticia es que muchos de estos cánceres, portadores de lesiones en genes epigenéticos específicos, podrían ser más sensibles a los medicamentos descritos o a otros nuevos en desarrollo, como los inhibidores de histona metiltransferasas, desmetilasas y bloqueantes de los dominios “bromo” que “leen” la acetilación de las histonas, claves en el empaquetamiento del ADN en el núcleo (12). Las esperanzas de éxito de estos fármacos son elevadas tanto en neoplasias hematológicas de distinta índole

como en tumores de las partes blandas, como los sarcomas, y en tumores infantiles como el neuroblastoma. El siguiente apartado describe como estas investigaciones han generado fármacos epigenéticos aprobados para su uso clínico.

3. USO CLÍNICO DE LOS FÁRMACOS EPIGENÉTICOS

Hemos descrito como los mecanismos epigenéticos desempeñan un papel crucial en la función del genoma, y su desregulación en el cáncer los convierte en un objetivo prometedor para el desarrollo de fármacos. La plasticidad de las modificaciones epigenéticas ha impulsado la exploración de fármacos epigenéticos, que se dirigen a las proteínas enzimáticas involucradas en la regulación epigenética así como a sus factores asociados. Estos medicamentos tienen como objetivo restaurar los patrones transcripcionales equilibrados de la célula sana modificando los estados de la cromatina. Los fármacos epigenéticos actuales se dirigen a enzimas conocidas como escritoras (introducen las marcas epigenéticas, sea cuales sean), lectoras (reconocen las marcas) y borradoras (eliminan las marcas) tanto en el ADN como en las histonas.

La primera clase de fármacos, por motivos históricos, fueron los inhibidores de las metiltransferasas del ADN (iDNMT). Los iDNMTi de primera generación, como azacitidina (Vidaza) y decitabina (Dacogen), son análogos de la pirimidina que



se incorporan al ADN durante la replicación, lo que lleva a la generación irreversible de aductos covalentes DNMT-ADN. Este proceso resulta en la pérdida pasiva de metilación de citosina en las células hijas a medida que se van produciendo divisiones celulares, desencadenando tanto respuestas de daño al ADN y apoptosis, especialmente a concentraciones elevadas, como reactivación de genes supresores tumorales, a las concentraciones más bajas y mantenidas en el tiempo usadas actualmente en la clínica. Tanto azacitidina como decitabina han sido aprobadas para tratar diversos cánceres hematológicos, incluyendo síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda y leucemia mielomonocítica juvenil, donde suelen ser el tratamiento de elección (8).

Sin embargo, estos inhibidores de DNMTs de primera generación tienen limitaciones, como la comentada falta de selectividad de objetivo, además de cierta farmacocinética desfavorable y efectos en otras proteínas. Para superar estos desafíos, los investigadores han desarrollado iDNMTs de segunda generación como guadecitabina, un profármaco de la decitabina con mayor estabilidad molecular y captación por las células cancerosas. Además, un novísimo inhibidor de DNMT1 no nucleósido, reversible y selectivo para esta enzima, llamado GSK3685032, ha mostrado resultados prometedores en modelos preclínicos de leucemia mieloide aguda (LMA), demostrando mejor tolerabilidad y mayor actividad hipometilante del ADN que los fármacos de primera generación (13).

En adición a sus efectos anticancerígenos directos, los fármacos epigenéticos también tienen el potencial de incrementar la sensibilidad a otras terapias antineoplásicas, abriendo nuevas vías para su uso en tumores sólidos donde podrían resensibilizar a estas neoplasias. Además, las terapias combinadas de los fármacos epigenéticos con agentes inmunomoduladores podrían superar las limitaciones en la inmunoterapia al reactivar genes silenciados en las células cancerosas, causando que los tumores sean más visibles para el sistema inmunológico (incremento de exposición de antígenos cáncer- específicos). Esto ha impulsado ensayos clínicos numerosos que prueban como su adición a inhibidores de puntos de control inmunológicos, mejora la respuestas de diversos tumores sólidos a estos regímenes de inmunoterapia (14). Estos enfoques innovadores ofrecen esperanza para mejorar las estrategias de tratamiento del cáncer que van más allá de la inmunoterapia, y podrían también incrementar la tasa de respuesta a agentes alquilantes del ADN y a la terapia antihormonal.

La segunda gran familia de fármacos epigenéticos tiene como diana las histona desacetilasas (HDACs). Los inhibidores de histona desacetilasa (HDACi) desempeñan un papel crucial en la conformación del microambiente epigenómico celular, influenciando la

expresión génica al modular la accesibilidad de la cromatina actuando a nivel de la acetilación de histonas. Este estado de acetilación, controlado por las histona acetil transferasas (HATs) y las histona desacetilasas (HDACs), afecta la actividad de la cromatina y determina como factores de transcripción, coactivadores y correpresores pueden unirse a la misma, regulando la expresión genética. Las HDACs, clasificadas usualmente en cuatro clases, incluyen proteínas dependientes de zinc y enzimas de la clase III (sirtuinas) que utilizan NAD⁺ como cofactor para su actividad catalítica. Los inhibidores de HDAC interfieren con la actividad de las HDACs, evitando la desacetilación de lisina y promoviendo un estado hiperacetilado, lo que resulta en una estructura de cromatina más relajada propicia para la activación transcripcional, es decir, para devolver la expresión de genes supresores tumorales silenciados en cáncer. No obstante, es importante indicar que las HDACs tienen múltiples sustratos proteicos no histonas, ampliando el impacto de los inhibidores de HDAC para incluir otras proteínas, incluyendo factores de transcripción que también podrían ser beneficiosos para su efecto antitumoral.

Los inhibidores de HDAC de primera generación aprobados para su uso clínico fueron el vorinostat y el romidepsin, utilizados de inicio en el tratamiento del linfoma cutáneo de células T (CTCL). Vorinostat recibió la aprobación en 2006 para el tratamiento de CTCL, respaldado por ensayos que demostraron una tasa de respuesta objetiva del 31%. Romidepsin siguió en 2009 con una respuesta similar (34%) y también recibió aprobación para el tratamiento del CTCL (8). La combinación de inhibidores de HDAC con otros fármacos anticancerígenos ha mostrado efectos sinérgicos, como se ha comentado previamente para los iDNMTs, lo que ha llevado a estudios que evalúan su potencial como moduladores iniciales para la inmunoterapia. Bloqueantes de HDACs como vorinostat, en combinación con inhibidores de puntos de control inmunológicos, generan una mayor infiltración de células T en los tumores (un efecto muy deseable) y han incrementado las tasas de supervivencia en diversos modelos preclínicos.

La irrupción de los inhibidores de HDAC de segunda generación como belinostat y chidamida, ha mostrado también resultados muy esperanzadores. Belinostat recibió la aprobación acelerada en 2014 para el linfoma de células T periféricas (LCTP) recurrente/refractario, donde existía muy escaso arsenal terapéutico, mientras que chidamida obtuvo la aprobación para LCTP y cáncer de mama avanzado con HER2 negativo y receptores hormonales positivos (8). Nuevos inhibidores de HDACs como entinostat, con selectividad para miembros específicos de la subfamilias de HDACs, han mostrado también resultados clínicos prometedores. Y la combinación de los inhibidores de HDAC, azacitidina a



baja dosis y terapia endocrina ha demostrado ser beneficiosa en el cáncer de mama resistente a terapia antihormonal. Si además le sumamos el efecto inmunomoduladores de los inhibidores de HDACs, los ensayos clínicos en curso para varios tipos de cáncer avanzado seguramente serán positivos en determinados subgrupos de pacientes.

Un enfoque completamente revolucionario para inhibir la actividad de las proteínas epigenéticas, entre ellas las HDACs (pero aplicable a proteínas muy diversas), implica los “proteolysis-targeting chimeras” (PROTACs) (15). Este acercamiento aprovechan el sistema ubiquitina-proteasoma para degradar proteínas diana en lugar de inhibirlas. En este sentido, los PROTACs que se dirigen a HDAC6 han demostrado una actividad antiproliferativa especial en células de mieloma múltiple, una enfermedad oncológica aún necesitada de mejores fármacos. Esta aproximación va más allá del cáncer, y aunque no sea el objetivo de este artículo, tiene el potencial de modular las enzimas epigenéticas en trastornos neurodegenerativos, enfermedades metabólicas y autoinmunidad, ofreciendo nuevas alternativas terapéuticas que antes parecían inverosímiles. Mucha investigación se está dedicando a la vía de los PROTACs en cáncer y los resultados de estos ensayos se darán a conocer en los próximos años.

Sin embargo sería magnífico poder definir subgrupos de pacientes donde esperaríamos una mayor sensibilidad para un fármaco epigenético determinado. Inaugurando una farmacogenética para iDNMTs o para los bloqueantes de las modificaciones de las histonas. Ese futuro ya está en parte aquí. Podemos pasar de reprogramadores epigenéticos amplios a una terapia más específica basada en la presencia de mutaciones activadoras en enzimas modificadoras del epigenoma, como la administración de tazemetostat para pacientes con linfoma que albergan mutaciones en la histona metiltransferasa EZH2 (16, 17). EZH2 es la subunidad catalítica de PRC2 y media la inactivación transcripcional mediante la trimetilación de la histona H3 en la lisina 27 (H3K27me3). EZH2 está sobreexpresado en un amplio abanico de tumores humanos; lo que lleva a un aumento en H3K27me3 y la represión concomitante de genes supresores de tumores donde esta marca “decora” el promotor. El hallazgo de que los niveles elevados de EZH2 se asociaban a un mal pronóstico y agresividad tumoral en diversos tipos tumorales despertó el interés inicial de EZH2 como blanco antitumoral. No obstante, fue la identificación de mutaciones activadoras en alrededor del 20-25% de los casos de linfoma difuso de células B y de linfoma folicular lo que definitivamente impulsó el interés farmacéutico en los inhibidores de EZH2 (iEZH2) (16, 17). Un primer ejemplo de medicina de precisión epigenética. Tazemetostat, el primer iEZH2 desarrollado, recibió su aprobación en 2020 para tratar

el linfoma folicular al demostrarse la mejora de los pacientes con mutaciones en EZH2 en comparación con el grupo de casos con la secuencia salvaje de EZH2. Tazemetostat también recibió aprobación acelerada en 2020 para el tratamiento del sarcoma epitelioides, un subgrupo agresivo de sarcoma que muestra dependencia oncogénica de EZH2, debido a la pérdida de INI1/SMARCB1, un componente del complejo remodelador de la cromatina SWI/SNF que actúa en contraposición a EZH2 (18). Se están probando también combinaciones en la actualidad como un ensayo de fase III de tazemetostat más doxorubicina en el entorno de primera línea en el sarcoma epitelioides. También contamos en nuestra farmacopea epigenética con inhibidores dobles para EZH2 y otra histona metiltransferasa (EZH1), como valemestostat, que reducen más H3K27me3, causando más muerte celular y superior eficacia antitumoral en modelos murinos de neoplasias hematológicas, en comparación con la inhibición selectiva de EZH2. Los resultados positivos de un ensayo de fase II de valemestostat en leucemia/linfoma de células T del adulto han respaldado la reciente aceptación de valemestostat como el primer inhibidor doble de EZH1/2 aprobado para el tratamiento de los casos refractarios. Además, la combinación de valemestostat con ipilimumab, se está estudiando en un ensayo de fase I para el tratamiento de pacientes con tumores metastásicos. Un subgrupo adicional de pacientes con mayor vulnerabilidad a iEZH2 sería aquel que muestra pérdida de BAP1, resultando en un aumento de la expresión de EZH2 y elevados niveles de H3K27me3. Ocurriría en mesotelioma donde las investigaciones clínicas de tazemetostat en esta entidad maligna han observado el beneficio clínico de estabilización de la enfermedad en el 64% de los casos con defectos en BAP1 (19). Como en otros casos, la combinación de tazemetostat con el agente de inmunoterapia pembrolizumab podría ser beneficiosa en diversos tipos tumorales y los ensayos clínicos nos proporcionarán una respuesta sobre esta cuestión.

Además de EZH2, otra histona metiltransferasa (HMTs) también han sido diana de nuevos fármacos epigenéticos. Un ejemplo sería la histona lisina metiltransferasa DOT1L, la única H3K79 metiltransferasa descrita en la literatura. La atención se ha focalizado especialmente en leucemias agudas que involucran reordenaciones de otra lisina metiltransferasa (KMT2A/MLL), ya que las proteínas quiméricas involucrando KMT2A8MLL reclutan DOT1L a loci genómico aberrantes, promoviendo la expresión ectópica de oncogenes de leucemia como HOXA9 y MEIS1. Los estudios preclínicos demuestran que el inhibidor de DOT1L pinometostat sensibiliza las células de AML pediátricas al tratamiento con el inhibidor de multiquinasa sorafenib, lo que podría llevar a nuevas estrategias terapéuticas para pacientes pediátricos afectados por este tipo de leucemia.



Una tercera diana de fármacos que actúan a nivel de las modificaciones de las histonas serían los inhibidores de histona desmetilasa (iHDMi). Los más desarrollados poseen como diana la lisina-específica histona desmetilasa KDM1A/LSD1 que se encuentra alterada en varias malignidades hematopoyéticas y tumores sólidos de diversos tipos. KDM1A/LSD1 actúa principalmente como un correpressor transcripcional, desmetilando H3K4me1/2, un marcador de modificación de histonas asociado a la activación de la expresión genética. La inhibición de KDM1A/LSD1 ha demostrado inducir la reprogramación celular en las células iniciadoras del tumor ya que regula el equilibrio entre renovación y diferenciación de las células madre. Por tanto es un fármaco de especial interés en tumores quimioresistentes debido a su capacidad de atacar las células madre cancerosas. Los ensayos clínicos que evalúan inhibidores de KDM1A/LSD1, incluyendo iadademstat, pulrodemstat y seclidemstat han mostrado resultados prometedores (8). Pulrodemstat mostró una actividad antitumoral alentadora, especialmente en pacientes con neoplasias neuroendocrinas y cáncer de pulmón de células pequeñas; seclidemstat demostró actividad en pacientes con sarcomas avanzados, especialmente en sarcoma de Ewing; y iadademstat, solo y en combinación con el desmetilante del ADN azacitidina, mostró actividad clínica en pacientes con LMA recurrente/refractaria, un grupo de especial riesgo clínico.

Existe “fuego cruzado” entre fármacos epigenéticos y la función de desmetilación proteica de KDM1A/LSD1 se extiende más allá de las histonas, incluyendo la ADN metiltransferasa DNMT1, estabilizando a la misma para mantener la metilación global del ADN. En este sentido iDNMTs e inhibidores de KDM1A/LSD1 están siendo evaluados en combinación en varios ensayos clínicos de fase I/II, particularmente en malignidades hematológicas. De igual forma que el resto de fármacos epigenéticos, los estudios preclínicos han demostrado que la inhibición de KDM1A/ LSD1 mejora la eficacia terapéutica de la inmunoterapia, lo que ha desencadenado el inicio de varios ensayos clínicos usando esta estrategia en neoplasias con respuestas limitadas al tratamiento inmune, como sería el cáncer de pulmón de células pequeñas. Una “vuelta de tuerca” final es el desarrollo a partir de química computacional de innovadores inhibidores duales de HDAC-KDM1A/LSD1 como el agente JBI-802, que demuestran actividad antitumoral sinérgica en modelos murinos lo que ha motivado el inicio de diversos ensayos clínicos de fase I/II en tumores sólidos avanzados.

Finalmente, el último grupo de fármacos epigenéticos supone un cambio de paradigma ya que no inhiben proteínas con acción enzimática sino proteínas que se unen a modificaciones de las histonas: sería el caso de los compuestos farmacológicos dirigidos a las

proteínas de bromodominio y dominio extra-terminal (BET), conocidos como inhibidores de BET (iBET) que han demostrado una gran capacidad para remodelar la cromatina (12). La familia BET, que incluye entre otros BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT, posee un bromodominio que reconoce las lisinas acetiladas, lo que lleva a cambios en la estructura de la cromatina y a la posterior activación transcripcional al reclutar factores de transcripción. Las proteínas BET desempeñan roles fundamentales en el control de la expresión de oncogenes al regular no solo los promotores clásicos de los genes sino también “enhancers”, regiones reguladoras a distancia de oncogenes críticos como el omnipresente MYC. Inicialmente identificados en el carcinoma de línea media NUT, donde el gen NUT se fusiona con BRD4 o BRD3, los inhibidores de BET como molibresib se usan para este cáncer y otros tumores pediátricos (20). Esta línea de investigación empezó con el primer inhibidor de BET denominado JQ1 que inducía la represión de oncogenes. Un compuesto que fue mejorado químicamente en la forma de TEN-010 en los ensayos clínicos actuales. Se están evaluando también combinaciones con inmunoterapias, como usar el iBET ZEN-3694 con nivolumab o pembrolizumab. La utilidad de los iBET podría darse también superando la resistencia a los inhibidores de quinasas de receptor de tirosina, una versatilidad que también ha propiciado el uso de iBETs con inhibidores de MEK o inhibidores de PARP de forma sinérgica. Como se ha descrito con otros fármacos epigenéticos anteriores, también han surgido desestabilizadores como PROTACs y “pegamentos moleculares” contra las proteínas de BET, como ARV-771, QCA570, dBET6, FHD-609 y CFT8634 que muestran eficacia antitumoral, especialmente en modelos preclínicos de leucemia linfoblástica aguda de células T, en el sarcoma sinovial y en tumores sólidos SMARCB1-negativos. Una nueva vía farmacológica antitumoral que ha despertado un gran interés académico e industrial.

Aunque no estrictamente clasificados como fármacos epigenéticos, cabe mencionar también los compuestos que interfieren con el metabolismo asociados a mutaciones en genes epigenéticos. Sería el caso de las mutaciones de ganancia de función en las isocitrato deshidrogenasas IDH1 y IDH2 (enzimas que eventualmente regulan los patrones de metilación del ADN y las histonas). Estas alteraciones son frecuentes en gliomas de bajo grado y LMA ocasionando una sobreproducción de 2-hidroxisuccinato, un potente inhibidor competitivo de diversas dioxigenasas que atenúan la actividad de enzimas como las desmetilasas de histonas y desmetilasas de ADN, afectando la metilación global de estas dianas y promoviendo la progresión del cáncer. Para contrarrestar esto, se han desarrollado varios inhibidores de las IDHs como enasidenib, vorasidenib e ivosidenib, recientemente aprobados para pacientes con leucemia



recurrente/refractaria con mutaciones en IDH2 y IDH1, respectivamente; e ivosidenib también usado en colangiocarcinomas avanzados con mutación en IDH1. Se encuentran en ensayos clínicos para malignidades hematológicas y tumores sólidos, los inhibidores duales de IDH1/IDH2 mutante, como vorasidenib (21) y HMPL-306. Recientemente se están incluso ensayando vacunas de péptidos específicos para mutaciones en IDH, como IDH1R132H-DC y PEPIDH1M, en tumores cerebrales. Otro ejemplo más de la estrategias terapéuticas disruptivas basadas en el conocimiento del Epigenoma.

4. INTRODUCCIÓN A LAS MODIFICACIONES DEL ARN: LA EPITRANSCRIPTÓMICA

Más allá de las modificaciones epigenéticas (entendidas como los cambios químicos en el ADN y las proteínas que regulan su actividad, por ejemplo las histonas), existe un campo de creciente interés el campo del control de la expresión genética: el estudio de las modificaciones químicas del ARN, conocido como el Epitranscriptoma (22, 23). Conocidas en parte desde hace años, el reciente descubrimiento de su reversibilidad y el reconocimiento de su implicación en cáncer han avivado la investigación de las mismas. Así paralelamente al paradigma epigenético, los científicos han comenzado a explorar también estas modificaciones, con el objetivo de dirigirse a ellas farmacológicamente para intervenir en enfermedades humanas caracterizadas por epitranscriptomas anómalos. En las últimas cinco décadas, los investigadores han identificado más de 140 modificaciones post-transcripcionales en transcritos de ARN diversos. La mayoría de estos cambios afectan ARN no-codificantes altamente abundantes, como los ARNs ribosómicos (ARNr) y los ARNs de transferencia (ARNt) que van más allá de una función puramente estructural. Sin embargo, el gran salto en este campo en los últimos diez años ha sido demostrar que estas modificaciones epitranscriptómicas también ocurren en el ARN mensajero (ARNm) causando importantes cambios en su actividad. En general, las bases del ARN (A, U, C, G) y el azúcar ribosa pueden albergar múltiples modificaciones químicas, desde procesos de isomerización de bases o edición hasta el uso de bases nitrogenadas altamente inusuales. Entre las modificaciones epitranscriptómicas se encuentran la N6-metiladenosina (m6A), la N1-metiladenosina (m1A) la 5-metilcitosina (m5C) (también presente en el ADN como hemos descrito anteriormente), la 5-hidroximetilcitosina (hm5C), inosina (I) y la pseudo-uridina (Ψ). Los últimos tiempos han visto una caracterización más meticulosa de estas modificaciones, desentrañando su importancia en la biogénesis y maduración del ARN, su plasticidad y dinamismo y su función en condiciones fisiológicas que

requieren cambios en la estabilidad del transcrito o en su eficiencia traduccional. Además, los estudios recientes han empezado a demostrar sus implicaciones en diversas enfermedades humanas, destacando especialmente el cáncer como sucede con los cambios epigenéticos. El campo de la epitranscriptómica moderna es aún muy joven, pero ya está dando los primeros frutos prometedores que han mostrado que mucho ARN antes denominados “estructurales” (como los mencionados ARNr y ARNt) realizan muchas más funciones, que el ARN mensajero no es simplemente un paso intermedio entre el ADN y la proteína; y que han generado ya un fármaco epitranscriptómico en un ensayo clínico contra el cáncer.

Centrándonos en el potencial actuar de generar fármacos, nos focalizaremos principalmente en la N6-metiladenosina (m6A), la modificación interna más prevalente detectada en los ARN mensajeros (22, 23). La marca epitranscriptómica de la m6A se ilustra en la Figura 1. Su abundancia, que constituye del 0.2% al 0.6% de todas las adenosinas, asociada con el desarrollo de métodos de detección fiables y robustos de la misma, ha impulsado la investigación intensa de esta modificación del ARN. La modificación m6A implica la adición de un grupo metilo en la posición nitrógeno-6 de la adenosina por parte del heterodímero METTL3-METTL14, siendo METTL3 la subunidad catalítica y METTL14 actuando como andamio de unión de ARN para el reconocimiento del sustrato. Existen otras RNA metiltransferasas para m6A como METTL16 con especial afinidad por ARNs no codificantes. La deposición de m6A en el ARNm exhibe cierto patrón dependiente de la secuencia del transcrito, con mayor apetencia por regiones codificantes y las regiones 3'-no traducidas, especialmente justo antes del codón de terminación. Además existe una comunicación cruzada con las marcas epigenéticas y, por ejemplo, la trimetilación de la histona H3 en la lisina 36 regula los sitios de incorporación de m6A en secuencias de ADN específicas al reclutar el complejo METTL14, habiendo sido probado por estudios de inmunoprecipitación de cromatina seguidos de secuenciación masiva. Los microARNs, pequeños ARN no codificantes que regulan también la expresión genética y que algunos investigadores incluyen en el campo de la Epigenética, también están modificados por m6A. Y lo mismo sucede con ARNs no codificantes más largos como los ARN antisentido o el transcrito XIST que regula la inactivación de un cromosoma X en mujeres.

Y también existe una multitud de cofactores y proteínas de unión al ARN que contiene m6A. Estos lectores de m6A, incluyen proteínas de la familia YTH, proteínas IGF2BP y ribonucleoproteínas nucleares heterogéneas (hnRNP). Estas proteínas desempeñan roles fundamentales en varios aspectos de la regulación génica post-transcripcional y el ciclo de vida del ARNm,



incluida la estabilidad del ARNm y la eficacia de la traducción proteica en los ribosomas. Por ejemplo, proteínas de unión a m6A como YTHDF1 y YTHDF2 regulan la estabilidad del ARNm durante la diferenciación de células madre, afectando procesos de diferenciación celular, especialmente en hematopoyesis, espermatogénesis, neurogénesis y la lipogénesis. Además, las proteínas anteriores, sumadas a YTHDF3 y IGF2BP1/2/3 también supervisan los procesos de traducción y degradación del ARN. La reversión de la marca m6A en el ARN sucede por la acción de desmetilasas como la proteína asociada a la obesidad y masa grasa (FTO) y la homóloga de AlkB 5 (ALKBH5). Tanto la adición de m6A como su eliminación ha generado un interés farmacológico creciente en el desarrollo de inhibidores contra las enzimas implicadas en estos procesos.

5. MODIFICACIONES DEL ARN: IMPLICACIONES EN LA PATOGÉNESIS DE ENFERMEDADES

Si la compleja constelación de modificaciones del ARN desempeña un papel central en la regulación del ciclo de actividad del ARN, modificando la diferenciación celular y el desarrollo, es lógico suponer que el epitranscriptoma de las enfermedades humanas estará profundamente alterado. En el campo de la patología humana, nuevamente el cáncer ha supuesto la punta de lanza de estas investigaciones revelando la asociación entre patrones de modificación del ARN anómalos y diversas enfermedades donde en Oncología se ha relacionado con procesos de invasión y metástasis, células madres del cáncer, evasión inmunológica y neoangiogénesis entre otros (24).

Focalizándonos solamente en la modificación m6A del ARN se han observado alteraciones del patrón global de la misma en tumores de todo tipo y también alteraciones específicas afectando transcritos que promueven propiedades oncogénicas o supresoras de tumores. En este sentido, la m6A RNA metiltransferasa más prominente, METTL3, ha sido implicada como un “motor” oncogénico en varios tipos de neoplasias, como en la leucemia donde el complejo METTL3-METTL14 juega un papel crucial en mantener la capacidad de renovación de las células madre/progenitoras hematopoyéticas. La sobreexpresión de METTL3 incrementa la traducción de transcritos oncogénicos como los de los genes MYC, BCL2 y PTEN, fomentando la proliferación de las células leucémicas. Un papel similar, pero más modesto, jugaría también METTL14, con su papel oncogénico dependiente de MYC. No solo en hemopatías malignas, sino que el papel de METTL3 se extiende tumores sólidos estimulando a la transición epitelio- mesenquima en la metástasis del cáncer, donde la desregulación epitranscriptómica eleva la expresión de distintos efectores mesenquimales.

En el otro lado de la ecuación y fijándonos en las RNA desmetilasas para m6A en el ARN, las alteraciones de FTO y ALKBH5 también se observan frecuentemente en tumores (24). En función del contexto celular y genómico, actúan como oncogenes o supresores de tumores. Papeles promotores de crecimiento ocurren por ejemplo en leucemia y melanoma donde la inhibición de FTO contribuye a reprimir la progresión de dichas entidades en modelos preclínicos, e incluso restableciendo cierta sensibilidad a la inmunoterapia. También ALKBH5 exhibe una acción protumorigénica en el glioblastoma, donde su sobreexpresión incrementa la auto-renovación y desdiferenciación a través de la estabilización del ARNm del factor de transcripción FOXM1. O en el cáncer de mama, donde la desmetilación de ARNm de Nanog por ALKBH5 incrementa el número de células madre del cáncer.

También las proteínas que interpretan la señal mediada por la marca m6A en el ARN contribuyen al proceso de transformación celular (24). De esta manera, la familia de proteínas YTH, y las proteínas IGF2BP y hnRNPs se han asociado a distintos fenotipos de las células tumorales. Por ejemplo, YTHDF2 se encuentra sobreexpresada en el cáncer de colon donde promueve la estabilidad del ARNm del gen relacionado con la metástasis HIF-1 α . Este hecho coloca a YTHDF2 como una potencial diana de tratamientos anti-metástasis. YTHDF2 también se asocia, cuando se sobreexpresa, a leucemias de evolución clínica adversa al regular la vida media del transcrito del gen TNFRSF γ por tanto de la muerte celular programada. Otra proteína de unión a m6A, YTHDF1, suprime la presentación de antígenos en las células dendríticas, y por ello en el ámbito de la inmunoterapia, el bloqueo farmacológico de YTHDF1 mejora la eficacia de la terapia con anti- PD-L1 en modelos preclínicos de cáncer humano.

6. FÁRMACOS EPITRANSCRIPTÓMICOS

La importancia de las modificaciones químicas del ARN para determinar la actividad celular, las alteraciones de los patrones del epitranscriptoma en distintas enfermedades y la existencia de enzimas con dominios estructurales de catálisis conocidos, han propiciado una expansión enorme de la investigación en fármacos epitranscriptómicos en los últimos cinco años (25). Dichos compuestos se pueden dirigir contra diversas de las proteínas y modificaciones del RNA descritas, pero el mayor esfuerzo se ha concentrado en la inhibición de las proteínas con actividad enzimática que actúa a nivel de la m6A del ARN. El papel crucial de la m6A en muchos procesos biológicos, el ser la modificación del ARN más prevalente, junto a la existencia de perfiles de m6A anómalos vinculados al cáncer, ha llevado a la comunidad científica a focalizarse preferentemente en



esta marca. La marca m6A en el ARN como diana de los fármacos epitranscriptómicos se ilustra en la Figura 2.

Al existir una sobreactivación en general de las m6A RNA metiltransferasas METTL3- METTL4, las primeras dianas de investigación farmacológica parecen claras. Estudios previos que emplearon tecnología CRISPR-Cas9 demostraron que la manipulación genética para disminuir la enzima METTL3 reduce la proliferación celular, especialmente en leucemia. Como resultado, varios laboratorios académicos y farmacéuticos, así como empresas biotecnológicas han abierto varias líneas de estudio en este campo. Las pionera en el sector privado fueron STORM Therapeutics en el Reino Unido y Gotham Therapeutics y Accent Therapeutics en Estados Unidos. Todas ellas han generado diversos inhibidores de METTL3 de uso en etapas preclínicas, listos para próximos ensayos clínicos de fase I. Destacar un paso más por parte de STORM Therapeutics, cuyo inhibidor de METTL3 denominado STM-2457 (26) ya ha entrado en 2022 en el primer ensayo clínicos de fase I. Un compuesto con eficacia probada en modelos preclínicos de leucemia mieloide aguda tanto en distintos modelos murinos como en xenotrasplantes derivados de pacientes con cáncer.

La siguiente generación de fármacos actuando a nivel de m6A procedente de los laboratorios públicos está a la vuelta de la esquina. Nuevos inhibidores de METTL3- METTL14 derivados de cribados de decenas de bibliotecas que comprende miles de análogos y derivados de la adenosina, sumados a la aplicación de la cristalografía de rayos X de las proteínas implicadas, están identificando estos nuevos compuestos con potencia en el rango micromolar. Estas moléculas pueden luego modificarse en el laboratorio y, por ejemplo, la porción de ribosa de la adenosina está empezando a ser sustituida por sistemas de anillos alternativos para crear sustancias más activas en la inhibición. Desconocemos aún muchos de los mecanismos como estos nuevos compuestos actuarán y su nivel de especificidad para la enfermedad, pero las expectativas son máximas.

Podemos atacar también la otra cara de la moneda, igual que hicimos bloqueando primero las histona metiltransferasas y luego las histona desmetilasas. De esta manera, las desmetilasas de ARN, centrándonos en aquellas que actúan a nivel de m6A, también ha sido blanco de investigación intensa (27). Muchos de estos fármacos son derivados de productos naturales como sucedió en la quimioterapia clásica del cáncer. Así una optimización química del producto natural reina permite obtener una pequeña molécula inhibidora de pequeñas de la m6A desmetilasa FTO. Este compuesto se une de forma competitiva al centro catalítico de FTO, bloqueándolo e incrementando globalmente los niveles de m6A en el ARNm. Su efecto puede ser más general, quizás bloqueando la desmetilación de otras

bases como m1A y m3C al inhibir también las desmetilasas ALKBH2 y ALKBH3 específicas de estas marcas. El ácido meclofenámico, previamente identificado como anti-inflamatorio, es también un buen candidato para inhibir específicamente FTO. La forma éster etílico de este ácido aumenta los niveles de m6A en el ARNm y reduce la proliferación en cultivos celulares de diversos tipos tumorales. En modelos murinos su eficacia ha sido revelada en glioblastoma, uno de los tumores con peor pronóstico. El cribado de muchas moléculas fluorescentes con estructuras similares al ácido meclofenámico reveló que la fluoresceína y dos derivados con mejor permeabilidad celular inhibían selectivamente la desmetilación de m6A mediada por FTO. Nuevos inhibidores de FTO, y en general para las subfamilias de desmetilasas ALKB, se han obtenido recientemente explorando el sitio de unión de nucleótidos al Fe(II)/2-oxoglutarato. Este oncometabolito se produce en niveles elevados en las células de glioma y leucemia con mutaciones en las isocitrato deshidrogenasas 1/2 (IDH1/2) por lo que podría originar el primer ejemplo de medicina de precisión genómica para un fármaco epitranscriptómico. Estos compuestos también reaccionan contra proteína- desmetilasas como PHD2 y JMJD2A, logrando así la inactivación de familias epigenómicas y epitranscriptómicas diversas. Dos novísimos inhibidores de FTO son FB23 y FB23-2 que se han diseñado a partir de la estructura del sitio catalítico de la proteína. Aunque ambos compuestos son inhibidores claros de FTO in vitro, el compuesto FB23-2 muestra una mayor capacidad antitumoral en modelos preclínicos con líneas celulares transformadas e induce la diferenciación celular, un fenómeno comúnmente observado para la mayoría de fármacos epigenéticos y epitranscriptómicos. Esta reprogramación celular por el fármaco es especialmente evidente en leucemias. A nivel molecular, el bloqueo de la desmetilación de m6A con el tratamiento por FB23-2 ocurre en los ARN mensajeros de múltiples oncogenes. Finalmente, la última hornada de agentes inhibidores de la desmetilación de m6A ha venido de la mano de las tecnologías de cribados de alto rendimiento. De esta forma se han caracterizado varios compuestos selectivos para la inhibición de FTO que incrementan los niveles de m6A en diversas dianas de la proteína FTO en los ARN mensajeros. El inicio de los primeros ensayos clínicos con inhibidores de FTO se está planteando para el próximo año.

6. CONCLUSIONES Y EXPECTATIVAS

“El Libro de la Vida” tiene múltiples capítulos y diversas formas de escritura. De la secuenciación del ADN humano, de la descodificación de nuestro genoma, se nos dijo que era el libro entero. Las investigaciones en



las modificaciones químicas del ADN, ARN y las proteínas asociadas nos sugieren que ese libro que nos entregaron estaba falto de gramática, sintaxis y ortografía. Era un inmenso telegrama sin signos de puntuación. Darle sentido a las palabras contenidas en ese texto continuo es la tarea de la Epigenética y la Epitranscriptómica: colocar una acetilación aquí y una metilación allá, entre otras marcas químicas. El mismo Dr. Francis Collins, el líder del proyecto público de secuenciación del genoma humano comentó recientemente que la Epigenética era algo con lo que no habían contado ni Mendel (padre de la genética clásica) ni Watson ni Crick (padres de la doble cadena de ADN). Elucidar la metilación del ADN, todas las modificaciones de las histonas y los cambios químicos de nuestro ARN de forma completa en todos los tipos celulares nos permitirá una lectura más realista de nuestro “Libro de la Vida”. También nos ayudará a comprender como este escenario idílico del Epigenoma y el Epitranscriptoma se distorsiona en la enfermedad. Y por primera vez tenemos la oportunidad farmacológica de revertir los patrones de modificación química asociados a ciertas patologías: fármacos epigenéticos que, fruto de una investigación de muchos años, hoy son una realidad en los hospitales; y fármacos epitranscriptómicos que serán los siguientes en ser aprobados para su uso clínico.

7. REFERENCIAS

1. Portela A, Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. *Nat Biotechnol.* 2010 Oct;28(10):1057-68.
2. Espada J, Esteller M. DNA methylation and the functional organization of the nuclear compartment. *Semin Cell Dev Biol.* 2010 Apr;21(2):238-46.
3. Heyn H, Esteller M. DNA methylation profiling in the clinic: applications and challenges. *Nat Rev Genet.* 2012 Oct;13(10):679-92.
4. Guil S, Esteller M. DNA methylomes, histone codes and miRNAs: tying it all together. *Int J Biochem Cell Biol.* 2009 Jan;41(1):87-95.
5. Ausió J, Martínez de Paz A, Esteller M. MeCP2: the long trip from a chromatin protein to neurological disorders. *Trends Mol Med.* 2014 Sep;20(9):487-98.
6. Esteller M. Epigenetics in cancer. *N Engl J Med.* 2008 Mar 13;358(11):1148-59.
7. Rodríguez-Paredes M, Esteller M. Cancer epigenetics reaches mainstream oncology. *Nat Med.* 2011 Mar;17(3):330-9.
8. Davalos V, Esteller M. Cancer epigenetics in clinical practice. *CA Cancer J Clin.* 2023 Jul-Aug;73(4):376-424.
9. Esteller M. DNA methylation and cancer therapy: new developments and expectations. *Curr Opin Oncol.* 2005 Jan;17(1):55-60.
10. Simó-Riudalbas L, Esteller M. Targeting the histone orthography of cancer: drugs for writers, erasers and readers. *Br J Pharmacol.* 2015 Jun;172(11):2716-32.
11. Ropero S, Esteller M. The role of histone deacetylases (HDACs) in human cancer. *Mol Oncol.* 2007 Jun;1(1):19-25.
12. Pérez-Salvia M, Esteller M. Bromodomain inhibitors and cancer therapy: From structures to applications. *Epigenetics.* 2017 May 4;12(5):323-339.
13. Pappalardi MB, Keenan K, Cockerill M, Kellner WA, Stowell A, Sherk C, Wong K, Pathuri S, Briand J, Steidel M, Chapman P, Groy A, Wiseman AK, McHugh CF, Campobasso N, Graves AP, Fairweather E, Werner T, Raof A, Butlin RJ, Rueda L, Horton JR, Fosbenner DT, Zhang C, Handler JL, Muliaditan M, Mebrahtu M, Jaworski JP, McNulty DE, Burt C, Eberl HC, Taylor AN, Ho T, Merrihew S, Foley SW, Rutkowska A, Li M, Romeril SP, Goldberg K, Zhang X, Kershaw CS, Bantscheff M, Jurewicz AJ, Minthorn E, Grandi P, Patel M, Benowitz AB, Mohammad HP, Gilmartin AG, Prinjha RK, Ogilvie D, Carpenter C, Heerding D, Baylin SB, Jones PA, Cheng X, King BW, Luengo JI, Jordan AM, Waddell I, Kruger RG, McCabe MT. Discovery of a first-in-class reversible DNMT1-selective inhibitor with improved tolerability and efficacy in acute myeloid leukemia. *Nat Cancer.* 2021 Oct;2(10):1002-1017.
14. Villanueva L, Álvarez-Errico D, Esteller M. The Contribution of Epigenetics to Cancer Immunotherapy. *Trends Immunol.* 2020 Aug;41(8):676-691.
15. Chen S, Cui J, Chen H, Yu B, Long S. Recent progress in degradation of membrane proteins by PROTACs and alternative targeted protein degradation techniques. *Eur J Med Chem.* 2023 Oct 30;262:115911.
16. Knutson SK, Kawano S, Minoshima Y, Warholc NM, Huang KC, Xiao Y, Kadowaki T, Uesugi M, Kuznetsov G, Kumar N, Wigle TJ, Klaus CR, Allain CJ, Raimondi A, Waters NJ, Smith JJ, Porter-Scott M, Chesworth R, Moyer MP, Copeland RA, Richon VM, Uenaka T, Pollock RM, Kuntz KW, Yokoi A, Keilhack H. Selective inhibition of EZH2 by EPZ-6438 leads to potent antitumor activity in EZH2-mutant non-Hodgkin lymphoma. *Mol Cancer Ther.* 2014 Apr;13(4):842-54.
17. Mondello P, Ansell SM. Tazemetostat: a treatment option for relapsed/refractory follicular lymphoma. *Expert Opin Pharmacother.* 2022 Feb;23(3):295-301.
18. Chi SN, Yi JS, Williams PM, Roy-Chowdhuri S, Patton DR, Coffey BD, Reid JM, Piao J, Saguilig L, Alonzo TA, Berg SL, Ramirez NC, Jaju A, Mhlanga JC, Fox E, Hawkins DS, Mooney MM, Takebe N, Tricoli JV, Janeway KA, Seibel NL, Parsons DW. Tazemetostat for Tumors Harboring SMARCB1/SMARCA4 or EZH2 Alterations: Results from NCI-COG Pediatric MATCH APEC1621C. *J Natl Cancer Inst.* 2023 May 25:djad085.
19. Zauderer MG, Szlosarek PW, Le Moulec S, Popat S, Taylor P, Planchard D, Scherpereel A, Koczywas M, Forster M, Cameron RB, Peikert T, Argon EK, Michaud NR, Szanto A, Yang J, Chen Y, Kansra V, Agarwal S, Fennell DA. EZH2 inhibitor tazemetostat in patients with relapsed or refractory, BAP1-inactivated malignant pleural mesothelioma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2022 Jun;23(6):758-767.
20. Pearson AD, DuBois SG, Buenger V, Kieran M, Stegmaier K, Bandopadhyay P, Bennett K, Bourdeaut F, Brown PA, Chesler L, Clymer J, Fox E, French CA, Germovsek E, Giles FJ, Bender JG, Hattersley MM, Ludwinski D, Luptakova K, Maris J, McDonough J, Nikolova Z, Smith



- M, Tsiatis AC, Vibhakar R, Weiner S, Yi JS, Zheng F, Vassal G. Bromodomain and extra-terminal inhibitors- A consensus prioritisation after the Paediatric Strategy Forum for medicinal product development of epigenetic modifiers in children-ACCELERATE. *Eur J Cancer*. 2021 Mar;146:115-124.
21. Mellinghoff IK, van den Bent MJ, Blumenthal DT, Touat M, Peters KB, Clarke J, Mendez J, Yust-Katz S, Welsh L, Mason WP, Ducray F, Umemura Y, Nabors B, Holdhoff M, Hottinger AF, Arakawa Y, Sepulveda JM, Wick W, Soffietti R, Perry JR, Giglio P, de la Fuente M, Maher EA, Schoenfeld S, Zhao D, Pandya SS, Steelman L, Hassan I, Wen PY, Cloughesy TF; INDIGO Trial Investigators. Vorasidenib in IDH1- or IDH2-Mutant Low-Grade Glioma. *N Engl J Med*. 2023 Aug 17;389(7):589-601.
22. Esteller M, Pandolfi PP. The Epitranscriptome of Noncoding RNAs in Cancer. *Cancer Discov*. 2017 Apr;7(4):359-368.
23. Davalos V, Blanco S, Esteller M. SnapShot: Messenger RNA Modifications. *Cell*. 2018 Jul 12;174(2):498-498.e1.
24. Esteve-Puig R, Bueno-Costa A, Esteller M. Writers, readers and erasers of RNA modifications in cancer. *Cancer Lett*. 2020 Apr 1;474:127-137.
25. Berdasco M, Esteller M. Towards a druggable epitranscriptome: Compounds that target RNA modifications in cancer. *Br J Pharmacol*. 2022 Jun;179(12):2868-2889.
26. Yankova E, Blackaby W, Albertella M, Rak J, De Braekeleer E, Tsagkogeorga G, Pilka ES, Aspris D, Leggate D, Hendrick AG, Webster NA, Andrews B, Fosbeary R, Guest P, Irigoyen N, Eleftheriou M, Gozdecka M, Dias JML, Bannister AJ, Vick B, Jeremias I, Vassiliou GS, Rausch O, Tzelepis K, Kouzarides T. Small-molecule inhibition of METTL3 as a strategy against myeloid leukaemia. *Nature*. 2021 May;593(7860):597-601.
27. You Y, Fu Y, Huang M, Shen D, Zhao B, Liu H, Zheng Y, Huang L. Recent Advances of m6A Demethylases Inhibitors and Their Biological Functions in Human Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022 May 22;23(10):5815.

Conflictos de interés

Dr Esteller es asesor de las compañías Ferrer, Incyte y Quimatrix; cuyas investigaciones no se describen en el artículo.

Si desea citar nuestro artículo:

Fármacos Epigenéticos y Epitranscriptómicos

Manel Esteller Badosa

An Real Acad Farm (Internet).

An. Real Acad. Farm. Vol. 90. nº 1 (2024) · pp. 7-19

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2023.90.01.01>



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Fármacos antipsicóticos de segunda generación y su impacto en el tejido adiposo

Second-generation antipsychotic drugs and their impact on adipose tissue

Patricia Rada, Vítor Ferreira y Ángela M. Valverde

Instituto de Investigaciones Biomédicas Sols-Morreal

e-mail: patricia.rada@hotmail.com

Premio ASISA del Concurso Científico 2023 de la RANF

Recibido el 07 de noviembre de 2023; aceptado el 28 de noviembre de 2024

Disponible en Internet el 31 de marzo de 2024

PALABRAS CLAVEantipsicóticos
esquizofrenia
tejido adiposo
termogénesis
pardeamiento
metabolismo
lipídico**RESUMEN**

La esquizofrenia es un trastorno neuropsiquiátrico crónico que afecta a 21 millones de personas en todo el mundo. Actualmente, los fármacos antipsicóticos de segunda generación o atípicos (FASG) son los medicamentos de elección para el tratamiento de esta enfermedad. Sin embargo, a pesar de su alta eficacia en contrarrestar la sintomatología neuropsiquiátrica de la esquizofrenia, observaciones clínicas recientes en pacientes tratados con FASG evidencian un aumento en la prevalencia de diferentes alteraciones metabólicas, entre las que se incluyen el aumento de peso corporal, la hiperglucemia y la dislipidemia. A pesar de que no se conocen en detalle los mecanismos moleculares responsables de estos efectos secundarios, cada vez más investigaciones apuntan a una relación entre los tratamientos con FASG y las alteraciones en los diferentes depósitos de tejido adiposo blanco, marrón y beige. En esta revisión analizamos el conocimiento actual en esta área destacando aspectos moleculares de la biología de los adipocitos, entre los que se encuentran los procesos de diferenciación, metabolismo lipídico, función termogénica y el proceso de pardeamiento o *beiging*.

KEYWORDSantipsychotics
schizophrenia
adipose tissue
thermogenesis
browning
lipid
metabolism**ABSTRACT**

Schizophrenia is a chronic neuropsychiatric disorder that affects 21 million people worldwide. Currently, second-generation or atypical antipsychotics (SGAs) are the first-line medications for the treatment of this disease. However, despite its high efficacy in counteracting the neuropsychiatric symptoms of schizophrenia, recent clinical investigations in patients treated with SGAs show an increase in the prevalence of pivotal metabolic alterations, including increased body weight, hyperglycemia and dyslipidemia. Although the molecular mechanisms responsible for these side effects are not fully understood, cumulative evidences associate SGA administration with alterations in the different adipose tissue depots of white, brown and beige adipocytes. In this review, we have recapitulated the current knowledge in this area with a particular focus on the molecular aspects of the adipocyte biology, including differentiation, lipid metabolism, thermogenic function and browning processes.

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

ISSN: 1697-4271 E-ISSN: 1697-428X/Derechos Reservados © 2024 Real Academia Nacional de Farmacia.

Este es un artículo de acceso abierto



1. INTRODUCCIÓN

1.1 Etiología y fisiopatología de la esquizofrenia y su tratamiento con fármacos antipsicóticos

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico grave y crónico que afecta a 21 millones de personas en todo el mundo. Esta enfermedad se manifiesta generalmente en el final de la adolescencia/principio de la edad adulta y está asociada a síntomas positivos que reflejan un exceso y distorsión de las funciones normales, resultando en delirios, alucinaciones y dificultad para pensar y concentrarse; y/o a síntomas negativos relacionados con el deterioro de funciones cognitivas normales, entre los que se incluyen apatía, abulia, alogia y anhedonia (1, 2). A menudo estos síntomas están asociados con episodios psicóticos que alteran la estabilidad y calidad de vida de las personas, lo que les impide una vida normal en sociedad. Afortunadamente, las intervenciones farmacológicas existentes hoy en día son altamente eficaces en suprimir la sintomatología y restablecer así una vida satisfactoria permitiendo la integración de las personas con esquizofrenia en la sociedad (3). Según las directrices actuales, los fármacos antipsicóticos son la primera línea de tratamiento de la esquizofrenia (4, 5). Dado que la interrupción del tratamiento está asociada con un riesgo exponencial de recaída en comparación con la terapia de mantenimiento, las personas afectadas generalmente continúan el mismo tratamiento que fue efectivo durante la fase aguda de la enfermedad, siempre y cuando el fármaco sea bien tolerado.

Desde la introducción de la clorpromazina en 1952, los fármacos antipsicóticos de primera generación (FAPG) han cambiado drásticamente la atención psiquiátrica, permitiendo que muchas personas con desórdenes mentales graves y debilitantes (esquizofrenia, trastorno bipolar y agitación aguda, entre otras afecciones) se reintegren en la sociedad. Los FAPG contrarrestan predominantemente los síntomas positivos de la esquizofrenia a través de mecanismos que aún se desconocen. La hipótesis más aceptada sobre la acción de los FAPG se relaciona con la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia, que postula que la sintomatología positiva es causada por el aumento de la liberación subcortical de dopamina y la posterior sobreactivación de los receptores de dopamina-2 (D2) (6, 7), probablemente derivado de alteraciones en la vía cortical a través del núcleo accumbens. Por el contrario, los síntomas negativos parecen ser causados por una señalización dopaminérgica atenuada debida a la reducción de la actividad del receptor de dopamina-1 (D1) en la corteza prefrontal y núcleo caudado (7-9). Las alteraciones en la expresión y actividad de los receptores de dopamina-3 (D3) también se han asociado con los síntomas

negativos de la esquizofrenia (10). Algunos estudios han corroborado la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia, mostrando que los antagonistas D2 como los FAPG actúan sobre diferentes vías dopaminérgicas (mesolímbica, mesocortical, nigroestriatal y tuberoinfundibular) para controlar la sintomatología de la esquizofrenia. Por el contrario, los agonistas D2, incluidas la L-3,4-dihidroxifenilalanina (L-DOPA), la cocaína y las anfetaminas, desencadenan efectos psicomiméticos en individuos que no padecen esquizofrenia *per se*. Sin embargo, los FAPG se asocian con efectos secundarios extrapiramidales como discinesia y distonía (11). En un intento por contrarrestar estos efectos, en la década de 1980 se investigaron una variedad de nuevos fármacos, dando lugar a la aprobación de los denominados fármacos antipsicóticos de segunda generación (FASG) o atípicos, que son actualmente los medicamentos de elección para el tratamiento de las personas con esquizofrenia y otros trastornos psicóticos (4). Más allá de la interacción con los receptores dopaminérgicos al igual que los FAPG, los FASG también tienen la capacidad de bloquear los receptores serotoninérgicos (5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}), con una mayor afinidad que la de los receptores D2 (8, 11), sugiriendo que las alteraciones en las vías serotoninérgicas también podrían desempeñar un papel relevante en el desarrollo de la esquizofrenia. Además es importante destacar que los efectos secundarios neurológicos asociados con los FAPG no son tan evidentes en individuos tratados con los FASG, contrarrestando así los síntomas positivos y negativos de la enfermedad (4).

Sin embargo, las observaciones clínicas han revelado una variedad de alteraciones metabólicas en una proporción relevante de individuos tratados con FASG, como son un aumento anormal de peso corporal, hiperglucemia y dislipidemia (12-14). Estos efectos secundarios (Tabla 1) sugieren que el uso de FASG podría tener efectos directos y/o indirectos en diferentes tejidos y sistemas periféricos, incluidos los depósitos de grasa, el hígado y las células inmunes.

1.2 El tejido adiposo: un órgano clave para el control del balance energético y la señalización endocrina

El aumento anormal de peso corporal es un efecto secundario sustancial de la terapia con FASG (11) y se asocia con un aumento de los depósitos de grasa (3, 14, 15). El tejido adiposo es un órgano altamente especializado que regula la homeostasis energética y el metabolismo, y en los mamíferos se compone principalmente de tres tipos de adipocitos, blancos, marrones y beige, que tienen orígenes, morfologías, distribución de gotas de lípidos, redes mitocondriales y patrones de expresión génica distintos entre sí (16).



Tabla 1. Lista de antipsicóticos de primera y segunda generación y la correspondiente incidencia de efectos secundarios.

		<i>Efectos extrapiramidales en humanos</i>			<i>Efectos secundarios metabólicos descritos en humanos</i>			
<i>Antipsicóticos</i>		Sedación	Deterioro cognitivo	Discinesia tardía	Ganancia de peso	Diabetes	Dislipidemia	Hiperprolactinemia
1ª Generación (FAPG)	Clorpromazina	+++	+++	0	+++	+++	++	+
	Haloperidol	0/+	0	++	+	0/+	0/+	++
	Pimozida	0/+	+	+++	+	0/+	0/+	++
	Clozapina	++	+++	0	+++	+++	++	+
2ª Generación (FASG)	Olanzapina	0/+	++	0/+	+++	+++	+++	+
	Aripiprazol	0/+	0	0/+	0/+	0/+	0/+	0
	Quetiapina	0/+	+ / ++	0/+	++	++	++	0
	Risperidona	0/+	0	0/+	++	+	+	+++
	Ziprasidona	0/+	0	0/+	0/+	0/+	0/+	+
	Blonanserina	0/+	0	+	0/+	0/+	+	+

0: inexistente; 0/+: esporádico; +: ocasional; ++: recurrente; +++: común

Funcionalmente, el tejido adiposo blanco (TAB) es el almacén predominante del excedente de energía del organismo en forma de triglicéridos (TG), y contiene adipocitos con una gran gota lipídica unilocular y pocas mitocondrias. El TAB representa del 5 al 50 % del peso corporal total en humanos e incluye depósitos viscerales (dentro de la cavidad abdominal) y subcutáneos (debajo de la piel), con importantes diferencias ontogenéticas y metabólicas entre ambos (16). En un estado de equilibrio energético positivo, el TAB se expande mediante hipertrofia de las células adiposas existentes, así como mediante hiperplasia, con formación *de novo* de adipocitos. Más allá de su papel clásico como unidad de almacenamiento y liberación de energía, el TAB también funciona para proteger otros órganos (hígado y músculos) de la toxicidad asociada a los lípidos (lipotoxicidad) (17), además de tener un papel clave clave en la señalización endocrina (18).

El tejido adiposo marrón o pardo (TAM) es mucho menos abundante que el TAB y se localiza principalmente en las regiones interescapulares subcutáneas. El TAM se caracteriza por la presencia de pequeños adipocitos con gotas lipídicas multiloculares que inicialmente se percibieron como células de linaje similar al músculo esquelético, pero más recientemente se ha sugerido su origen adipocitario (19, 20). El TAM es abundante en mitocondrias enriquecidas en la proteína desacoplante-1 o termogenina (UCP-1) localizada en la membrana interna, que funciona para disipar energía química en forma de calor al desacoplar la oxidación de sustratos, fundamentalmente ácidos grasos, de la síntesis de ATP (21-23). En los seres humanos, anteriormente se creía que el TAM existía sólo en los neonatos, pero recientemente se ha identificado en adultos en la zona inferior del cuello (24-26), donde sus funciones y características se encuentran actualmente bajo estudio exhaustivo.

Los adipocitos beige están presentes principalmente en depósitos blancos subcutáneos y en cantidades restringidas de TAB visceral (27). Los adipocitos beige se consideran células adiposas termogénicas de tipo marrón con una morfología de gotas lipídicas multiloculares y expresión de UCP-1, y se desarrollan a partir del proceso llamado en inglés *beiging* o *browning* del TAB. Este fenómeno de diferenciación es inducido por el estrés del frío o por agonistas que mimetizan este efecto, como son los agonistas de los receptores adrenérgicos β_3 (28, 29). A pesar de que el origen de los adipocitos beige no se conoce completamente, se ha descrito que pueden derivar de un linaje progenitor beige (19, 27, 30), pero también que pueden transdiferenciarse a partir de adipocitos blancos maduros (31, 32), o incluso diferenciarse a partir de células de otros orígenes (16).

Como órgano endocrino, el tejido adiposo participa activamente en los procesos inflamatorios produciendo y secretando una amplia variedad de péptidos bioactivos, incluidas citoquinas y las denominadas adipoquinas, como la leptina y la adiponectina. Estos péptidos tienen acciones tanto locales como a distancia y están relacionadas con la modulación del metabolismo de lípidos y glucosa, pero también con el equilibrio energético (16).

Dada la evidente desregulación metabólica en algunos individuos tratados con FASG, es importante profundizar en el estudio de los efectos de estos fármacos sobre los adipocitos para descifrar los mecanismos moleculares subyacentes a estas disfunciones asociadas al tratamiento con estos fármacos. Por todo ello, en esta revisión se examinarán los avances recientes en la investigación sobre los efectos de los FASG en los mecanismos de diferenciación y función de los adipocitos.



2. EFECTO DE LOS FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN SOBRE EL TEJIDO ADIPOSO BLANCO

El TAB se organiza en depósitos discretos (principalmente viscerales y subcutáneos) que se asocian de manera diferencial con la resistencia a la insulina y el riesgo de síndrome metabólico. Si bien la acumulación de TAB visceral se considera perjudicial debido a la inflamación sistémica que promueve, el TAB subcutáneo parece proteger contra el desarrollo de enfermedades metabólicas en ratones y humanos (33, 34). En este sentido, se ha descrito que las personas con esquizofrenia tienen significativamente más TAB visceral que los individuos sanos (15), pudiendo esto explicar su mayor susceptibilidad a desarrollar resistencia a la insulina y disfunciones metabólicas más graves como la diabetes mellitus tipo 2 (T2D) (35). Como se ha mencionado anteriormente, la terapia con FASG induce con frecuencia un aumento de la grasa subcutánea y visceral (15), y, como se detallará a continuación también altera los mecanismos de diferenciación y respuesta a diferentes estímulos fisiológicos.

2.1. Efecto de los fármacos antipsicóticos de segunda generación sobre la diferenciación de los adipocitos blancos.

Una posible explicación del aumento de peso asociado al tratamiento con los FASG reside en su capacidad de modular la diferenciación de los preadipocitos a adipocitos maduros. En relación con la diferenciación de adipocitos, destacan la familia de las proteínas reguladoras de elementos de unión a esteroides (del inglés, *Sterol regulatory element-binding proteins* o SREBP), constituida por las isoformas SREBP-1a y -1c (codificadas por el gen *SREBF1*) y SREBP-2 (codificada por *SREBF2*) (36), que son factores de transcripción que desempeñan un importante papel regulador de este proceso. Yang *et al.* mostraron que el tratamiento de preadipocitos murinos 3T3-L1 diferenciados con el FASG olanzapina (usado a las concentraciones de 10 o 50 μM durante 24 h) aumentó la expresión de SREBP-1c y, por consiguiente, de la enzima lipogénica ácido graso sintasa (del inglés, *Fatty acid synthase*, FAS), lo que resultó en una acumulación de TG (36). Estos autores también encontraron que el SREBP-1c, pero no la proteína alfa potenciadora de unión a CCAAT (del inglés, *CCAAT/enhancer-binding protein-a*, C/EBP-a), estaba sobreexpresada y activada en los adipocitos 3T3-L1 estimulados con olanzapina. De manera similar, la olanzapina (usada a 100 μM durante 3 h) aumentó la lipogénesis y redujo la lipólisis (37). Asimismo, la clozapina (usada a 10 μM) indujo la expresión de la

estearoil-CoA desaturasa-1 (del inglés, *Stearoyl-CoA desaturase*, SCD1) y de SREBP-1c tanto en las etapas más tempranas (día 3) como tardías (día 7) de la diferenciación de células madre humanas derivadas del tejido adiposo (del inglés, *adipose-derived stem cells*, ASC) (38). En general, estos estudios muestran que algunos FASG aumentan la expresión de SREBP-1c y de sus dianas lipogénicas a diferentes niveles. De hecho, se ha sugerido que los efectos de los FASG en la formación de gotas lipídicas (clozapina>olanzapina>risperidona) dependen de la translocación nuclear de SREBP-1c y la posterior modulación de la adipogénesis (38). Además, en la línea celular hepática humana HepG2, el tratamiento con olanzapina (10 y 50 μM durante 24 h) aumenta la actividad de SREBP-1c de manera dosis dependiente (39). Sin embargo, estos efectos no son tan evidentes en otras líneas celulares hepáticas tratadas con olanzapina, haloperidol o mirtazapina (usados a 25 μM durante 24 h), como han reportado Raeder y colaboradores (40). Dados los resultados anteriormente mencionados en adipocitos, se podría especular que, además de actuar en el sistema nervioso central (SNC) provocando un aumento de peso y diferentes alteraciones lipídicas (41,42), los FASG también median un efecto celular autónomo al aumentar la lipogénesis directamente en los adipocitos.

Las proteínas de la familia del gen inducido por la insulina (del inglés, *Insulin-induced gene*, *Insig*) son importantes reguladores negativos de la función de SREBP-1c y la lipogénesis. Las *Insigs* son proteínas chaperonas de las proteínas SREBP que forman un complejo con SREBP y la proteína activadora de escisión de SREBP (del inglés, *SREBP cleavage-activating protein*, SCAP) en el retículo endoplásmico (RE). Cuando los niveles de esteroides son bajos, las proteínas SREBP se activan mediante escisión proteolítica y el dominio N-terminal es liberado del RE y trasladado al núcleo, donde actúa como factor de transcripción para múltiples genes de biosíntesis de lípidos (43). La familia *Insig* se compone de dos isoformas: *Insig-1*, una diana de las SREBP nucleares cuyos niveles de ARNm están directamente asociados con su presencia nuclear, e *Insig-2*, que está regulada negativamente por la insulina de manera independiente de las proteínas SREBP (36). En condiciones de exceso de esteroides, *Insig-2* puede retener el complejo SCAP/SREBP en el RE (44). Es interesante destacar que Chen *et al.* describieron una relación entre la biosíntesis de lípidos inducida por SREBP-1c, el bloqueo de *Insig-2* y el aumento de peso asociado al tratamiento con los FASG, mostrando que la clozapina (usada a 10 μM) suprime significativamente la expresión del gen *INSIG2* durante la adipogénesis de las ASC humanas, tanto en la fase temprana como en la fase tardía. Además, después del tratamiento, los niveles de *INSIG2* se correlacionaron negativamente con la expresión de SREBP-1c y otros genes de biosíntesis

de lípidos. Además, es de destacar que los autores encontraron que, en el tercer día de diferenciación, todos los FASG probados (clozapina (10 μM), olanzapina (1 μM) y risperidona (0,4 μM)) disminuyeron la expresión de *INSIG2*; sin embargo, sólo la clozapina suprimió significativamente *INSIG2* en el día 7 de diferenciación y, en consecuencia, la actividad de SREBP-1c aumentó con el tratamiento (38). Asimismo, aunque el tratamiento con olanzapina no mantuvo la supresión de la expresión de *INSIG2* en el último día de diferenciación, sí que aumentó la expresión de SREBP-1c. Por el contrario, la sobreexpresión de *INSIG2* durante la diferenciación de las ASC humanas resultó en una bajada de los niveles SREBP-1c, inhibiendo así la biosíntesis de lípidos inducida por los FASG (38). De esta manera, este estudio implica a *Insig-2* en la patogénesis de las disfunciones metabólicas desarrolladas por los individuos en tratamiento con los FASG. A pesar de que las interacciones entre las dos isoformas de las proteínas *Insig* están relacionadas con el síndrome metabólico inducido por los FASG, se ha descrito que los niveles de *Insig-1* no se correlacionan con estos efectos secundarios metabólicos *per se* (45) (Figura 1A).

En las células de mamíferos, el receptor activado por el proliferador de peroxisomas gamma (del inglés, *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*, PPAR- γ) es fundamental no sólo para la diferenciación adipogénica, sino también para mantener el fenotipo del adipocito maduro (46, 47) y, junto con las C/EBP, se considera una proteína esencial para la regulación de la adipogénesis (48). Sertie *et al.* han descrito que los FASG, particularmente clozapina (20-30 μM) y olanzapina (40-100 μM), aumentan la expresión temprana (hasta día 3) de *C/EBP β* y de *PPAR- γ 2*, y tardía (día 14) de PPAR- γ y de la lipoproteína lipasa (*LPL*) durante la diferenciación adipogénica de las ASC humanas (49). En línea con estos resultados, Hemmrich

et al. diferenciaron ASC humanas en presencia de clozapina (5 y 50 μM) durante los primeros 5 días y luego en su ausencia durante 9 días adicionales (14 días de diferenciación en total), encontrando una mayor actividad de la enzima glicerol 3-fosfatasa deshidrogenasa, otro marcador clave de la diferenciación adipogénica. También encontraron que la clozapina aumentó el porcentaje de células diferenciadas en comparación con los cultivos no tratados (50). Estos resultados proporcionan una explicación plausible de porqué el tratamiento con clozapina está asociado con un mayor riesgo de aumento de peso en comparación con otros FASG (51, 52). Del mismo modo, se evidencia que otros fármacos, en particular la pimozida (10 μM), también promovieron la adipogénesis de los preadipocitos 3T3-L1 hasta el día 6 de la diferenciación al inhibir la proteína de unión de ácidos grasos 4 (del inglés, *Fatty acid-binding protein 4*, FABP4) y aumentar los niveles proteicos de PPAR- γ (53). De manera similar, el tratamiento de ASC humanas durante 3 días con clozapina, olanzapina, quetiapina o risperidona (todas utilizadas a 250 nM) aumentó la producción total de lípidos, un efecto bloqueado por la adición de un inhibidor de la proteína quinasa C (del inglés, *protein kinase C*, PKC)-b (51). A nivel molecular, este estudio muestra que el tratamiento de las ASC con los FASG, particularmente clozapina, promueve la translocación de PKC-b a la membrana plasmática y su posterior activación. Es importante destacar que los FASG también estimulan la adipogénesis de células madre derivadas del músculo esquelético, sugiriendo que el aumento de peso asociado con los FASG también implica la adquisición de características adipogénicas en otras poblaciones de células madre (54).

El aumento de peso corporal asociado con el tratamiento con FASG también podría deberse a alteraciones en el almacenamiento de lípidos en los

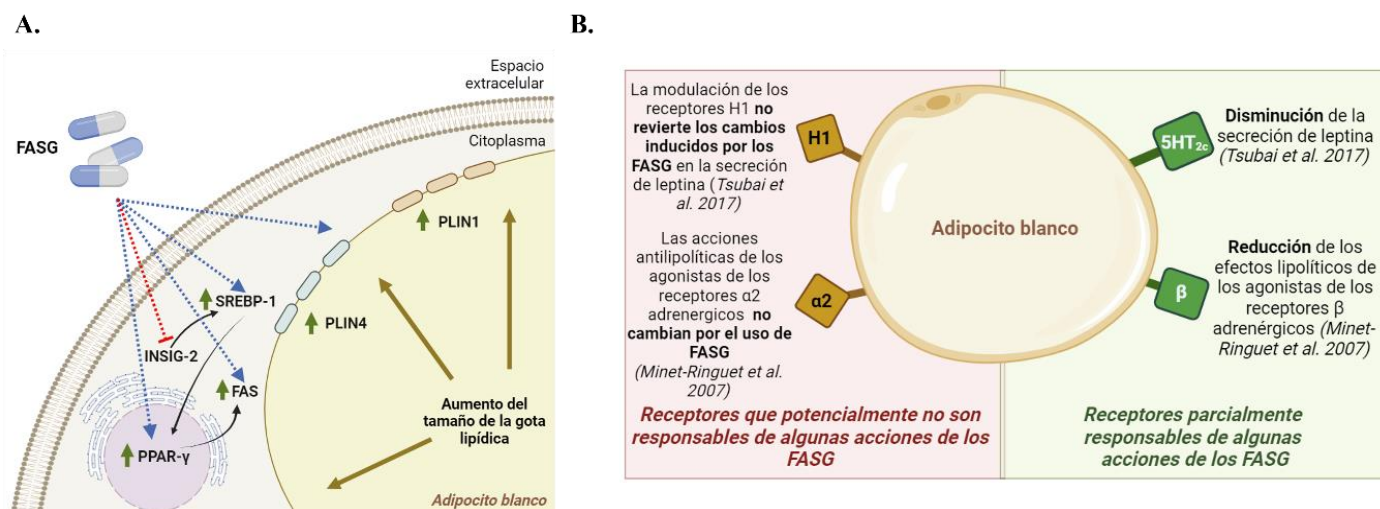


Figura 1. Acciones de los FASG en los adipocitos blancos. A. Esquema de los efectos moleculares mediados por los FASG en los adipocitos blancos, particularmente enfocados en las proteínas relacionadas con el metabolismo de lípidos y el aumento de las gotas lipídicas. B. Tipos de receptores a través de los cuales los FASG pueden actuar sobre los adipocitos blancos



adipocitos (hipertrofia). Por ejemplo, la diferenciación de ASC de rata en presencia de clozapina (10 μM) aumenta la formación de gotas lipídicas, mientras que la adición de olanzapina (1 μM) o risperidona (0,4 μM) induce sólo un ligero aumento en el día 7 de diferenciación (38). Asimismo, en los adipocitos diferenciados de células madre mesenquimales (MSC) humanas, el tratamiento con olanzapina (5-100 μM) durante 12 días aumenta la acumulación de lípidos de manera dosis- dependiente (52). Estudios proteómicos adicionales revelaron que la olanzapina regula positivamente los niveles de perilipina-4 (PLIN4) y de otras enzimas relacionadas con el metabolismo de los lípidos, incluida la FAS. De hecho, las MSC diferenciadas en presencia de olanzapina mostraron gotas lipídicas más grandes recubiertas de PLIN1, 2 y 4. Sin embargo, solo los niveles proteicos de PLIN2 aumentaron por la olanzapina en las etapas tempranas de la diferenciación y disminuyeron a partir del día 12, mientras que PLIN4 y PLIN1 aumentan en etapas posteriores. Si bien se sabe que las proteínas PLIN están reguladas por PPAR- γ , los autores de este estudio no encontraron alteraciones en sus niveles de ARNm por la olanzapina. Sin embargo, los niveles de ARNm de C/EBP- α disminuyeron en los días 9 a 16 en presencia de olanzapina, lo que podría resultar en una regulación negativa de su proteína diana, la translocasa de ácido graso/CD36, en las últimas etapas de diferenciación (55). No obstante, la relevancia de esta regulación negativa es controvertida, ya que se ha encontrado que la eliminación de CD36 en ratones confiere protección frente al aumento de tejido adiposo inducido por una dieta rica en grasas (56). Es de destacar que el tratamiento con este FAPG no alteró otros genes que codifican proteínas relevantes del metabolismo de los lípidos como SREBP-1c, FAS, LPL, leptina y adiponectina. El estudio mencionado anteriormente también demostró que la olanzapina aumentó la expresión de la triglicérido lipasa del tejido adiposo (del inglés, *adipose triglyceride lipase*, ATGL). En los adipocitos, ATGL se localiza en gotas lipídicas grandes positivas para PLIN1 y se libera tras la fosforilación de PLIN1, por lo que los autores postulan que la expresión de ATGL aumenta en las MSC tratadas con olanzapina de manera concomitante con la acumulación de gotas lipídicas (Figura 1A). Además, los cambios en la expresión génica y los niveles de proteínas de los miembros de la familia PLIN mediados por la olanzapina podrían sugerir un posible mecanismo para el aumento de la adiposidad en pacientes sometidos a tratamiento con este fármaco (55).

La dislipidemia es otro efecto secundario metabólico asociado a la terapia con FASG y está directamente relacionada con la capacidad de los adipocitos para almacenar ácidos grasos libres. En este sentido, un estudio con adipocitos humanos demostró que la clozapina, olanzapina, quetiapina o risperidona (usadas

a 50 o 100 μM) no inhibieron el transporte de ácidos grasos, concluyendo que probablemente este no sea el mecanismo responsable de la dislipidemia observada en individuos tratados con FASG (57). A pesar de todos estos hallazgos, se requieren más estudios para comprender mejor el impacto de los FASG en los eventos tempranos y tardíos de la adipogénesis, así como en la hipertrofia de los adipocitos.

2.2. Los fármacos antipsicóticos de segunda generación modifican la función endocrina de los adipocitos blancos

El TAB tiene un papel esencial en el metabolismo y la inflamación sistémica (inmunometabolismo) (16, 58), produciendo y liberando una gran cantidad de biomoléculas con funciones paracrin, autocrinas y endocrinas asociadas con el equilibrio entre el gasto energético y la ingesta, la regulación de la homeostasis de lípidos y glucosa, así como con procesos inflamatorios (16).

La adiponectina es la adipoquina más abundante, y una de las más relevantes secretadas por los adipocitos maduros. Los niveles de esta adipoquina se encuentran alterados en la obesidad, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico (59). La adiponectina modula vías relacionadas con el metabolismo de carbohidratos y lípidos, y también procesos vasculares, debido a sus propiedades antiinflamatorias, antiaterogénicas y sensibilizadoras a la insulina (60). Varios estudios han investigado la respuesta de la adiponectina a los FASG. Las ASC humanas diferenciadas en presencia de clozapina (100 ng/ml), quetiapina (50 ng/ml) o aripiprazol (100 ng/ml) mostraron una expresión elevada de adiponectina (61). De manera similar, el tratamiento con olanzapina (10 μM) durante la diferenciación aumentó la expresión de adiponectina también en células 3T3-L1 (39). En otro estudio se encontró que el tratamiento corto (2 días en adipocitos maduros) o largo (10 días durante la diferenciación) con clozapina (10-30 μM) en adipocitos 3T3-L1 disminuía la secreción de adiponectina sin alterar sus niveles de ARNm (62). Asimismo, la exposición de 10 días a blonanserin (0,01- 0,1 μM) también redujo los niveles de ARNm de adiponectina. Por lo tanto, este efecto opuesto sobre la expresión/secreción de adiponectina resulta intrigante y puede depender del origen de los adipocitos o de la sensibilidad de los sistemas celulares a los FASG.

A diferencia de la adiponectina, la leptina es una adipoquina secretada por los adipocitos blancos que se relaciona positivamente con la cantidad de grasa corporal, modulando la ingesta de alimentos y el gasto energético (63); en consecuencia, la leptina suele estar elevada en el suero de pacientes obesos (64). Tsubai *et al.* reportaron que la exposición de los adipocitos 3T3-



L1 a clozapina (10-30 μM) durante 2 o 10 días disminuyó los niveles de expresión génica de leptina, así como su secreción al medio de cultivo (62). Además, este trabajo demostró el papel de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2c} e histaminérgicos H₁ en el impacto de la clozapina en la expresión y secreción de leptina, ya que se expresan de manera ubicua en el cerebro y los tejidos periféricos (65, 66) y desempeñan un papel importante en alteraciones/trastornos de los patrones alimentarios que pueden conducir a un metabolismo lipídico desregulado (67-69). Los autores utilizaron histamina (agonista del receptor H₁) y difenhidramina (antagonista del receptor H₁), así como serotonina (agonista del receptor 5-HT_{2c}) y SB242084 (antagonista del receptor 5-HT_{2c}). El tratamiento a corto plazo de las células 3T3-L1 con histamina o difenhidramina no alteró la secreción de leptina, lo que sugiere que este proceso no está mediado por los receptores H₁. Sin embargo, el tratamiento con serotonina disminuyó la secreción de leptina en comparación con las células control, aunque no se encontró ningún efecto sinérgico o aditivo cuando se combinó con clozapina (30 μM). Curiosamente, el SB242084 también disminuyó la secreción de leptina en los adipocitos 3T3-L1, disminuyendo de forma dosis-dependiente aún más la secreción de leptina cuando se combinó con clozapina (30 y 50 μM). Sin embargo, esta relación parece ser más compleja porque la serotonina no logró revertir este efecto al aumentar la secreción de leptina (Figura 1B) (62). Por el contrario, el tratamiento de ASC humanas con varios FASG aumentó la expresión de leptina (61). Por consiguiente, se requieren más estudios para comprender completamente los mecanismos que regulan las interacciones entre los FASG y los receptores serotoninérgicos en la hipertrofia de los adipocitos y la secreción de adipocinas.

Los adipocitos secretan citoquinas con propiedades proinflamatorias que son los principales impulsores de la inflamación crónica de bajo grado asociada a la obesidad y a sus consecuentes anomalías metabólicas (70). En el estudio antes mencionado de Sarvari *et al.* (61), el tratamiento *in vitro* de ASC humanas con olanzapina, ziprasidona, clozapina, quetiapina, aripiprazol, risperidona o haloperidol indujo la expresión del factor de transcripción nuclear κB (del inglés, *nuclear factor κB* , NF- κB), un regulador clave de la respuesta inflamatoria, y un aumento en la expresión de las citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral (del inglés, *tumor necrosis factor*, TNF)- α , interleuquina (IL)-1 β , IL-8 y la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (del inglés, *Monocyte chemoattractant protein-1*, MCP-1), en paralelo a la secreción de IL-8 y MCP-1 al medio de cultivo. Estos resultados sugieren que los tratamientos antipsicóticos podrían “sensibilizar” o “predisponer” para el

desarrollo de un estado proinflamatorio crónico de bajo grado. De hecho, la exposición de los adipocitos 3T3-L1 a clozapina (30 μM) durante 10 días aumentó la expresión de MCP-1 e IL-6 (62). Este aumento en la producción de moléculas proinflamatorias a su vez promueve la resistencia a la insulina y exacerba la disfunción metabólica (71, 72). Es de destacar que la adiponectina puede bloquear la producción local de citoquinas proinflamatorias al antagonizar los receptores tipo toll (del inglés, *toll like receptor*, TLR) (73) e inhibir a NF- κB (74, 75). Por lo tanto, la hipoadiponectinemia asociada con la hiperleptinemia tras los tratamientos con FASG se acompaña de una mayor expresión y secreción de citoquinas proinflamatorias (61, 62). El patrón alterado de secreción de citoquinas proinflamatorias en los adipocitos y la afinidad promiscua de los FASG por varios receptores, incluidos los receptores histaminérgicos H₁, serotoninérgicos 5-HT_{2c} y adrenérgicos (35), son probablemente la causa del desarrollo de resistencia a la insulina y T2D.

2.3. Los fármacos antipsicóticos de segunda generación modulan la sensibilidad a la insulina y el transporte de glucosa en los adipocitos blancos

Además del control del balance energético del organismo, el TAB también regula el metabolismo glucídico y lipídico (16, 58, 76). El transporte de glucosa resultante de la activación de la señalización de la insulina es muy relevante porque su metabolismo proporciona tanto ácidos grasos como glicerol para la síntesis de TG (77, 78). Vestri *et al.* compararon los efectos de clozapina, olanzapina, risperidona y quetiapina (1-500 μM) con los FAPG butirofenona y trifluoperazina relativos al transporte de glucosa inducido por insulina, así como la lipogénesis/lipólisis en células 3T3-L1 y en adipocitos primarios de rata. En ambos sistemas, la olanzapina y la clozapina usadas a concentraciones bajas (5 μM) redujeron fuertemente el transporte de glucosa inducido por la insulina, mientras que los FAPG no alteraron esta respuesta. Además, todos los antipsicóticos (testados a 100 μM) aumentaron la tasa de oxidación de glucosa basal e inducida por insulina (37). Curiosamente, otro estudio demostró que las células 3T3-L1 tratadas con haloperidol, quetiapina o clozapina a la concentración de 10 μM presentaron una captación de glucosa reducida sin alteraciones en la sensibilidad a la insulina o en la activación del mediador de la señalización de la insulina Akt/proteína quinasa B, pero esto no ocurría a la concentración de 1 μM (79). En esta línea, Robinson *et al.* encontraron que concentraciones más bajas de olanzapina (7-350 nM) no alteraron el transporte de glucosa basal o inducido por insulina en las células 3T3-L1 (80). Estos resultados



sugieren que los efectos de los FASG sobre el transporte de glucosa dependen de la dosis. Además, los FAPG no afectaron a la lipólisis en respuesta al isoproterenol o a la captación de glucosa en respuesta a la insulina, lo que podría explicar por qué las terapias convencionales están menos asociadas con efectos secundarios metabólicos (37).

2.4. El tejido adiposo blanco y los efectos de los fármacos antipsicóticos en modelos animales: alteraciones en el metabolismo lipídico

Los modelos animales son una herramienta traslacional de gran utilidad para descifrar las bases moleculares de los efectos secundarios metabólicos asociados con los FASG. Varios estudios han descrito que la clozapina y la olanzapina son responsables del mayor aumento de peso en roedores asociado con déficits en el metabolismo glucídico y lipídico (81-84). Por ejemplo, Yang *et al.* describieron que ratas hembra Sprague-Dawley tratadas con olanzapina (a la dosis de 2 mg/kg dos veces al día mediante sonda gástrica) durante 2 semanas mostraron un aumento significativo del peso corporal total que se debía principalmente al aumento de peso del hígado y TAB (85). Además, estos animales desarrollaron hiperlipidemia, hiperglucemia, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina y presentaron niveles séricos elevados de IL-6 en paralelo con una depleción de cromo en los tejidos. Curiosamente, la suplementación diaria de cromo durante el tratamiento con olanzapina produjo un fenotipo más leve, y la suplementación con AICAR, un activador de la proteína quinasa activada por AMP (del inglés, *adenosine monophosphate-activated protein kinase*, AMPK), mejoró la hiperglucemia e hiperlipidemia inducidas por olanzapina, lo que sugiere que la baja actividad de cromo y AMPK está relacionada con la disfunción metabólica inducida por olanzapina (85). Curiosamente, las ratas hembras son más susceptibles que las ratas macho a los efectos metabólicos nocivos inducidos por los tratamientos con FASG (81, 86). Albaugh *et al.* describieron que un régimen de dosificación creciente de olanzapina mezclada con masa de galletas (4 mg/kg del día 0 al 6; 8 mg/kg del día 7 al 20 y 12 mg/kg del día 21 al 29) aumenta el peso corporal de ratas hembras Wistar y Sprague-Dawley, pero no de ratas macho (81). Pouzet y colaboradores reportaron previamente resultados comparables en ratas hembra Wistar tratadas con 5 y 20 mg/kg de olanzapina mediante administración oral durante 21 días (86). Además, Goudie *et al.* demostraron que ratas hembra Wistar inyectadas por vía intraperitoneal con olanzapina (4 mg/kg) durante 19 días aumentaron su peso corporal (83). Es de destacar que se ha descrito que en estos modelos el aumento de peso es muy rápido al inicio del tratamiento y es reversible una vez finalizado el mismo

(83, 86). En este sentido, Albaugh *et al.* evidenciaron la asociación entre el aumento de peso corporal y la hiperfagia a partir de las primeras 24 horas de tratamiento en ratas hembra que recibieron olanzapina administrada por vía oral incluida en masa de galletas (81). En el mismo estudio, la administración de olanzapina aumentó de los niveles de leptina, así como de la adiposidad, induciendo una resistencia leve a la insulina a partir del día 12 de tratamiento, lo que sugiere que el aumento de peso inducido por la olanzapina podría ser un efecto secundario de la hiperfagia relacionada con la resistencia a la leptina (hiperleptinemia). Por el contrario, en un estudio realizado en ratas Sprague-Dawley hembra a las que se les inyectó olanzapina (100 mg/kg) por vía intramuscular durante 14 días en un tratamiento de 4 inyecciones, Horska *et al.* describieron un aumento de peso corporal paralelo a una elevación significativa en la cantidad de TAB visceral, pero sin hiperfagia (87). Además, conjuntamente con los aumentos tanto en la adiposidad como en el tamaño de los adipocitos, Tan *et al.* encontraron que el tratamiento con olanzapina en el agua de bebida (entre 0,003 mg/ml y 0,03 mg/ml) provocaba alteraciones morfológicas en el TAB subcutáneo de ratas Wistar hembra, un efecto relacionado con el aumento del número de células adiposas indiferenciadas en este depósito que fue detectado al tercer día de tratamiento de forma dependiente de la dosis, pero independientemente del aumento de peso corporal (87, 88).

A diferencia de lo que ocurre en las hembras tratadas con FASG, el aumento de peso corporal es más difícil de reproducir en machos. Minet-Ringuet *et al.* demostraron que ratas Sprague-Dawley macho alimentadas con una dieta suplementada con FASG durante 5 semanas (1 mg/kg de haloperidol u olanzapina o 10 mg/kg de ziprasidona) no ganaron peso corporal pero sí mostraron un aumento de la adiposidad en los depósitos subcutáneos y viscerales (89). Un análisis más profundo de los adipocitos aislados de estos animales tratados no mostró alteraciones en la actividad lipolítica basal; sin embargo, la olanzapina redujo los efectos lipolíticos desencadenados por el agonista β -adrenérgico isoproterenol o por el inhibidor de la fosfodiesterasa, 3-isobutil-1-metilxantina (IBMX).

Además, las acciones antilipolíticas de la insulina, así como las del análogo de adenosina feniliso-propiladenosina o del agonista adrenérgico α_2 UK14304 no se alteraron en los adipocitos primarios tratados con olanzapina. En general, los resultados de este estudio apuntan a una reducción de la sensibilidad de los receptores β -adrenérgicos por parte de la olanzapina, lo que podría explicar su impacto negativo sobre el metabolismo de los lípidos. Sin embargo, el hecho de que la lipólisis inducida por el IBMX también se afecta sugiere que los mecanismos moleculares podrían ser



más complejos que el bloqueo de los receptores β -adrenérgicos por los FASG (89). Por otro lado, la olanzapina, el haloperidol y la ziprasidona son antagonistas moderados de los receptores adrenérgicos α_1 y α_2 (90), pero dado que los receptores adrenérgicos α_1 no participan en la lipólisis en ratas (91), es poco probable que estén implicados en el mecanismo de acción de estos fármacos. Además, en el estudio de Minet-Ringuet *et al.*, el hecho de que el tratamiento con FASG no lograra contrarrestar la inhibición de la lipólisis inducida por agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 (89) descarta a estos receptores en el mecanismo por el cual los FASG interrumpen la movilización de lípidos.

La homeostasis lipídica se sustenta en el equilibrio entre la lipogénesis y la lipólisis. Curiosamente, las ratas Sprague-Dawley macho tratadas con olanzapina presentan una expresión aumentada de la FAS y una expresión disminuida de la lipasa sensible a hormonas (del inglés, *hormone-sensitive lipase*, HSL) en los adipocitos, favoreciendo así la síntesis de lípidos frente a la lipólisis, y proporcionando una posible explicación al aumento de los depósitos adiposos en ratas (89). Por el contrario, Victoriano *et al.* encontraron que ratas Sprague-Dawley macho tratadas con olanzapina (2 mg/kg) o haloperidol (1 mg/kg) suplementado en la dieta durante 46 días no mostraron cambios en los niveles de marcadores lipogénicos (FAS y acetil-CoA carboxilasa (ACC)) y de enzimas lipolíticas (LPL y HSL) en el TAB (92). Claramente, se necesitan más estudios preclínicos para dilucidar las bases moleculares del impacto de los FASG en el metabolismo lipídico, incluida la susceptibilidad intrínseca del sexo, para poder trasladar estos resultados a los humanos.

2.4.1. Efecto de los fármacos antipsicóticos de segunda generación sobre la expresión y secreción de hormonas/citoquinas en el TAB

Como se ha mencionado anteriormente, el tejido adiposo actualmente se reconoce como un modulador clave en el desarrollo de la inflamación sistémica y, en consecuencia, de la resistencia a la insulina y la disfunción metabólica (93, 94). Aunque los mecanismos a través de los cuales los FASG influyen en la inflamación sistémica y/o local no estén claramente definidos, se ha planteado la hipótesis de que el tejido adiposo es responsable de la respuesta inflamatoria inducida por los FASG, que a su vez sería la causa principal de las disfunciones metabólicas asociadas con las terapias antipsicóticas (93). Así, Li y sus colaboradores encontraron un aumento en los niveles de citoquinas proinflamatorias circulantes TNF- α , IL-6, IL-8 e IL-1 β , que se correlacionaban con mayores niveles de expresión de génica en el TAB de ratones Balb/c y de ratas Sprague-Dawley hembras tratadas por vía intraperitoneal con olanzapina (10 mg/kg) durante

8 semanas (95). De manera similar, la administración de olanzapina (10 mg/kg) mediante bombas osmóticas en ratas Sprague-Dawley macho aumenta los niveles de inmunotinción de IL-6 y F4/80 en muestras de TAB, lo que se correlacionó positivamente con los niveles de proteína translocadora (del inglés, *translocator protein*, TSPO) - una diana para radiomarcadores que potencialmente indican microgliosis en estudios clínicos de neuroimagen - mientras que no se encontraron cambios en los niveles de IL-1 β , IL-4, IL-5, IFN- γ o TNF- α (93). La olanzapina administrada por vía oral a ratas Sprague-Dawley hembra (1 mg/kg, 3 veces al día) provocó un aumento en la infiltración de monocitos en el TAB, paralelamente a un aumento del peso corporal y del tamaño de los adipocitos (96). Además, los autores encontraron una alta correlación entre el tamaño de los adipocitos y la infiltración de macrófagos en el TAB, que se acompañó de un aumento en la expresión de TNF- α , IL-1 β e IL-6. Curiosamente, la respuesta inflamatoria en el TAB de los animales tratados con FASG también podría tener un componente dependiente del sexo. Por ejemplo, Davey *et al.* investigaron los efectos de la olanzapina administrada por vía intraperitoneal (2 o 4 mg/kg, dos veces al día) en ratas Sprague-Dawley macho y hembra, encontrando que las hembras ganaron más peso corporal que los machos, un efecto asociado a la hiperfagia (97). Además, las hembras, pero no los machos, mostraron un incremento de la expresión de la IL-6 en el TAB, así como niveles plasmáticos elevados de IL-8 e IL-1 β . Sin embargo, tanto la adiposidad como la infiltración de macrófagos aumentaron con el tratamiento con olanzapina en ambos sexos, junto con alteraciones en la microbiota intestinal (97). El estudio mencionado de Victoriano *et al.* realizado en ratas macho Sprague-Dawley tratadas con olanzapina o haloperidol suplementados en la dieta, también describió inflamación en el TAB, manifestada por los altos niveles de expresión de TNF- α y de infiltración de células inflamatorias positivas para el marcador de superficie CD68 (92). Dado que el tratamiento con FASG conduce a la sobreexpresión de NF- κ B en las ASC humanas (61), y que la relación entre la inflamación y la resistencia a la insulina está bien documentada (98), un cambio hacia un perfil proinflamatorio podría explicar algunas de las disfunciones metabólicas descritas en pacientes en tratamiento con FASG que ganan peso. En consecuencia, el factor de transcripción NF- κ B podría ser una potencial diana terapéutica para prevenir y/o mitigar la resistencia a la insulina inducida por olanzapina debido a la inflamación del TAB (95).

Es importante mencionar que la acción de los FASG en el SNC también podría desempeñar un papel relevante en los patrones de apetito e ingesta de alimentos, ya que la olanzapina podría activar la hormona concentradora de melanina (del inglés, *Melanin-concentrating hormone*, MCH) (sistema de



iniciación de la alimentación) en el hipotálamo lateral que tiene proyecciones hacia el núcleo accumbens (42), aumentando la ingesta de alimentos. En lo que respecta a los efectos mediados por el SNC de los FASG que resultan en un perfil proinflamatorio, Guesdon *et al.* describieron que la administración de olanzapina (1 mg/kg, 13 días) a través de mini-bombas implantadas en ratas Wistar macho, aumentó moderadamente los niveles de expresión génica del receptor de la hormona concentradora de melanina en la capa del núcleo accumbens (41). Con el tiempo, esto podría provocar una hiperfagia y, en consecuencia, un aumento del TAB y, en consecuencia, el reclutamiento de células inmunes, desencadenando así procesos inflamatorios. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, la conexión entre los efectos periféricos y centrales durante el tratamiento con los FASG no está totalmente esclarecida y necesita ser investigada en estudios futuros.

2.4.2. Alteraciones *in vivo* de la respuesta a la insulina en el TAB por los fármacos antipsicóticos de segunda generación

Varios estudios en modelos animales han reportado una influencia directa de los FASG en la respuesta del TAB a la insulina. En esta línea, Cui *et al.* encontraron que el aumento de peso corporal observado en ratones hembra C57Bl/6 tratadas con olanzapina (3 mg/kg/día) suplementada en la dieta durante 2, 4 u 8 semanas se asociaba con hiperinsulinemia y resistencia a la insulina (99). Estos hallazgos fueron corroborados por Coccorello *et al.* en el mismo modelo animal (100), y también por Hou *et al.* en ratones hembra C57Bl/6 que recibieron olanzapina (6 mg/kg) mediante sonda oral durante 7 semanas (101). Calevro *et al.* plantearon la hipótesis de que la resistencia a la insulina en estos animales tratados está estrechamente relacionada con la inflamación, ya que la olanzapina aumenta la infiltración de macrófagos y la expresión de citoquinas proinflamatorias en el TAB, particularmente IL-6 (93). Además, el efecto de los FASG sobre la vía de señalización de Wnt parece ser relevante para las alteraciones del metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina en el TAB. En este sentido, Li y colaboradores encontraron que, además de un aumento en los niveles de insulina durante el ayuno, la expresión de TFC7L2, un efector clave de la vía Wnt, aumentaba en el TAB, hígado y músculo esquelético de ratones machos C57Bl/6 tratados con olanzapina (4 mg/kg/día) por vía oral durante 8 semanas. El tratamiento combinado con metformina, un fármaco anti-hiperglucémico, bloqueó eficazmente los cambios en los niveles plasmáticos de insulina y en la expresión de TFC7L2, sugiriendo una posible correlación entre la resistencia a la insulina inducida por olanzapina y TCF7L2 (102). Además, a nivel molecular, una de las etapas finales de la cascada de señalización de la

insulina en el tejido adiposo es la translocación del transportador de glucosa-4 (GLUT4) a la membrana plasmática. Sin embargo, los estudios de clamp euglucémico-hiperglucémico realizados en ratas Sprague-Dawley macho tratadas con olanzapina mezclada en masa de galletas con un régimen de dosis creciente (día 0-6: 4 mg/kg/día; día 7-13: 8 mg/kg/día y día 14-29: 12 mg/kg/día) no revelaron alteraciones en la captación de glucosa en el TAB, aunque sí que estaba alterada en el músculo esquelético (103).

Además de la relación directa entre la resistencia a la insulina y los FASG, un estudio en ratones C57Bl/6 machos obesos demostró que el tratamiento con olanzapina (2 mg/kg/día) mediante sonda oral una vez al día durante 4 semanas, aumentaba la sensibilidad a la insulina al reducir los niveles plasmáticos de glucosa e insulina, un efecto relacionado con la autofagia por la potenciación de la función lisosomal en los adipocitos (104). Por lo tanto, futuras investigaciones proporcionarán nuevos conocimientos para comprender completamente el efecto de estas terapias *in vivo* con el fin de desentrañar su relevancia clínica.

2.5. Efectos directos e indirectos de los fármacos antipsicóticos de segunda generación en el TAB humano

Los estudios en humanos son indispensables para trasladar los resultados sobre los mecanismos de acción de los FASG identificados en modelos celulares o animales, ya que estos últimos no recapitulan completamente la enfermedad en las personas. Con respecto al efecto de los FASG en la expresión de adipoquinas y la resistencia a la insulina, se sabe que los niveles de la adipoquina proinflamatoria resistina están elevados en individuos con esquizofrenia tratados con clozapina (105, 106), y se correlacionan con los niveles circulantes de IL-1Ra, TNF- α y proteína C reactiva (107). De acuerdo con estos resultados, Sapa y colaboradores compararon el peso corporal y varios indicadores inflamatorios entre un grupo de 8 hombres no diabéticos con esquizofrenia que habían estado bajo tratamiento con SGA (independientemente del agente elegido) durante al menos 6 meses, y hombres sanos con edad e índice de masa corporal (IMC) comparables y encontraron que los niveles plasmáticos de adiponectina eran más bajos y los niveles de proteína C reactiva eran más altos en los primeros después de un ayuno nocturno, lo que se asociaba con una mayor resistencia a la insulina (108). De manera similar, en un estudio prospectivo, abierto y unicéntrico con 113 individuos tratados ya sea con risperidona (54 individuos con una dosis promedio de 4.4 mg/día) u olanzapina (59 individuos con una dosis promedio de 17.4 mg/día), el aumento de peso y la prevalencia del síndrome metabólico fueron significativamente mayores en el



grupo de olanzapina que en el grupo de risperidona. Además, mientras que los niveles de adiponectina aumentaron significativamente con el tiempo en el grupo de risperidona, disminuyeron significativamente en el grupo de olanzapina. Por el contrario, no se encontraron diferencias significativas entre grupos en los niveles de glucosa e insulina en ayunas, lo que sugiere que el efecto de la olanzapina en los niveles de adiponectina precede a las disfunciones en el metabolismo sistémico de la glucosa (109). En un estudio similar, Richards *et al.* (110) examinaron los efectos de la olanzapina y otros FASG sobre los niveles de adiponectina en personas con esquizofrenia *versus* controles sanos comparables, y encontraron hipoadiponectinemia asociada a olanzapina con una disminución específica de las formas de la proteína de alto peso molecular. Sin embargo, en este estudio no se encontraron alteraciones en la expresión de adiponectina o en la composición de multímeros en adipocitos primarios aislados de TAB subcutáneo y tratados *ex vivo* con olanzapina (10 ng/ml) hasta 7 días. Estos resultados apuntan a la idea de que las alteraciones en la expresión y secreción de adiponectina podrían ocurrir progresivamente.

Más allá de los efectos específicos de los FASG sobre los parámetros metabólicos, también se deben considerar los cambios específicos de la enfermedad. En un estudio realizado con 9 individuos no diabéticos sin medicación y controles emparejados, Cohn *et al.* evidenciaron una resistencia a la insulina relacionada con la esquizofrenia con una compensación inadecuada en la secreción de insulina (111). Sin embargo, esto no se asoció con una pérdida significativa de los niveles de adiponectina, como sí se ha descrito en otro estudio en individuos con esquizofrenia sin medicación (112). Se conoce que los niveles de adiponectina pueden verse influenciados por el sexo, ya que la testosterona modula su expresión, así como la secreción de multímeros *in vitro* (113). Por tanto, los efectos indirectos y directos de los fármacos, los fenómenos inflamatorios y/o la hipoadiponectinemia también pueden considerarse mecanismos potenciales para las alteraciones metabólicas inducidas por los FASG (108). Asimismo, los niveles plasmáticos de la proteína B fijadora de calcio (del inglés, *S100 calcium binding protein b*, S100B) aumentan en mujeres, pero no en hombres, tratados con clozapina (125 a 900 mg/día) y se correlacionan positivamente con el IMC, lo que señala una posible relación entre esta proteína y el aumento de adiposidad (114). Cabe mencionar que a pesar de que se ha postulado que los astrocitos son las únicas células que expresan y secretan S100B, también se ha demostrado que los adipocitos secretan S100B en un proceso que está controlado negativamente por la insulina (115). S100B inhibe la adenilato ciclasa activando los receptores D2 y potenciando las quinasas

reguladas por señales extracelulares (del inglés, *extracellular-signal-regulated kinase*, ERK) en los astrocitos (116) y, en consecuencia, apuntando al complejo receptor S100B/D2 como una potencial diana molecular de los FASG (114).

Los voluntarios sanos son fundamentales en estudios de ensayos clínicos porque normalmente no han estado expuestos a los tratamientos farmacológicos evaluados y pueden proporcionar información sobre los efectos del tratamiento en sí mismo, independientemente de la patología. En voluntarios sanos, una dosis única de olanzapina (10 mg) eleva los niveles de glucosa en ayunas en las primeras 4,25 horas después de la administración, sin alterar el peso corporal, y también disminuye los niveles de cortisol y ácidos grasos libres en suero (117). Dado que el cortisol activa la LPL en el hígado y la ATGL en los adipocitos (118), su disminución podría explicar la reducción de los niveles de ácidos grasos libres. También se encontró una disminución en las concentraciones de ácidos grasos libres en ayunas y posprandiales en voluntarios sanos que recibieron olanzapina (10 mg/día) durante 8 días, lo que se asoció con un aumento en los niveles nocturnos de adiponectina independientemente de las alteraciones en el IMC (119). Además, el tratamiento durante 15 días con olanzapina (10 mg/día) en hombres sanos elevó los niveles de adiponectina, leptina y TNF- α , y disminuyó los de grelina, sin encontrarse una correlación con cambios en la adiposidad (120). En general, estos estudios ilustran el efecto directo de los FASG en el organismo independientemente de las alteraciones en el peso corporal o la adiposidad (117).

Debido a que la esquizofrenia puede manifestarse en la edad adulta temprana, algunos estudios se han centrado en cohortes de individuos más jóvenes. Un estudio en personas de 6 a 18 años sin tratamiento previo con FASG diagnosticados con trastornos de conducta disruptiva y tratados aleatoriamente con aripiprazol, olanzapina o risperidona (comúnmente utilizado en niños) durante 12 semanas mostró que la olanzapina conduce a un mayor aumento de peso (4,12%) en comparación con el aripiprazol (1,66%) o la risperidona (1,18%), asociado con un aumento de la grasa subcutánea (119). Además, los individuos tratados con olanzapina o aripiprazol mostraron una reducción en la captación de glucosa estimulada por la insulina (29,34% y 30,26%, respectivamente), lo que indica una situación de resistencia a la insulina. El aumento del peso corporal y la reducción de la sensibilidad a la insulina en las primeras 12 semanas de tratamiento podrían ser responsables de la futura morbilidad y mortalidad cardiometabólica asociada con el tratamiento con FASG en la población joven (121).

La reciente introducción de tratamientos combinatorios ha mejorado algunos de los efectos



secundarios metabólicos inducidos por los FASG. Por ejemplo, en una cohorte de 30 individuos con esquizofrenia bajo tratamiento estable con olanzapina, Taveira *et al.* testaron el efecto de la coadministración de naproxeno, un antagonista de los receptores opioides. Esta terapia combinatoria disminuyó la masa grasa corporal y aumentó la masa libre de grasa (masa magra), lo que confiere protección frente al aumento de peso. Aunque este estudio no prueba que el aumento de peso asociado a la olanzapina es inducido por la activación del sistema opioide ya que por sí solo este sistema tiene la capacidad de mejorar el control del peso corporal, sugiere que el bloqueo de los receptores opioides podría contrarrestar las alteraciones del metabolismo lipídico asociadas al tratamiento con los FASG (122).

El impacto molecular de la terapia con FASG en el tejido adiposo humano aún no se conoce en profundidad y, de hecho, se han publicado varios estudios contradictorios. Una posible explicación de estas discrepancias es la variabilidad en los grupos control utilizados en los estudios clínicos (edad, IMC, sexo, tabaquismo, entre otros parámetros). Además, el efecto de los FASG es claramente diferente entre voluntarios sanos y personas con esquizofrenia u otros trastornos psicóticos, por lo que es posible que omitan alteraciones específicas de la enfermedad en estudios con sujetos sanos. Es importante destacar que las alteraciones en la adiposidad y el aumento del IMC observados en individuos sometidos a tratamientos con FASG están estrechamente relacionadas con la comorbilidad cardiometabólica y la mortalidad. En consecuencia, se requieren estudios adicionales para comprender el impacto directo (o indirecto) de estos agentes en el tejido adiposo humano en lo que respecta a la diferenciación, la expresión génica, las vías metabólicas y los patrones secretores.

3. EFECTO DE LOS FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN EN EL TEJIDO ADIPOSO MARRÓN

El TAM es el principal modulador de la termogénesis adaptativa que funciona para mantener la temperatura corporal en ambientes fríos. A diferencia del TAB, tal como se ha señalado anteriormente, los adipocitos marrones expresan la UCP-1 que disipa energía en forma de calor (21-23). Sin embargo, a pesar de sus diferentes funciones, la diferenciación de los adipocitos blancos y marrones está controlada por cascadas de transcripción similares (123), aunque la adipogénesis del TAM requiere la expresión de factores de transcripción adicionales como la proteína de zinc PRDM16, que forma un complejo con C/EBP- β y activa PPAR- γ 2, lo que resulta en la expresión de marcadores específicos del TAM como UCP-1, coactivador gamma 1

alfa del receptor activado por proliferador de peroxisomas (del inglés, *peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α* , PGC-1 α) y Cidea (124).

3.1. El impacto de los fármacos antipsicóticos de segunda generación en la termogénesis del TAM

Durante muchos años se reconoció que TAM era funcionalmente importante para la aclimatación al frío en pequeños mamíferos, como ratones y ratas, y en humanos recién nacidos. Estudios recientes que utilizan tomografía por emisión de positrones con ^{18}F -fluorodesoxiglucosa combinada con tomografía computarizada han demostrado la existencia de áreas de TAM metabólicamente activo en humanos adultos (24, 125), que está controlado funcionalmente tanto por catecolaminas como por insulina (126). Mientras que la diferenciación de los adipocitos marrones aumenta el gasto energético y contribuye a la reducción del peso corporal (127), la disminución de la adipogénesis de los adipocitos marrones está relacionada con la obesidad y la resistencia a la insulina (128).

En un intento por descifrar la contribución de los adipocitos marrones en el aumento de peso inducido por los FASG, Oh *et al.* diferenciaron una línea celular de adipocitos marrones murinos en presencia de clozapina (40 μM), quetiapina (30 μM) o ziprasidona (10 μM). En el día 8 de diferenciación, la clozapina inhibió casi por completo la expresión de PRDM16, UCP-1 y Cidea. La quetiapina también redujo la expresión de estos genes, pero su efecto fue menos potente. Además, el tratamiento con ziprasidona inhibió la expresión de PPAR- γ al inicio, pero no al final del proceso de diferenciación. Estos hallazgos se confirmaron con la tinción de lípidos con Oil Red-O, que mostró una inhibición casi completa de la adipogénesis marrón con clozapina, una inhibición moderada con quetiapina y ausencia de inhibición con ziprasidona (129). Paralelamente al programa termogénico, es bien conocido en roedores que los adipocitos marrones se diferencian al final de la vida fetal a través de un programa adipogénico relacionado con la síntesis de lípidos y la expresión de enzimas lipogénicas, lo que resulta en un fenotipo de gotas de grasa multiloculares (130). En el estudio mencionado anteriormente, la clozapina redujo los niveles de expresión de los genes que codifican las proteínas ACC, SCD1, GLUT4, la proteína de adipocitos 2 (AP2) y CD36, pero no FAS. En contraste con la respuesta de la clozapina, la quetiapina aumentó los niveles de ACC y FAS, mientras que el tratamiento con ziprasidona no moduló la expresión de los genes lipogénicos (129) (Figura 2A). Es importante mencionar que los efectos de los FASG en la diferenciación de los adipocitos marrones se

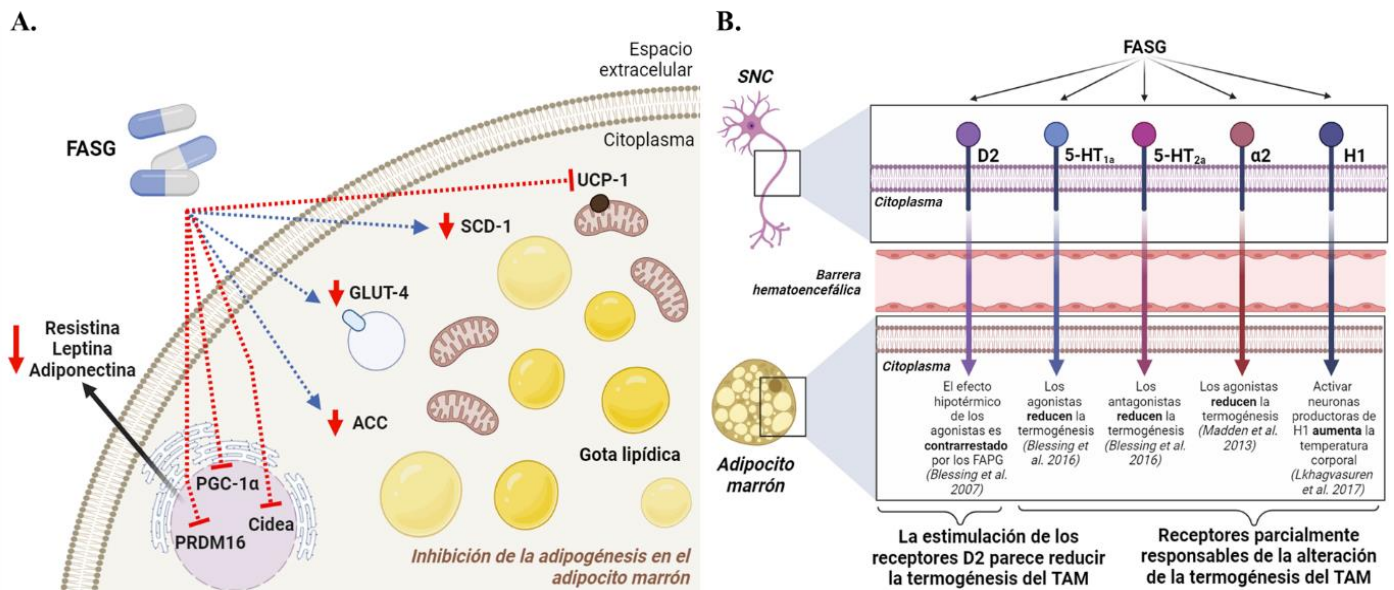


Figura 2. Efecto de los FASG en la adipogénesis de los adipocitos marrones y en la función termogénica del TAM. A. Esquema de los efectos celulares moleculares autónomos de los FASG en los adipocitos marrones, centrándose en sus efectos en las proteínas relacionadas con el metabolismo lipídico y la termogénesis, así como en la inhibición de la adipogénesis marrón. B. Receptores en el sistema nervioso central (SNC) a través de los cuales actúan los FASG

correlacionan con su capacidad para inducir el aumento de peso en personas (clozapina > quetiapina > ziprasidona). En general, estos resultados apoyan la hipótesis de que la inhibición de la adipogénesis del TAM puede ser un mecanismo por el cual los FASG inducen un aumento de peso como efecto secundario (129). En contraste con estos hallazgos, Ota *et al.* encontraron que ratas macho Sprague-Dawley tratadas por vía subcutánea con risperidona (0,1 mg/kg/día) durante 21 días presentaron hipotermia sin cambios en los programas de expresión génica relacionados con adipogénesis, lipogénesis o termogénesis en el TAM (131).

Como se mencionó anteriormente, se cree que la hiperfagia es la principal causa del aumento de peso inducido por los tratamientos de corta duración con los FASG. Sin embargo, en el tratamiento a largo plazo, cuando se normaliza la ingesta de alimentos, es probable que el aumento del peso corporal sea consecuencia de una reducción en el gasto energético debido a la disminución de la termogénesis y la actividad locomotora. Zhang y sus colaboradores encontraron en ratas hembra Sprague-Dawley que un tratamiento de 34 días con olanzapina (1 mg/kg, 3 veces al día) mezclada con masa de galletas reduce significativamente la temperatura del TAM analizada entre 45 y 150 minutos después del tratamiento. Esta disminución se asoció con una reducción de los niveles de UCP-1 y PGC-1 α y una menor abundancia de adipocitos marrones, lo que sugiere que la olanzapina induce alteraciones morfológicas del TAM, así como de su función termogénica (132). Además de estos estudios, cabe señalar que recientemente se ha

identificado un vínculo directo entre la hiperfagia y la termogénesis del TAM. Tras la ingesta, un aumento en la circulación de la hormona intestinal secretina activa la termogénesis del TAM al unirse a su receptor en los adipocitos marrones, estimulando así la lipólisis que se detecta en el cerebro y promueve la saciedad (133). Queda por dilucidar si este mecanismo regulador se ve afectado por los tratamientos con los FASG.

La demostración del metabolismo activo del TAM en humanos adultos (24-26, 125, 134) ha conducido a la hipótesis de que la producción de calor en el TAM podría contribuir a la hipertermia emocional. De hecho, recientemente se ha demostrado que el estrés psicológico leve activa la termogénesis del TAM en humanos adultos (135). En relación con este aspecto, Blessing *et al.* realizaron un estudio en ratas macho Sprague-Dawley tratadas por vía subcutánea o intraperitoneal (catéter) con el FAPG clorpromazina (0,1-5 mg/kg) o con los FASG clozapina (30 μ g-2 mg/kg) o risperidona (6,25 μ g-1 mg/kg) y expuestos a una rata desconocida (intrusa). El objetivo del estudio era comprender el efecto de los agentes antipsicóticos sobre la hipertermia emocional, que activa la termogénesis del TAM y la constricción de la arteria de la cola. Todos los antipsicóticos probados redujeron significativamente la termogénesis del TAM provocada por la rata intrusa, y la vasoconstricción de la cola de la arteria, disminuyendo la hipertermia emocional de una manera dependiente de la dosis (136). Además, todas las dosis necesarias para provocar un efecto sobre la capacidad termogénica del TAM fueron inferiores a las que afectan a los parámetros cardiovasculares



inducidos por el estrés en campo abierto (137), la respuesta de sobresalto acústico (138) o la inhibición previa al pulso (139-141), lo que indica una mayor sensibilidad del TAM a estos fármacos. Aunque el antagonista D2 clorpromazina podría inhibir las acciones termorreguladoras de manera similar a la clozapina o la risperidona, esto no significa necesariamente que el mecanismo de acción dependa del bloqueo del receptor D2, como lo demuestra un estudio previo con el FAPG haloperidol, otro un potente antagonista D2, que no logró mostrar un efecto agudo sobre la temperatura corporal en reposo cuando se administró por vía subcutánea a ratas Sprague-Dawley macho en una dosis única (hasta 3 mg/kg) (142). Blessing *et al.* también analizaron el potente y selectivo antagonista D2 racloprida y descubrieron que no reducía la termogénesis del TAM provocada por la rata intrusa (136). Por el contrario, la acción hipotérmica del agonista D2 apomorfina fue contrarrestada por el haloperidol de manera dosis dependiente (142). De manera similar, una dosis baja del antagonista D2 espiperona atenuó la hipotermia inducida por apomorfina, así como la inhibición de la termogénesis del TAM mediada por el quinpirol (agonista D2). Además, la espiperona disminuyó la vasoconstricción de la arteria de la cola inducida por la clozapina (143). Todos estos hallazgos sugieren que quizás la estimulación, y no el bloqueo, de los receptores de dopamina D2 en el SNC reduce la temperatura corporal (136, 143). Además, los estudios farmacológicos demostraron que los agonistas de 5-HT_{1A} y los antagonistas de 5-HT_{2A} reducen la termogénesis del TAM y la vasoconstricción cutánea, contribuyendo así a la hipotermia (144, 145), y también que los agonistas de la señalización adrenérgica α_2 reducen la termogénesis TAM (146). Por el contrario, la activación de los receptores H1 en las neuronas productoras de histamina aumenta la temperatura corporal en paralelo a la estimulación del sistema de excitación ascendente (147). Debido a su cinética de unión, la clozapina y la risperidona actúan a través de todas las familias de receptores antes mencionadas, lo que permite hipotetizar que la influencia de estos FASG en la función termogénica del TAM puede ser consecuencia de interacciones sinérgicas entre ellos (136) (Figura 2B). Estas observaciones son aún preliminares y se necesitan más investigaciones para comprender cómo los FASG impactan en la termogénesis del TAM.

La activación del TAM puede ser crítica para las diferencias de género encontradas en el aumento de peso tras el tratamiento con FASG. Esta hipótesis fue probada por Ferno *et al.* en ratas macho Sprague-Dawley tratadas con dos inyecciones intramusculares de olanzapina disponible comercialmente

(ZypAdheras®, 100 mg/kg) en los días 0 y 9, y sacrificadas el día 17 después de la primera inyección (148). Los autores utilizaron la dosis que previamente habían utilizado para inducir hiperfagia en ratas hembra Sprague-Dawley (149). También un segundo grupo de animales alimentados con una dieta rica en grasas fueron tratados del mismo modo. Los autores encontraron que la olanzapina aumenta transitoriamente la ingesta de alimentos en los días posteriores a su administración, con un efecto prolongado en el grupo alimentado con una dieta estándar. Sin embargo, a pesar de la inducción de hiperfagia temporal, los grupos tratados con olanzapina (independientemente de la dieta) presentaron una disminución en el peso corporal, lo que sugiere una reducción de la eficiencia alimenticia. Sin embargo, el tratamiento no logró modificar los niveles de expresión génica de UCP-1 y de PGC-1 α en el TAM de los grupos experimentales, lo que probablemente excluye un efecto mediado por un aumento de la actividad del TAM. Los autores también trataron otra cohorte de animales con una única administración a dosis más elevadas de la misma formulación de olanzapina (150, 200 o 250 mg/kg) y los sacrificaron 13 días después de la inyección. Este tratamiento agudo también provocó un aumento transitorio de la ingesta acompañado de una disminución en el aumento de peso acumulado que, a diferencia del tratamiento anterior, podría explicarse por un incremento de la expresión de UCP-1 y PGC-1 α en el TAM de los animales tratados con olanzapina, indicando un aumento en el gasto energético (148). Estos resultados son contrarios a los reportados en hembras (149, 150). Por ejemplo, Skrede *et al.* describieron que el tratamiento de ratas hembra Sprague-Dawley con olanzapina (6 mg/kg) dos veces al día mediante sonda oral durante 13 días disminuyó tanto la UCP-1 como la PGC-1 α en el TAM y provocó un aumento de peso mayor. Es de destacar que cuando los animales fueron tratados con aripiprazol en las mismas condiciones experimentales, únicamente disminuyó la expresión de PGC-1 α (151). En otro estudio (150), ratas hembra Sprague-Dawley tratadas por vía oral con olanzapina (6 mg/kg/día) durante 24 días mostraron un aumento transitorio en la ingesta de alimentos conjuntamente con un mayor aumento del peso corporal a lo largo del tratamiento, en comparación con las ratas no tratadas.

Del mismo modo, en ratas con alimentación controlada que recibieron olanzapina, el peso corporal aumentó a lo largo del tratamiento en comparación con las ratas tratadas con el vehículo, en paralelo a una disminución del gasto energético, una reducción en la temperatura del TAM y una disminución en la expresión de la UCP-1. Curiosamente, se encontró un aumento en



la proteína FOS en las neuronas de la médula espinal que proyectan en el tronco cerebral e hipotálamo, sugiriendo su activación excitatoria, y se observó también que algunas de estas neuronas, específicamente las ubicadas en la región perifornical del hipotálamo lateral, eran positivas para la orexina A (150), un neuropéptido clave en las neuronas del hipotálamo lateral dirigidas al TAM (152). En un estudio anterior, la activación de estas neuronas tras el tratamiento con olanzapina se asoció con hiperfagia, probablemente debido a que sus proyecciones se dirigen a las áreas asociadas con el hambre en la corteza cerebral (153). Además, las mismas neuronas orexina A-positivas en la región perifornical del hipotálamo proyectan sus axones a regiones relacionadas con la ingesta de alimentos y la termogénesis (154), lo que corrobora que la activación de estas neuronas por la olanzapina proporciona una posible explicación de los cambios mediados por los FASG tanto en la ingesta como en el gasto energético, provocando así al aumento de peso. Otro posible factor relacionado con la disminución de la termogénesis por parte de los FASG es la estimulación de diferentes subregiones del hipotálamo lateral que pueden inducir respuestas inhibitorias, limitando la actividad del nervio simpático (155), aunque esto aún no se ha analizado en el TAM. En este escenario, la respuesta a la olanzapina mediaría acciones inhibitorias a nivel de la médula espinal; sin embargo, se necesitan más estudios para comprender completamente la participación del eje hipotálamo-TAM en los efectos secundarios inducidos por los FASG (150). Además, se ha demostrado que S100B y su chaperona *calcsyntenin 3b* influyen positivamente en la inervación simpática del TAM, mientras que su deficiencia predispone a los ratones a la obesidad inducida por la dieta (156). Como se mencionó anteriormente, el S100B aumenta en el plasma de mujeres bajo tratamiento con clozapina (114); sin embargo, cabe mencionar que una elevación de S100B circulante no significa necesariamente un efecto positivo en la inervación funcional del TAM, ya que esta adipocina puede activar células inmunes innatas mediante la interacción con receptores para productos finales de glicación avanzada (del inglés, *Receptor for Advanced Glycation Endproducts*, RAGE) (157), lo que podría resultar en una sensibilidad defectuosa a la insulina y una función termogénica alterada en el TAM (158). En este sentido, se requieren más estudios para dilucidar el efecto de la elevación plasmática de S100B en el tratamiento con los FASG.

Sin embargo, otros estudios describen diferentes efectos de los FASG sobre la expresión de los genes termogénicos del TAM. El tratamiento de ratones hembra C57Bl/6J con risperidona durante 3 semanas (4

mg/kg/día, vía intraperitoneal) aumenta la ingesta y el peso corporal, asociada a una reducción de la actividad locomotora en los primeros 2 días después de la primera inyección, sin producir alteraciones en la temperatura corporal central en este período de tiempo (159). Sin embargo, al final de la tercera semana, la temperatura corporal de los animales que recibieron risperidona aumentó, y esto se asoció con una menor actividad locomotora durante la fase de oscuridad. Además, la risperidona elevó la expresión de UCP-1 en el TAM y UCP-3 en el músculo gastrocnemio, mientras que el ARNm que codifica la orexina A disminuyó en el hipotálamo. Estos resultados sugieren que el aumento de peso inducido por la risperidona en ratones es una consecuencia de una mayor ingesta y una actividad reducida, mientras que la mayor temperatura corporal puede ser el resultado de la termogénesis inducida por la dieta y un aumento de UCP-1 y UCP-3 junto con una reducción en la expresión hipotalámica de la orexina A (159). Por el contrario, utilizando ratas macho Sprague-Dawley tratadas con olanzapina (1 mg/kg/día) suplementada en la dieta durante 6 semanas, Minet-Ringuet *et al.* no detectaron alteraciones en la termogénesis mitocondrial en el TAM de los animales tratados con olanzapina. Incluso en presencia de guanosina difosfato, que inhibe la UCP-1, las tasas respiratorias a diferentes potenciales de membrana no mostraron alteraciones en la conductancia de protones después del tratamiento (160). Teniendo en cuenta los resultados aparentemente contradictorios en algunos de estos estudios, no podemos descartar que estos resultados puedan estar relacionados, al menos en parte, con las diferentes afinidades de unión, dosis y/o rutas de administración de los FASG evaluados.

Por otra parte, se han probado tratamientos combinatorios para contrarrestar los efectos secundarios de los FASG en la función del TAM. En concreto, y dado que se identificó el antagonismo de estos fármacos con los receptores histaminérgicos como uno de los principales contribuyentes a las alteraciones del peso corporal, se probó betahistina, agonista del receptor H1 y antagonista del receptor H3, en ratas hembra Sprague-Dawley como contratamiento con la olanzapina (3 mg/kg/día en masa de galletas) durante 3 semanas después de 23 días de tratamiento con olanzapina y posteriormente seguido de 19 días de lavado (161). El cotratamiento con betahistina redujo en un (45 % la ganancia de peso corporal inducida por olanzapina y contrarrestó los aumentos inducidos por la olanzapina del receptor H1 y de la fosforilación de AMPKa en el hipotálamo, así como la disminución de UCP-1 y PGC-1 α en el TAM. Es importante destacar que este trabajo condujo a la hipótesis de que la activación de AMPK inducida por olanzapina en el hipotálamo



media los desequilibrios de peso al disminuir la termogénesis del TAM a través del receptor hipotalámico H1 y la vía de AMPK (161). Estos resultados concuerdan con los efectos observados tras la activación específica de la AMPK hipotalámica en el núcleo ventromedial del hipotálamo, que contrarresta el efecto central de la hormona tiroidea triyodotironina en la activación del TAM (162). Otro cotratamiento testado es el antagonista β -adrenérgico no selectivo propranolol, que mitigó las alteraciones inducidas por risperidona (0.75 mg/kg/día, sonda gástrica durante 4 semanas) en el TAM en hembras C57BL/6 J al aumentar los niveles de UCP-1 y PGC-1 α (163).

3.2. El impacto de los fármacos antipsicóticos de segunda generación en la expresión de citoquinas en el TAM

Más allá del impacto de los FASG en la adipogénesis, lipogénesis y función del TAM, el estudio antes mencionado de Oh *et al.* (129) demostró que la diferenciación de preadipocitos marrones murinos en presencia de clozapina también modula la expresión de adipoquinas al reducir la expresión de resistina, leptina y adiponectina. Se observó el mismo resultado para los niveles de resistina y leptina en las células tratadas con quetiapina, mientras que la ziprasidona no alteró la expresión de adipoquinas. Nuevamente, el efecto de estos FASG sobre la expresión de leptina refleja su capacidad para inducir un aumento de peso (129). Es interesante destacar que la síntesis y secreción de leptina está modulada por la insulina (164) y se ha reportado que el tratamiento con FASG interfiere con la señalización de la insulina (165), aunque esto aún no se ha descrito particularmente en el TAM. De esta manera se podría plantear que el impacto de los FASG en la respuesta a la insulina en el TAM podría favorecer la reducción de los niveles de leptina (129). Además, también se debe considerar el papel de la UCP-1 en el aumento del efecto anorexigénico de la leptina (166), lo que sugiere que, en sinergia con la inhibición de la expresión de la leptina, la clozapina también reduce las acciones de la leptina mediante la inhibición de la expresión de la UCP-1 (129). Independientemente de estos estudios, algunos trabajos sugieren que la clozapina aumenta los niveles séricos de esta adipoquina en individuos con esquizofrenia (167). De interés, el trabajo de Zhang *et al.* en ratas tratadas con olanzapina mencionado anteriormente mostró una mayor infiltración de macrófagos en el TAM, que era acompañada de un incremento de los niveles de las citoquinas inflamatorias TNF- α , IL-1 β e IL-6, lo que sugiere que la olanzapina puede desencadenar una inflamación periférica. Además, estas citoquinas

inflamatorias también están incrementadas en el hipotálamo (96), un efecto posiblemente relacionado con una disminución de la termogénesis, como se ha descrito en otros contextos (168).

4. EFECTO DE LOS FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN SOBRE EL TEJIDO ADIPOSO BEIGE

El tejido adiposo beige se encuentra dentro de los depósitos blancos, sobre todo en los depósitos subcutáneos. Al igual que los adipocitos del TAM, los adipocitos beige se caracterizan por tener un alto número de mitocondrias y por su capacidad para disipar energía mediante la termogénesis debido a los considerables niveles de UCP-1 (16). Kristof *et al.* demostraron que el tratamiento *ex vivo* de ASC humanas aisladas de voluntarios sanos de 20 a 65 años (IMC <29,9) con clozapina (100 ng/ml) durante la diferenciación aumentó 10 veces los niveles de expresión de UCP-1, apuntando a un proceso de *beiging*/pardeamiento de estos precursores (169). Este aumento de los niveles de ARNm de UCP-1 se asoció con una mayor expresión de otros genes marcadores de *beiging*, incluido TBX1 (*T-box transcription factor 1*). De hecho, el tratamiento con clozapina de las ASC en diferenciación resultó en un aumento de 1,5 veces en el número de células beige. Este patrón de expresión génica relacionada con el pardeamiento se reguló positivamente incluso cuando las células fueron tratadas únicamente en los últimos 2 o 4 días del proceso de diferenciación, lo que sugiere que la clozapina puede promover la transición de adipocitos blancos a beige en las últimas etapas de diferenciación. Sin embargo, a pesar del aumento del *beiging*, las células no activaron la termogénesis basal. Independientemente de estos efectos, la clozapina añadida durante 12 h a adipocitos ASC ya diferenciados no alteró el perfil de expresión de genes marcadores de *beiging*. Esto sugiere que existe una etapa crítica del proceso de diferenciación en la que la clozapina compromete el paso de los progenitores de adipocitos mesenquimales a adipocitos beige. Además, las gotas lipídicas encontradas en las células diferenciadas tratadas con clozapina eran más pequeñas y presentaban una distribución multicelular, lo que se asoció con niveles elevados de ADN mitocondrial, pero con una sensibilidad disminuida a la estimulación con AMPc (169). En este sentido, se ha encontrado una señalización defectuosa de AMPc en el cerebro de humanos (170) y ratones (171) bajo tratamiento con FASG. Por el contrario, y como se mencionó anteriormente, el tratamiento de los adipocitos blancos con olanzapina durante la diferenciación aumenta la acumulación de lípidos. Además, la diferenciación de ASC humanas en presencia de olanzapina, ziprasidona,



risperidona, quetiapina, haloperidol (todos utilizados a 50 ng/ml) o aripiprazol (100 ng/ml) no alteró la expresión de UCP-1 (169). Es interesante destacar que se ha descrito que las elevaciones de los niveles periféricos de serotonina en ratones obesos inhiben el *beiging*, así como la sensibilidad de las células beige y marrones al estímulo termogénico de una manera celular autónoma (172, 173). Además, los niveles elevados de serotonina periférica (174) y los polimorfismos en el gen que codifica el enzima triptófano hidroxilasa 1, que cataliza el paso limitante de la producción de serotonina fuera del SNC, se asocian con la obesidad (175). En este sentido, Kristof *et al.* demostraron la importancia de la señalización de la serotonina al tratar conjuntamente los adipocitos con serotonina exógena y clozapina durante la diferenciación. Estos investigadores encontraron una reducción parcial del *beiging* causado por la menor expresión de genes relacionados con este proceso. Es interesante destacar que se encontró que el receptor serotoninérgico HTR2A estaba inducido en los adipocitos tratados con clozapina (169), y que recientemente se ha descrito que la activación de HTR2A conduce a una señalización mediada por Gq capaz de suprimir el *beiging* en ratones y humanos (176). De hecho, la expresión de la proteína Gq se correlaciona negativamente con los niveles de UCP-1 en el TAB en ratones. Teniendo en cuenta todos estos estudios, y considerando que la clozapina antagoniza varios receptores serotoninérgicos con alta afinidad específica por HTR2A (177), la alteración en la señalización Gq inducida por la serotonina puede, al menos en parte, explicar los resultados no esperados de Kristof y colaboradores. Es interesante destacar que la clozapina es un agonista bien conocido de los receptores H4 (178,179) que se expresan abundantemente en los adipocitos. En un estudio reciente en el que estos receptores fueron inactivados en el TAB subcutáneo se observó una reducción en el pardeamiento y la lipólisis inducidos por el frío. Por el contrario, cuando se inyectó 4-metil histamina, un agonista selectivo del receptor H4 en el TAB subcutáneo, el pardeamiento aumentó mediante la activación de las vías de señalización mediadas por las quinasas p38MAPK y ERK1/2, junto con una aceleración de la tasa metabólica y la tolerancia a la hipotermia (180). Teniendo en cuenta estos resultados, el aumento del pardeamiento en las ASC tratadas con clozapina descrito por Kristof *et al.* podría ser una consecuencia, al menos en parte, de la activación de los receptores H4. Sin embargo, se necesitan más estudios para comprender el impacto preciso de los FASG en los adipocitos beige y el proceso de *beiging*. En este sentido, el estudio de Kristof *et al.* (169) es un excelente punto de partida. Además, destaca vías de señalización específicas que podrían afectar la diferenciación de los adipocitos por la

clozapina, con especial importancia a la señalización serotoninérgica y β -adrenérgica, apuntando a un posible enfoque combinando ambos abordajes para mejorar los efectos adversos de estos fármacos en los adipocitos beige.

5. CONCLUSIONES

El estudio de los depósitos de tejido adiposo como tejidos metabólicamente activos y órganos endocrinos que coordinan las acciones periféricas de la insulina, la inflamación y el gasto energético es un campo relativamente novedoso. En los últimos años, se están realizando muchos esfuerzos para comprender la relevancia de los tejidos adiposos como desencadenantes de alteraciones metabólicas y/o posibles objetivos terapéuticos para diversas patologías metabólicas, incluidas las asociadas con el tratamiento de los FASG. En esta revisión, hemos intentado ilustrar la modulación del destino celular de los adipocitos y sus funciones metabólicas y endocrinas mediadas por los FASG, tanto en sistemas celulares como en estudios preclínicos y clínicos. Estos fármacos pueden modular la diferenciación de los adipocitos blancos, lo que resultada en una mayor acumulación de lípidos y una adiposidad que se relaciona con las manifestaciones clínicas de los individuos bajo terapia con FASG de una manera aparentemente dependiente del sexo. Además, los FASG exacerbaban los procesos inflamatorios crónicos de bajo grado del TAB al aumentar la expresión y secreción de citoquinas proinflamatorias y el reclutamiento de células inmunes, lo que se asocia con patrones secretores alterados de adipoquinas que se correlacionan a su vez con la obesidad, la resistencia a la insulina y la hiperfagia. Estos procesos son claramente los principales contribuyentes a las disfunciones metabólicas asociadas a la terapia con FASG. Además, el tratamiento con estos fármacos afecta la adipogénesis marrón y la homeostasis del TAM a través de su capacidad para modular el programa de diferenciación termogénica mediante el control de la expresión de UCP-1, también de manera dependiente del sexo. De manera similar, los FASG, en particular la clozapina, alteran el *beiging* de los adipocitos blancos. Hasta la fecha, sólo un estudio ha examinado este depósito adiposo en particular, pero podría ser un factor crucial en los efectos secundarios durante los tratamientos con FASG. Otro tema importante pero menos estudiado es cómo los FASG afectan el eje SNC-tejido adiposo. Las salidas centrales de este eje son los principales coordinadores de la función y la homeostasis del tejido adiposo periférico al suministrar neurotransmisores y, en este sentido, las alteraciones en los circuitos neuronales que controlan el gasto energético o la ingesta de alimentos potencian las alteraciones periféricas en sinergia con los efectos autónomos celulares específicos de los FASG. Finalmente, los déficits metabólicos en individuos bajo



tratamiento con FASG podrían deberse a una intercomunicación defectuosa entre la grasa y el hígado/músculo esquelético, que son tejidos clave para la lipogénesis *de novo* o la captación de glucosa, respectivamente.

En conclusión, a pesar de los grandes avances logrados en nuestra comprensión de las alteraciones metabólicas de los tratamientos con los FASG, se requieren más investigaciones para abordar completamente el impacto de estos fármacos en los diferentes depósitos de tejido adiposo del organismo y el interactoma entre ellos ya sea por moléculas inflamatorias, adipoquinas y/u otros compuestos activadores o inhibidores, así como las conexiones entre el SNC y el tejido adiposo.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACS, células madre derivadas del tejido adiposo (del inglés, *adipose-derived stem cells*); AMPK, proteína quinasa activada por AMP (del inglés, *adenosine monophosphate-activated protein kinase*); ATGL, triglicérido lipasa del tejido adiposo (del inglés, *adipose triglyceride lipase*); Insig, gen inducido por la insulina (del inglés, *Insulin-induced gene*); FAPG, fármacos antipsicóticos de primera generación; FAS, ácido graso sintasa (del inglés, *Fatty acid synthase*); FASG, fármacos antipsicóticos de segunda generación; HSL, lipasa sensible a hormonas (del inglés, *hormone-sensitive lipase*); IBMX, 3-isobutil-1-metilxantina; MCP-1, proteína quimioatrayente de monocitos 1 (del inglés, *Monocyte chemoattractant protein- 1*); MSC, células madre mesenquimales; PLIN, perilipina; PGC-1 α , coactivador gamma 1 alfa del receptor activado por proliferador de peroxisomas (del inglés, *peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1a*); PPAR- γ , receptor activado por el proliferador de peroxisomas gamma (del inglés, *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*); SCAP, proteína activadora de escisión de SREBP (del inglés, *SREBP cleavage- activating protein*); SNC, sistema nervioso central; SREBP, proteínas reguladoras de elementos de unión a esteroides (del inglés, *Sterol regulatory element-binding proteins*); T2D, diabetes mellitus tipo 2; TAB, tejido adiposo blanco; TAM, tejido adiposo marrón; TG, triglicéridos; UCP-1, Proteína desacoplante 1 (del inglés, *Uncoupling protein 1*).

6. REFERENCIAS

- Rosen, W.G., et al., *Positive and negative symptoms in schizophrenia*. Psychiatry Res, 1984. 13(4): p. 277-84.
- Carra, G., et al., *Positive and negative symptoms in schizophrenia: A longitudinal analysis using latent variable structural equation modelling*. Schizophr Res, 2019. 204: p. 58-64, DOI: 10.1016/j.schres.2018.08.018.
- Fleischhacker, W.W., et al., *Schizophrenia—time to commit to policy change*.
- Schizophr Bull, 2014. 40 Suppl 3: p. S165-94, DOI: 10.1093/schbul/sbu006.
- Patel, K.R., et al., *Schizophrenia: overview and treatment options*. P T, 2014. 39(9):p. 638-45.
- Remington, G., et al., *Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults*. Can J Psychiatry, 2017. 62(9): p. 604-616, DOI: 10.1177/0706743717720448.
- Brisch, R., et al., *The role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary perspective: old fashioned, but still in vogue*. Front Psychiatry, 2014. 5: p. 47, DOI: 10.3389/fpsy.2014.00047.
- Shen, L.H., M.H. Liao, and Y.C. Tseng, *Recent advances in imaging of dopaminergic neurons for evaluation of neuropsychiatric disorders*. J Biomed Biotechnol, 2012. 2012: p. 259349, DOI: 10.1155/2012/259349.
- Howes, O.D. and R.M. Murray, *Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental- cognitive model*. Lancet, 2014. 383(9929): p. 1677-1687, DOI: 10.1016/S0140- 6736(13)62036-X.
- O'Donnell, P. and A.A. Grace, *Dysfunctions in multiple interrelated systems as the neurobiological bases of schizophrenic symptom clusters*. Schizophr Bull, 1998. 24(2): p. 267-83, DOI: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a033325.
- Simpson, E.H., et al., *Selective overexpression of dopamine D3 receptors in the striatum disrupts motivation but not cognition*. Biol Psychiatry, 2014. 76(10): p. 823- 31, DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.11.023.
- Lally, J. and J.H. MacCabe, *Antipsychotic medication in schizophrenia: a review*. Br Med Bull, 2015. 114(1): p. 169-79, DOI: 10.1093/bmb/ldv017.
- Cohen, D., et al., *Hyperglycemia and diabetes in patients with schizophrenia or schizoaffective disorders*. Diabetes Care, 2006. 29(4): p. 786-91.
- Casey, D.E., *Dyslipidemia and atypical antipsychotic drugs*. J Clin Psychiatry, 2004. 65 Suppl 18: p. 27-35.
- Kurzthaler, I. and W.W. Fleischhacker, *The clinical implications of weight gain in schizophrenia*. J Clin Psychiatry, 2001. 62 Suppl 7: p. 32-7.
- Manu, P., et al., *Weight gain and obesity in schizophrenia: epidemiology, pathobiology, and management*. Acta Psychiatr Scand, 2015. 132(2): p. 97-108, DOI: 10.1111/acps.12445.
- Luo, L. and M. Liu, *Adipose tissue in control of metabolism*. J Endocrinol, 2016. 231(3): p. R77-R99, DOI: 10.1530/JOE-16-0211.
- Tan, C.Y. and A. Vidal-Puig, *Adipose tissue expandability: the metabolic problems of obesity may arise from the inability to become more obese*. Biochem Soc Trans, 2008. 36(Pt 5): p. 935-40, DOI: 10.1042/BST0360935.
- Kajimura, S., *Adipose tissue in 2016: Advances in the understanding of adipose tissue biology*. Nat Rev Endocrinol, 2017. 13(2): p. 69-70, DOI: 10.1038/nrendo.2016.211.
- Seale, P., et al., *PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch*. Nature, 2008. 454(7207): p. 961-7, DOI: 10.1038/nature07182.
- Lepper, C. and C.M. Fan, *Inducible lineage tracing of Pax7-descendant cells reveals embryonic origin of adult satellite cells*. Genesis, 2010. 48(7): p. 424-36, DOI: 10.1002/dvg.20630.
- Aherne, W. and D. Hull, *Brown adipose tissue and heat production in the newborn infant*. J Pathol Bacteriol,



1966. **91**(1): p. 223-34, DOI: 10.1002/path.1700910126.
23. Cannon, B. and J. Nedergaard, *Brown adipose tissue: function and physiological significance*. *Physiol Rev*, 2004. **84**(1): p. 277-359, DOI: 10.1152/physrev.00015.2003.
 24. Fedorenko, A., P.V. Lishko, and Y. Kirichok, *Mechanism of fatty-acid-dependent UCP1 uncoupling in brown fat mitochondria*. *Cell*, 2012. **151**(2): p. 400-13, DOI: 10.1016/j.cell.2012.09.010.
 25. Nedergaard, J., T. Bengtsson, and B. Cannon, *Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans*. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007. **293**(2): p. E444-52, DOI: 10.1152/ajpendo.00691.2006.
 26. Cypess, A.M., et al., *Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans*. *N Engl J Med*, 2009. **360**(15): p. 1509-17, DOI: 10.1056/NEJMoa0810780.
 27. Zingaretti, M.C., et al., *The presence of UCP1 demonstrates that metabolically active adipose tissue in the neck of adult humans truly represents brown adipose tissue*. *FASEB J*, 2009. **23**(9): p. 3113-20, DOI: 10.1096/fj.09-133546.
 28. Wu, J., et al., *Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human*. *Cell*, 2012. **150**(2): p. 366-76, DOI: 10.1016/j.cell.2012.05.016.
 29. Young, P., J.R. Arch, and M. Ashwell, *Brown adipose tissue in the parametrial fat pad of the mouse*. *FEBS Lett*, 1984. **167**(1): p. 10-4.
 30. Harms, M. and P. Seale, *Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential*. *Nat Med*, 2013. **19**(10): p. 1252-63, DOI: 10.1038/nm.3361.
 31. Petrovic, N., et al., *Chronic peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes*. *J Biol Chem*, 2010. **285**(10): p. 7153-64, DOI: 10.1074/jbc.M109.053942.
 32. Himms-Hagen, J., et al., *Multilocular fat cells in WAT of CL-316243-treated rats derive directly from white adipocytes*. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2000. **279**(3): p. C670-81, DOI: 10.1152/ajpcell.2000.279.3.C670.
 33. Barbatelli, G., et al., *The emergence of cold-induced brown adipocytes in mouse white fat depots is determined predominantly by white to brown adipocyte transdifferentiation*. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010. **298**(6): p. E1244-53, DOI: 10.1152/ajpendo.00600.2009.
 34. Foster, M.T., et al., *Subcutaneous Adipose Tissue Transplantation in Diet-Induced Obese Mice Attenuates Metabolic Dysregulation While Removal Exacerbates It*. *Physiol Rep*, 2013. **1**(2), DOI: 10.1002/phy2.15.
 35. Smith, U. and B.B. Kahn, *Adipose tissue regulates insulin sensitivity: role of adipogenesis, de novo lipogenesis and novel lipids*. *J Intern Med*, 2016. **280**(5): p. 465-475, DOI: 10.1111/joim.12540.
 36. Starrenburg, F.C. and J.P. Bogers, *How can antipsychotics cause Diabetes Mellitus? Insights based on receptor-binding profiles, humoral factors and transporter proteins*. *Eur Psychiatry*, 2009. **24**(3): p. 164-70, DOI: 10.1016/j.eurpsy.2009.01.001.
 37. Ye, J. and R.A. DeBose-Boyd, *Regulation of cholesterol and fatty acid synthesis*. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2011. **3**(7), DOI: 10.1101/cshperspect.a004754.
 38. Vestri, H.S., et al., *Atypical antipsychotic drugs directly impair insulin action in adipocytes: effects on glucose transport, lipogenesis, and antilipolysis*. *Neuropsychopharmacology*, 2007. **32**(4): p. 765-72, DOI: 10.1038/sj.npp.1301142.
 39. Chen, C.C., et al., *Overexpression of Insig-2 inhibits atypical antipsychotic-induced adipogenic differentiation and lipid biosynthesis in adipose-derived stem cells*. *Sci Rep*, 2017. **7**(1): p. 10901, DOI: 10.1038/s41598-017-11323-9.
 40. Yang, L.H., et al., *Olanzapine induces SREBP-1-related adipogenesis in 3T3-L1 cells*. *Pharmacol Res*, 2007. **56**(3): p. 202-8, DOI: 10.1016/j.phrs.2007.05.007.
 41. Raeder, M.B., et al., *SREBP activation by antipsychotic- and antidepressant-drugs in cultured human liver cells: relevance for metabolic side-effects?* *Mol Cell Biochem*, 2006. **289**(1-2): p. 167-73, DOI: 10.1007/s11010-006-9160-4.
 42. Guesdon, B., R.G. Denis, and D. Richard, *Additive effects of olanzapine and melanin-concentrating hormone agonism on energy balance*. *Behav Brain Res*, 2010. **207**(1): p. 14-20, DOI: 10.1016/j.bbr.2009.09.032.
 43. Georgescu, D., et al., *The hypothalamic neuropeptide melanin-concentrating hormone acts in the nucleus accumbens to modulate feeding behavior and forced-swim performance*. *J Neurosci*, 2005. **25**(11): p. 2933-40, DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1714-04.2005.
 44. Walker, A.K., et al., *A conserved SREBP-1/phosphatidylcholine feedback circuit regulates lipogenesis in metazoans*. *Cell*, 2011. **147**(4): p. 840-52, DOI: 10.1016/j.cell.2011.09.045.
 45. Yabe, D., M.S. Brown, and J.L. Goldstein, *Insig-2, a second endoplasmic reticulum protein that binds SCAP and blocks export of sterol regulatory element-binding proteins*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002. **99**(20): p. 12753-8, DOI: 10.1073/pnas.162488899.
 46. Liou, Y.J., et al., *Gene-gene interactions of the INSIG1 and INSIG2 in metabolic syndrome in schizophrenic patients treated with atypical antipsychotics*. *Pharmacogenomics J*, 2012. **12**(1): p. 54-61, DOI: 10.1038/tpj.2010.74.
 47. Imai, T., et al., *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma is required in mature white and brown adipocytes for their survival in the mouse*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004. **101**(13): p. 4543-7, DOI: 10.1073/pnas.0400356101.
 48. Tontonoz, P. and B.M. Spiegelman, *Fat and beyond: the diverse biology of PPARgamma*. *Annu Rev Biochem*, 2008. **77**: p. 289-312, DOI: 10.1146/annurev.biochem.77.061307.091829.
 49. Moseti, D., A. Regassa, and W.K. Kim, *Molecular Regulation of Adipogenesis and Potential Anti-Adipogenic Bioactive Molecules*. *Int J Mol Sci*, 2016. **17**(1), DOI: 10.3390/ijms17010124.
 50. Sertie, A.L., et al., *Effects of antipsychotics with different weight gain liabilities on human in vitro models of adipose tissue differentiation and metabolism*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011. **35**(8): p. 1884-90, DOI: 10.1016/j.pnpbp.2011.07.017.



52. Hemmrich, K., et al., *Clozapine enhances differentiation of adipocyte progenitor cells*. Mol Psychiatry, 2006. 11(11): p. 980-1, DOI: 10.1038/sj.mp.4001892.
53. Newcomer, J.W., *Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review*. CNS Drugs, 2005. 19 Suppl 1: p. 1-93, DOI: 10.2165/00023210-200519001-00001.
54. Allison, D.B., et al., *Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis*. Am J Psychiatry, 1999. 156(11): p. 1686-96, DOI: 10.1176/ajp.156.11.1686.
55. Wang, Y., et al., *Pimozide, a novel fatty acid binding protein 4 inhibitor, promotes adipogenesis of 3T3-L1 cells by activating PPARgamma*. ACS Chem Neurosci, 2015. 6(2): p. 211-8, DOI: 10.1021/cn5002107.
56. Pavan, C., et al., *Weight gain related to treatment with atypical antipsychotics is due to activation of PKC-beta*. Pharmacogenomics J, 2010. 10(5): p. 408-17, DOI: 10.1038/tpj.2009.67.
57. Nimura, S., et al., *Olanzapine promotes the accumulation of lipid droplets and the expression of multiple perilipins in human adipocytes*. Biochem Biophys Res Commun, 2015. 467(4): p. 906-12, DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.10.045.
58. Qiao, L., et al., *Transcriptional regulation of fatty acid translocase/CD36 expression by CCAAT/enhancer-binding protein alpha*. J Biol Chem, 2008. 283(14): p. 8788-95, DOI: 10.1074/jbc.M800055200.
59. Saini, N., et al., *Fatty acid transport protein-2 inhibitor Grassofermata/CB5 protects cells against lipid accumulation and toxicity*. Biochem Biophys Res Commun, 2015. 465(3): p. 534-41, DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.08.055.
60. Hotamisligil, G.S., *Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders*. Nature, 2017. 542(7640): p. 177-185, DOI: 10.1038/nature21363.
61. Yamauchi, T. and T. Kadowaki, *Physiological and pathophysiological roles of adiponectin and adiponectin receptors in the integrated regulation of metabolic and cardiovascular diseases*. Int J Obes (Lond), 2008. 32 Suppl 7: p. S13-8, DOI: 10.1038/ijo.2008.233.
62. Trujillo, M.E. and P.E. Scherer, *Adiponectin—journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome*. J Intern Med, 2005. 257(2): p. 167-75, DOI: 10.1111/j.1365-2796.2004.01426.x.
63. Sarvari, A.K., et al., *Atypical antipsychotics induce both proinflammatory and adipogenic gene expression in human adipocytes in vitro*. Biochem Biophys Res Commun, 2014. 450(4): p. 1383-9, DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.07.005.
64. Tsubai, T., et al., *Effects of clozapine on adipokine secretions/productions and lipid droplets in 3T3-L1 adipocytes*. J Pharmacol Sci, 2017. 133(2): p. 79-87, DOI: 10.1016/j.jphs.2017.01.004.
65. Friedman, J.M. and J.L. Halaas, *Leptin and the regulation of body weight in mammals*. Nature, 1998. 395(6704): p. 763-70, DOI: 10.1038/27376.
66. Heymsfield, S.B., et al., *Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial*. JAMA, 1999. 282(16): p. 1568-75.
67. Heisler, L.K., et al., *Activation of central melanocortin pathways by fenfluramine*. Science, 2002. 297(5581): p. 609-11, DOI: 10.1126/science.1072327.
68. Yamashita, M., et al., *Expression cloning of a cDNA encoding the bovine histamine H1 receptor*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1991. 88(24): p. 11515-9, DOI: 10.1073/pnas.88.24.11515.
69. He, M., C. Deng, and X.F. Huang, *The role of hypothalamic H1 receptor antagonism in antipsychotic-induced weight gain*. CNS Drugs, 2013. 27(6): p. 423-34, DOI: 10.1007/s40263-013-0062-1.
70. Tecott, L.H., et al., *Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT2c serotonin receptors*. Nature, 1995. 374(6522): p. 542-6, DOI: 10.1038/374542a0.
71. Sakata, T., H. Yoshimatsu, and M. Kurokawa, *Hypothalamic neuronal histamine: implications of its homeostatic control of energy metabolism*. Nutrition, 1997. 13(5): p. 403-11.
72. Makki, K., P. Froguel, and I. Wolowczuk, *Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines*. ISRN Inflamm, 2013. 2013: p. 139239, DOI: 10.1155/2013/139239.
73. Ryan, A.S., et al., *Plasma adiponectin and leptin levels, body composition, and glucose utilization in adult women with wide ranges of age and obesity*. Diabetes Care, 2003. 26(8): p. 2383-8.
74. Sugai, T., et al., *Dysregulation of adipocytokines related to second-generation antipsychotics in normal fasting glucose patients with schizophrenia*. J Clin Psychopharmacol, 2012. 32(3): p. 390-3, DOI: 10.1097/JCP.0b013e3182524393.
75. Fantuzzi, G., *Adiponectin in inflammatory and immune-mediated diseases*. Cytokine, 2013. 64(1): p. 1-10, DOI: 10.1016/j.cyto.2013.06.317.
76. Robinson, K., J. Prins, and B. Venkatesh, *Clinical review: adiponectin biology and its role in inflammation and critical illness*. Crit Care, 2011. 15(2): p. 221, DOI: 10.1186/cc10021.
77. Lira, F.S., et al., *Both adiponectin and interleukin-10 inhibit LPS-induced activation of the NF-kappaB pathway in 3T3-L1 adipocytes*. Cytokine, 2012. 57(1): p. 98-106, DOI: 10.1016/j.cyto.2011.10.001.
78. Gastaldelli, A., M. Gaggini, and R.A. DeFronzo, *Role of Adipose Tissue Insulin Resistance in the Natural History of Type 2 Diabetes: Results From the San Antonio Metabolism Study*. Diabetes, 2017. 66(4): p. 815-822, DOI: 10.2337/db16-1167.
79. Harvey, P.D. and C.R. Bowie, *Ziprasidone: efficacy, tolerability, and emerging data on wide-ranging effectiveness*. Expert Opin Pharmacother, 2005. 6(2): p. 337-46, DOI: 10.1517/14656566.6.2.337.
80. Hunter, S.J. and W.T. Garvey, *Insulin action and insulin resistance: diseases involving defects in insulin receptors, signal transduction, and the glucose transport effector system*. Am J Med, 1998. 105(4): p. 331-45.
81. Smith, G.C., et al., *Atypical antipsychotic drugs induce derangements in glucose homeostasis by acutely increasing glucagon secretion and hepatic glucose output in the rat*. Diabetologia, 2008. 51(12): p. 2309-
82. Robinson, K.A., S.Z. Yacoub Wasef, and M.G. Buse, *At therapeutic concentrations, olanzapine does not*



- affect basal or insulin-stimulated glucose transport in 3T3-L1 adipocytes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2006. **30**(1): p. 93-8, DOI: 10.1016/j.pnpbp.2005.06.008.
83. Albaugh, V.L., et al., *Hormonal and metabolic effects of olanzapine and clozapine related to body weight in rodents*. *Obesity (Silver Spring)*, 2006. **14**(1): p. 36-51, DOI: 10.1038/oby.2006.6.
 84. Zugno, A.I., et al., *Energy metabolism, leptin, and biochemical parameters are altered in rats subjected to the chronic administration of olanzapine*. *Braz J Psychiatry*, 2012. **34**(2): p. 168-75.
 85. Goudie, A.J., J.A. Smith, and J.C. Halford, *Characterization of olanzapine-induced weight gain in rats*. *J Psychopharmacol*, 2002. **16**(4): p. 291-6, DOI: 10.1177/026988110201600402.
 86. Volpato, A.M., A.I. Zugno, and J. Quevedo, *Recent evidence and potential mechanisms underlying weight gain and insulin resistance due to atypical antipsychotics*. *Braz J Psychiatry*, 2013. **35**(3): p. 295-304, DOI: 10.1590/1516-4446-2012-1052.
 87. Yang, C.P., et al., *Olanzapine Induced Dysmetabolic Changes Involving Tissue Chromium Mobilization in Female Rats*. *Int J Mol Sci*, 2019. **20**(3), DOI: 10.3390/ijms20030640.
 88. Pouzet, B., et al., *Chronic treatment with antipsychotics in rats as a model for antipsychotic-induced weight gain in human*. *Pharmacol Biochem Behav*, 2003. **75**(1): p. 133-40.
 89. Horska, K., et al., *Olanzapine-depot administration induces time-dependent changes in adipose tissue endocrine function in rats*. *Psychoneuroendocrinology*, 2016. **73**: p. 177-185, DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.07.218.
 90. Tan, W., H. Fan, and P.H. Yu, *Induction of subcutaneous adipose proliferation by olanzapine in rodents*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2010. **34**(6): p. 1098-103, DOI: 10.1016/j.pnpbp.2010.06.002.
 91. Minet-Ringuet, J., et al., *Alterations of lipid metabolism and gene expression in rat adipocytes during chronic olanzapine treatment*. *Mol Psychiatry*, 2007. **12**(6): p. 562-71, DOI: 10.1038/sj.mp.4001948.
 92. Duncan, G.E., S. Zorn, and J.A. Lieberman, *Mechanisms of typical and atypical antipsychotic drug action in relation to dopamine and NMDA receptor hypofunction hypotheses of schizophrenia*. *Mol Psychiatry*, 1999. **4**(5): p. 418-28.
 93. Lafontan, M., et al., *Adrenergic receptors and fat cells: differential recruitment by physiological amines and homologous regulation*. *Obes Res*, 1995. **3 Suppl 4**: p. 507S-514S.
 94. Victoriano, M., et al., *Olanzapine-induced accumulation of adipose tissue is associated with an inflammatory state*. *Brain Res*, 2010. **1350**: p. 167-75, DOI: 10.1016/j.brainres.2010.05.060.
 95. Calevro, A., et al., *Effects of chronic antipsychotic drug exposure on the expression of Translocator Protein and inflammatory markers in rat adipose tissue*. *Psychoneuroendocrinology*, 2018. **95**: p.28-33, DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.05.021.
 96. Rotter, V., I. Nagaev, and U. Smith, *Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects*. *J Biol Chem*, 2003. **278**(46): p. 45777-84, DOI: 10.1074/jbc.M301977200.
 97. Li, H., et al., *Chronic olanzapine administration causes metabolic syndrome through inflammatory cytokines in rodent models of insulin resistance*. *Sci Rep*, 2019. **9**(1): p. 1582, DOI: 10.1038/s41598-018-36930-y.
 98. Zhang, Q., et al., *Effects of olanzapine on the elevation of macrophage infiltration and pro-inflammatory cytokine expression in female rats*. *J Psychopharmacol*, 2014. **28**(12): p. 1161-9, DOI: 10.1177/0269881114555250.
 99. Davey, K.J., et al., *Gender-dependent consequences of chronic olanzapine in the rat: effects on body weight, inflammatory, metabolic and microbiota parameters*. *Psychopharmacology (Berl)*, 2012. **221**(1): p. 155-69, DOI: 10.1007/s00213-011-2555-2.
 100. Shoelson, S.E., J. Lee, and A.B. Goldfine, *Inflammation and insulin resistance*. *J Clin Invest*, 2006. **116**(7): p. 1793-801, DOI: 10.1172/JCI29069.
 101. Cui, D., et al., *Macrophage migration inhibitory factor mediates metabolic dysfunction induced by atypical antipsychotic therapy*. *J Clin Invest*, 2018. **128**(11): p. 4997-5007, DOI: 10.1172/JCI93090.
 102. Coccorello, R., et al., *Olanzapine (LY170053, 2-methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thieno(2,3-b)(1,5) benzodiazepine), but not the novel atypical antipsychotic ST2472(9-piperazin-1-ylpyrrolo(2,1-b)(1,3)benzothiazepine), chronic administration induces weight gain, hyperphagia, and metabolic dysregulation in mice*. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008. **326**(3): p. 905-11, DOI: 10.1124/jpet.108.137240.
 103. Hou, P.H., et al., *Long-term administration of olanzapine induces adiposity and increases hepatic fatty acid desaturation protein in female C57BL/6J mice*. *Iran J Basic Med Sci*, 2018. **21**(5): p. 495-501, DOI: 10.22038/IJBMS.2018.22759.5780.
 104. Li, R., et al., *The Wnt Signaling Pathway Effector TCF7L2 Mediates Olanzapine- Induced Weight Gain and Insulin Resistance*. *Front Pharmacol*, 2018. **9**: p. 379, DOI: 10.3389/fphar.2018.00379.
 105. Albaugh, V.L., et al., *Olanzapine promotes fat accumulation in male rats by decreasing physical activity, repartitioning energy and increasing adipose tissue lipogenesis while impairing lipolysis*. *Mol Psychiatry*, 2011. **16**(5): p. 569-81, DOI: 10.1038/mp.2010.33.
 106. Zhang, X., et al., *Regulation of obesity-associated metabolic disturbance by the antipsychotic drug olanzapine: Role of the autophagy-lysosome pathway*. *Biochem Pharmacol*, 2018. **158**: p. 114-125, DOI: 10.1016/j.bcp.2018.10.001.
 107. Kunnari, A.M., et al., *The expression of human resistin in different leucocyte lineages is modulated by LPS and TNFalpha*. *Regul Pept*, 2009. **157**(1-3): p. 57-63, DOI: 10.1016/j.regpep.2009.05.002.
 108. Schwartz, D.R. and M.A. Lazar, *Human resistin: found in translation from mouse to man*. *Trends Endocrinol Metab*, 2011. **22**(7): p. 259-65, DOI: 10.1016/j.tem.2011.03.005.
 109. Klemettila, J.P., et al., *Resistin as an inflammatory marker in patients with schizophrenia treated with clozapine*. *Nord J Psychiatry*, 2017. **71**(2): p. 89-95,



- DOI: 10.1080/08039488.2016.1230649.
110. Sapra, M., et al., *Adiposity - independent hypoadiponectinemia as a potential marker of insulin resistance and inflammation in schizophrenia patients treated with second generation antipsychotics*. Schizophr Res, 2016. **174**(1-3): p. 132-136, DOI: 10.1016/j.schres.2016.04.051.
111. Wampers, M., et al., *Differential effects of olanzapine and risperidone on plasma adiponectin levels over time: results from a 3-month prospective open-label study*. Eur Neuropsychopharmacol, 2012. **22**(1): p. 17-26, DOI: 10.1016/j.euroneuro.2011.03.010.
112. Richards, A.A., et al., *Olanzapine treatment is associated with reduced high molecular weight adiponectin in serum: a potential mechanism for olanzapine- induced insulin resistance in patients with schizophrenia*. J Clin Psychopharmacol, 2006. **26**(3): p. 232-7, DOI: 10.1097/01.jcp.0000218404.64619.52.
113. Cohn, T.A., et al., *Insulin resistance and adiponectin levels in drug-free patients with schizophrenia: A preliminary report*. Can J Psychiatry, 2006. **51**(6): p. 382-6, DOI: 10.1177/070674370605100608.
114. van Nimwegen, L.J., et al., *Hepatic insulin resistance in antipsychotic naive schizophrenic patients: stable isotope studies of glucose metabolism*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(2): p. 572-7, DOI: 10.1210/jc.2007-1167.
115. Xu, A., et al., *Testosterone selectively reduces the high molecular weight form of adiponectin by inhibiting its secretion from adipocytes*. J Biol Chem, 2005. **280**(18):p. 18073-80, DOI: 10.1074/jbc.M414231200.
116. O'Connell, K., J. Thakore, and K.K. Dev, *Levels of S100B are raised in female patients with schizophrenia*. BMC Psychiatry, 2013. **13**: p. 146, DOI: 10.1186/1471-244X-13-146.
117. Steiner, J., et al., *S100B Serum Levels in Schizophrenia Are Presumably Related to Visceral Obesity and Insulin Resistance*. Cardiovasc Psychiatry Neurol, 2010. **2010**:p. 480707, DOI: 10.1155/2010/480707.
118. Liu, Y., D.C. Buck, and K.A. Neve, *Novel interaction of the dopamine D2 receptor and the Ca²⁺ binding protein S100B: role in D2 receptor function*. Mol Pharmacol, 2008. **74**(2): p. 371-8, DOI: 10.1124/mol.108.044925.
119. Hahn, M.K., et al., *Acute effects of single-dose olanzapine on metabolic, endocrine, and inflammatory markers in healthy controls*. J Clin Psychopharmacol, 2013. **33**(6):p. 740-6, DOI: 10.1097/JCP.0b013e31829e8333.
120. Samra, J.S., et al., *Effects of physiological hypercortisolemia on the regulation of lipolysis in subcutaneous adipose tissue*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(2): p. 626-31, DOI: 10.1210/jcem.83.2.4547.
121. Vidarsdottir, S., et al., *Orally disintegrating and oral standard olanzapine tablets similarly elevate the homeostasis model assessment of insulin resistance index and plasma triglyceride levels in 12 healthy men: a randomized crossover study*. J Clin Psychiatry, 2010. **71**(9): p. 1205-11, DOI: 10.4088/JCP.08m04654yel.
122. Fountaine, R.J., et al., *Increased food intake and energy expenditure following administration of olanzapine to healthy men*. Obesity (Silver Spring), 2010. **18**(8): p. 1646-51, DOI: 10.1038/oby.2010.6.
123. Nicol, G.E., et al., *Metabolic Effects of Antipsychotics on Adiposity and Insulin Sensitivity in Youths: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Psychiatry, 2018. **75**(8):p.788-796,DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2018.1088.
124. Taveira, T.H., et al., *The effect of naltrexone on body fat mass in olanzapine-treated schizophrenic or schizoaffective patients: a randomized double-blind placebo- controlled pilot study*. J Psychopharmacol, 2014. **28**(4): p. 395-400, DOI: 10.1177/0269881113509904.
125. Kajimura, S., P. Seale, and B.M. Spiegelman, *Transcriptional control of brown fat development*. Cell Metab, 2010. **11**(4): p. 257-62, DOI: 10.1016/j.cmet.2010.03.005.
126. Kajimura, S., et al., *Initiation of myoblast to brown fat switch by a PRDM16-C/EBP- beta transcriptional complex*. Nature, 2009. **460**(7259): p. 1154-8, DOI: 10.1038/nature08262.
127. van Marken Lichtenbelt, W.D., et al., *Cold-activated brown adipose tissue in healthy men*. N Engl J Med, 2009. **360**(15): p. 1500-8, DOI: 10.1056/NEJMoa0808718.
128. Orava, J., et al., *Different metabolic responses of human brown adipose tissue to activation by cold and insulin*. Cell Metab, 2011. **14**(2): p. 272-9, DOI: 10.1016/j.cmet.2011.06.012.
129. Tseng, Y.H., et al., *New role of bone morphogenetic protein 7 in brown adipogenesis and energy expenditure*. Nature, 2008. **454**(7207): p. 1000-4, DOI: 10.1038/nature07221.
130. Yang, X., S. Enerback, and U. Smith, *Reduced expression of FOXC2 and brown adipogenic genes in human subjects with insulin resistance*. Obes Res, 2003. **11**(10):p. 1182-91, DOI: 10.1038/oby.2003.163.
131. Oh, J.E., et al., *Inhibition of mouse brown adipocyte differentiation by second- generation antipsychotics*. Exp Mol Med, 2012. **44**(9): p. 545-53, DOI: 10.3858/emmm.2012.44.9.062.
132. Valverde, A.M. and M. Benito, *The brown adipose cell: a unique model for understanding the molecular mechanism of insulin resistance*. Mini Rev Med Chem, 2005. **5**(3): p. 269-78.
133. Ota, M., et al., *Resistance to excessive bodyweight gain in risperidone-injected rats*. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2005. **32**(4): p. 279-87, DOI: 10.1111/j.1440-1681.2005.04184.x.
134. Zhang, Q., et al., *Olanzapine reduced brown adipose tissue thermogenesis and locomotor activity in female rats*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2014. **51**: p. 172-80, DOI: 10.1016/j.pnpbp.2014.02.003.
135. Li, Y., et al., *Secretin-Activated Brown Fat Mediates Prandial Thermogenesis to Induce Satiating*. Cell, 2018. **175**(6): p. 1561-1574 e12, DOI: 10.1016/j.cell.2018.10.016.
136. Virtanen, K.A., et al., *Functional brown adipose tissue in healthy adults*. N Engl J Med, 2009. **360**(15): p. 1518-25, DOI: 10.1056/NEJMoa0808949.
137. Robinson, L.J., et al., *Brown adipose tissue activation as measured by infrared thermography by mild anticipatory psychological stress in lean healthy*



- females. *Exp Physiol*, 2016. **101**(4): p. 549-57, DOI: 10.1113/EP085642.
138. Blessing, W.W., et al., *Clozapine, chlorpromazine and risperidone dose-dependently reduce emotional hyperthermia, a biological marker of salience*. *Psychopharmacology (Berl)*, 2017. **234**(21): p. 3259-3269, DOI: 10.1007/s00213-017-4710-x.
139. van den Buuse, M., *Acute effects of antipsychotic drugs on cardiovascular responses to stress*. *Eur J Pharmacol*, 2003. **464**(1): p. 55-62.
140. Swerdlow, N.R., et al., *Effects of spiperone, raclopride, SCH 23390 and clozapine on apomorphine inhibition of sensorimotor gating of the startle response in the rat*. *J Pharmacol Exp Ther*, 1991. **256**(2): p. 530-6.
141. Geyer, M.A., et al., *Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review*. *Psychopharmacology (Berl)*, 2001. **156**(2-3): p. 117-54.
142. Kollias, J. and R.W. Bullard, *The Influence of Chlorpromazine on Physical and Chemical Mechanisms of Temperature Regulation in the Rat*. *J Pharmacol Exp Ther*, 1964. **145**: p. 373-81.
143. Swerdlow, N.R., et al., *Seroquel, clozapine and chlorpromazine restore sensorimotor gating in ketamine-treated rats*. *Psychopharmacology (Berl)*, 1998. **140**(1): p. 75-80.
144. Chipkin, R.E., *Effects of D1 and D2 antagonists on basal and apomorphine decreased body temperature in mice and rats*. *Pharmacol Biochem Behav*, 1988. **30**(3): p. 683-6.
145. Blessing, W.W. and Y. Ootsuka, *Activation of dopamine D2 receptors in the CNS inhibits sympathetic cutaneous vasomotor alerting responses (SCVARs), contributing to clozapine's SCVAR-inhibiting action*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007. **31**(2): p. 328-36, DOI: 10.1016/j.pnpbp.2006.09.005.
146. Morrison, S.F. and C.J. Madden, *Central nervous system regulation of brown adipose tissue*. *Compr Physiol*, 2014. **4**(4): p. 1677-713, DOI: 10.1002/cphy.c140013.
147. Blessing, W., R. McAllen, and M. McKinley, *Control of the Cutaneous Circulation by the Central Nervous System*. *Compr Physiol*, 2016. **6**(3): p. 1161-97, DOI: 10.1002/cphy.c150034.
148. Madden, C.J., et al., *alpha2 Adrenergic receptor-mediated inhibition of thermogenesis*. *J Neurosci*, 2013. **33**(5): p. 2017-28, DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4701-12.2013.
149. Lkhagvasuren, B. and T. Oka, *The histaminergic system is involved in psychological stress-induced hyperthermia in rats*. *Physiol Rep*, 2017. **5**(8), DOI: 10.14814/phy2.13204.
150. Ferno, J., et al., *Olanzapine depot exposure in male rats: Dose-dependent lipogenic effects without concomitant weight gain*. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015. **25**(6): p. 923-32, DOI: 10.1016/j.euroneuro.2015.03.002.
151. Skrede, S., et al., *Olanzapine depot formulation in rat: a step forward in modelling antipsychotic-induced metabolic adverse effects*. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014. **17**(1): p. 91-104, DOI: 10.1017/S1461145713000862.
152. Stefanidis, A., et al., *The role of thermogenesis in antipsychotic drug-induced weight gain*. *Obesity (Silver Spring)*, 2009. **17**(1): p. 16-24, DOI: 10.1038/oby.2008.468.
153. Skrede, S., et al., *Olanzapine, but not aripiprazole, weight-independently elevates serum triglycerides and activates lipogenic gene expression in female rats*. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2012. **15**(2): p. 163-79, DOI: 10.1017/S1461145711001271.
154. Oldfield, B.J., et al., *The neurochemical characterisation of hypothalamic pathways projecting polysynaptically to brown adipose tissue in the rat*. *Neuroscience*, 2002. **110**(3): p. 515-26.
155. Fadel, J., M. Bubser, and A.Y. Deutch, *Differential activation of orexin neurons by antipsychotic drugs associated with weight gain*. *J Neurosci*, 2002. **22**(15): p. 6742-6, DOI: 20026632.
156. Oldfield, B.J., et al., *Lateral hypothalamic 'command neurons' with axonal projections to regions involved in both feeding and thermogenesis*. *Eur J Neurosci*, 2007. **25**(8): p. 2404-12, DOI: 10.1111/j.1460-9568.2007.05429.x.
157. Allen, G.V. and D.F. Cechetto, *Functional and anatomical organization of cardiovascular pressor and depressor sites in the lateral hypothalamic area: I. Descending projections*. *J Comp Neurol*, 1992. **315**(3): p. 313-32, DOI: 10.1002/cne.903150307.
158. Zeng, X., et al., *Innervation of thermogenic adipose tissue via a calsyntenin 3beta- S100b axis*. *Nature*, 2019. **569**(7755): p. 229-235, DOI: 10.1038/s41586-019-1156-9.
159. Donato, R., *S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles*. *Int J Biochem Cell Biol*, 2001. **33**(7): p. 637-68, DOI: 10.1016/s1357-2725(01)00046-2.
160. Villarroya, F., et al., *Inflammation of brown/beige adipose tissues in obesity and metabolic disease*. *J Intern Med*, 2018. **284**(5): p. 492-504, DOI: 10.1111/joim.12803.
161. Cope, M.B., et al., *Risperidone alters food intake, core body temperature, and locomotor activity in mice*. *Physiol Behav*, 2009. **96**(3): p. 457-63, DOI: 10.1016/j.physbeh.2008.11.011.
162. Minet-Ringuet, J., et al., *Long term treatment with olanzapine mixed with the food in male rats induces body fat deposition with no increase in body weight and no thermogenic alteration*. *Appetite*, 2006. **46**(3): p. 254-62, DOI: 10.1016/j.appet.2006.01.008.
163. Lian, J., et al., *Preventing olanzapine-induced weight gain using betahistine: a study in a rat model with chronic olanzapine treatment*. *PLoS One*, 2014. **9**(8): p. e104160, DOI: 10.1371/journal.pone.0104160.
164. Martinez-Sanchez, N., et al., *Hypothalamic AMPK-ER Stress-JNK1 Axis Mediates the Central Actions of Thyroid Hormones on Energy Balance*. *Cell Metab*, 2017. **26**(1): p. 212-229 e12, DOI: 10.1016/j.cmet.2017.06.014.
165. Motyl, K.J., et al., *Propranolol Attenuates Risperidone-Induced Trabecular Bone Loss in Female Mice*. *Endocrinology*, 2015. **156**(7): p. 2374-83, DOI: 10.1210/en.2015-1099.
166. Saladin, R., et al., *Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration*.



- Nature, 1995. 377(6549): p. 527-9, DOI: 10.1038/377527a0.
167. Cui, J., et al., *Macrophage migration inhibitory factor promotes cardiac stem cell proliferation and endothelial differentiation through the activation of the PI3K/Akt/mTOR and AMPK pathways*. Int J Mol Med, 2016. 37(5): p. 1299-309, DOI: 10.3892/ijmm.2016.2542.
168. Okamatsu-Ogura, Y., et al., *Possible involvement of uncoupling protein 1 in appetite control by leptin*. Exp Biol Med (Maywood), 2011. 236(11): p. 1274-81, DOI: 10.1258/ebm.2011.011143.
169. Monteleone, P., et al., *Pronounced early increase in circulating leptin predicts a lower weight gain during clozapine treatment*. J Clin Psychopharmacol, 2002. 22(4):p. 424-6.
170. Arruda, A.P., et al., *Low-grade hypothalamic inflammation leads to defective thermogenesis, insulin resistance, and impaired insulin secretion*. Endocrinology, 2011. 152(4): p. 1314-26, DOI: 10.1210/en.2010-0659.
171. Kristof, E., et al., *Clozapine modifies the differentiation program of human adipocytes inducing browning*. Transl Psychiatry, 2016. 6(11): p. e963, DOI: 10.1038/tp.2016.230.
172. Elman, I., et al., *Effects of risperidone on the peripheral noradrenergic system in patients with schizophrenia: a comparison with clozapine and placebo*. Neuropsychopharmacology, 2002. 27(2): p. 293-300, DOI: 10.1016/S0893-133X(02)00314-7.
173. Dwivedi, Y., H.S. Rizavi, and G.N. Pandey, *Differential effects of haloperidol and clozapine on ((3)H)cAMP binding, protein kinase A (PKA) activity, and mRNA and protein expression of selective regulatory and catalytic subunit isoforms of PKA in rat brain*. J Pharmacol Exp Ther, 2002. 301(1): p. 197-209, DOI: 10.1124/jpet.301.1.197.
174. Crane, J.D., et al., *Inhibiting peripheral serotonin synthesis reduces obesity and metabolic dysfunction by promoting brown adipose tissue thermogenesis*. Nat Med, 2015. 21(2): p. 166-72, DOI: 10.1038/nm.3766.
175. Oh, C.M., et al., *Regulation of systemic energy homeostasis by serotonin in adipose tissues*. Nat Commun, 2015. 6: p. 6794, DOI: 10.1038/ncomms7794.
176. Kim, H.J., et al., *Metabolomic analysis of livers and serum from high-fat diet induced obese mice*. J Proteome Res, 2011. 10(2): p. 722-31, DOI: 10.1021/pr100892r.
177. Kwak, S.H., et al., *Association of variations in TPH1 and HTR2B with gestational weight gain and measures of obesity*. Obesity (Silver Spring), 2012. 20(1): p. 233-8, DOI: 10.1038/oby.2011.253.
178. Klepac, K., et al., *The Gq signalling pathway inhibits brown and beige adipose tissue*. Nat Commun, 2016. 7: p. 10895, DOI: 10.1038/ncomms10895.
179. Correll, C.U., *From receptor pharmacology to improved outcomes: individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics*. Eur Psychiatry, 2010. 25 Suppl 2: p. S12-21, DOI: 10.1016/S0924-9338(10)71701-6.
180. Buckland, K.F., T.J. Williams, and D.M. Conroy, *Histamine induces cytoskeletal changes in human eosinophils via the H(4) receptor*. Br J Pharmacol, 2003. 140(6):p. 1117-27, DOI: 10.1038/sj.bjp.0705530.
181. Lim, H.D., et al., *Evaluation of histamine H1-, H2-, and H3-receptor ligands at the human histamine H4 receptor: identification of 4-methylhistamine as the first potent and selective H4 receptor agonist*. J Pharmacol Exp Ther, 2005. 314(3): p. 1310-21, DOI: 10.1124/jpet.105.087965.
182. Zhao, Y.X., et al., *Stimulation of histamine H4 receptor participates in cold-induced browning of subcutaneous white adipose tissue*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2019, DOI: 10.1152/ajpendo.00131.2019.

Si desea citar nuestro artículo:

Fármacos antipsicóticos de segunda generación y su impacto en el tejido adiposo

Patricia Rada, Vítor Ferreira y Ángela M. Valverde

An Real Acad Farm (Internet).

An. Real Acad. Farm. Vol. 90. nº 1 (2024) · pp. 21-44

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2023.90.01.02>



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Problemática del acceso a los medicamentos: disponibilidad y la producción local en América latina

Problems of Access to Medicines: Availability and Local Production in Latin America

María Esther Ruiz Sayritupac de Nué, María del Carmen González Leonor

Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid

e-mail: mruizsay@gmail.com

Premio del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos del Concurso Científico 2023 de la RANF

Recibido el 08 de noviembre de 2023; aceptado el 28 de noviembre de 2024

Disponible en Internet el 31 de marzo de 2024

PALABRAS CLAVE

acceso
producción
disponibilidad
integración
legislación
organismo regulatorio
Latinoamérica

RESUMEN

La desigualdad en el acceso a los medicamentos se percibe como un síntoma de las deficiencias del sistema sanitario y supone un incumplimiento por parte de los gobiernos de sus obligaciones para con sus ciudadanos en cuanto a su derecho a la protección de la salud.

Integrar la perspectiva de la salud como derecho inherente de la población y, al mismo tiempo, la perspectiva de la salud como espacio estratégico de desarrollo de la base productiva y tecnológica, creación de valor, generación de inversiones, ingreso, empleo, conocimiento e innovación, son claves para mejorar el acceso.

El objetivo de este trabajo es presentar la problemática del acceso a los medicamentos desde la perspectiva de la disponibilidad de los mismos y exponer la situación del mercado de América Latina.

El escenario de América Latina es complejo: países con realidades económicas distintas, proyectos fallidos de integración, gasto en salud pública por debajo del 6%, escasa inversión en investigación y desarrollo, preferencia a las importaciones, legislación no convergente y tendencias al nacionalismo de los países de altos ingresos para el retorno de la producción al país de origen. A pesar de las limitaciones descritas, en la región existen capacidades productivas que deben ser fortalecidas. Brasil, Argentina, México, Colombia y Chile son los países llamados a liderar la producción regional a través de la diversificación. En este momento la solución pasa por que en la región se antepongan los proyectos regionales frente a los intereses individuales, para con ello lograr la autosuficiencia sanitaria.

KEYWORDS

Access
production
availability
integration
legislation
regulatory agency
Latin America

ABSTRACT

Inequality in access to medicines is perceived as a symptom of the weaknesses of the health system and implies a failure on the part of governments to fulfill their obligations to their citizens in terms of their right to health protection.

Integrating the perspective of health as an inherent right of the population and, at the same time, the perspective of health as a strategic space for the development of the productive and technological base, value creation, generation of investment, income, employment, knowledge and innovation, are key to improving access.

The objective of this paper is to present the problem of access to medicines from the perspective of their availability and to describe the situation of the Latin American market.

The Latin American scenario is complex: countries with different economic realities, failed integration projects, public health spending below 6%, low investment in research and development, preference for imports, non-convergent legislation and tendencies towards nationalism in high-income countries for the return of production to the country of origin. Despite the limitations described above, there are productive capacities in the region that need to be strengthened. Brazil, Argentina, Mexico, Colombia and Chile are the countries called upon to lead regional production through diversification. At this time, the solution is for the region to put regional projects before individual interests in order to achieve sanitary self-sufficiency.

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

ISSN: 1697-4271 E-ISSN: 1697-428X/Derechos Reservados © 2024 Real Academia Nacional de Farmacia.

Este es un artículo de acceso abierto



1. INTRODUCCIÓN

La salud, como derecho reconocido internacionalmente, se recoge en el artículo 12 del Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales de 1976, que en su literalidad señala: “[toda persona tiene] el derecho al disfrute del más alto nivel posible de salud física y mental” (1). Esta expresión ha de entenderse como el disfrute de toda gama de facilidades, bienes, servicios y condiciones necesarios para alcanzar el más alto nivel posible de salud (2).

Acceder a esta gama de facilidades, sin barreras de tipo geográfico, económico, sociocultural, de organización o de género, es lo que se conoce como el *acceso universal a la salud*, e implica la capacidad de utilizar servicios de salud integrales, adecuados, oportunos y de calidad, en el momento en que se necesitan. Tener acceso universal a la salud requiere disponer de un sistema organizativo capaz de responder a las necesidades de salud de toda la población, una *cobertura universal de salud*, que incluye la disponibilidad de infraestructura, recursos humanos, tecnologías de la salud (incluye medicamentos) y financiación (3).

El ejercicio del derecho a la protección de la salud es imposible si no se tiene acceso a ella. Los Estados tienen la obligación de garantizar este derecho, adoptando medidas apropiadas de carácter legislativo, administrativo, presupuestario, judicial o de otra índole para dar plena efectividad a su cumplimiento (2).

Una parte importante del acceso y la cobertura universal en materia de salud, son los medicamentos. La Organización Mundial de la Salud (OMS), señala que la buena salud es imposible sin acceso a los medicamentos (4). Esta condición se ha convertido en una prioridad mundial (5,6) y en uno de los elementos fundamentales para la plena realización del derecho a la salud (5,7).

Así pues, el acceso a medicamentos esenciales asequibles y de calidad garantizada es indispensable para reducir la carga financiera de la atención, prevenir un mayor dolor y sufrimiento, acortar la duración de la enfermedad y evitar discapacidades y muertes innecesarias en todo el mundo (8).

La desigualdad en el acceso a los medicamentos se percibe como un síntoma evidente de las deficiencias del sistema sanitario y supone un incumplimiento por parte de los gobiernos nacionales de sus obligaciones para con sus ciudadanos en cuanto a su derecho a la protección de la salud; garantizar un acceso equitativo a productos farmacéuticos de calidad es un reto clave para el desarrollo y un componente esencial de los programas de refuerzo de los sistemas sanitarios y de reforma de la atención primaria en todo el mundo (9).

La pandemia por la enfermedad del coronavirus (COVID-19) puso en evidencia la desigualdad en el acceso de los productos farmacéuticos, mostrando la

debilidad de las cadenas de suministro y los sistemas de regulación, sobre todo en regiones dependientes de la importación.

Integrar la perspectiva de la salud como derecho inherente de la población y, al mismo tiempo, la perspectiva de la salud como espacio estratégico de desarrollo de la base productiva y tecnológica, creación de valor y generación de inversiones, ingreso, empleo, conocimiento e innovación (10), son claves para mejorar el acceso.

La cuestión del acceso a los medicamentos requiere un abordaje amplio e integral que contemple sus diferentes dimensiones y contexto a nivel nacional. El objetivo de este trabajo, es presentar la problemática actual del acceso a los medicamentos desde la perspectiva de la disponibilidad de los mismos y exponer la situación del mercado de América Latina, región caracterizada por la alta dependencia a las importaciones.

2. ACCESO A LOS MEDICAMENTOS

Ozawa *et al.* (2019) señalan que “el acceso a los medicamentos implica que las personas tengan los medicamentos correctos de la calidad correcta, al precio correcto y en el lugar correcto” (8). La OMS por su parte señala que “definir el acceso es una construcción que abarca varias dimensiones distinguidas por conjuntos de relaciones específicas y fuerzas de mercado” (11). Son cinco las dimensiones señaladas por la OMS: disponibilidad, asequibilidad, accesibilidad, aceptabilidad y calidad (11,12).

Las dimensiones de disponibilidad y asequibilidad son determinantes para el acceso, ya que permiten que el bien este presente para su uso. La disponibilidad depende, en gran medida, de los procesos iniciales de la cadena [de valor]: Investigación y Desarrollo (I&D), fabricación, autorización, distribución y comercialización. Por otra parte, la accesibilidad de un medicamento se encuentra relacionada con el proceso de dispensación, en cuanto es fundamental que el paciente pueda dirigirse al servicio farmacéutico para solicitar sus medicamentos. La aceptabilidad favorece el uso racional de medicamentos durante los procesos de prescripción y administración/uso. La calidad, siendo transversal a todas las dimensiones y en todos los enfoques, supone un cumplimiento de las especificaciones de cada proceso, que garantice la seguridad de los pacientes y los mejores resultados en salud (13).

Como se ha puesto de manifiesto con anterioridad, el acceso a los medicamentos es un tema muy complejo que involucra múltiples dimensiones y actores, y la problemática de acceso a ellos también participa de esta complejidad.

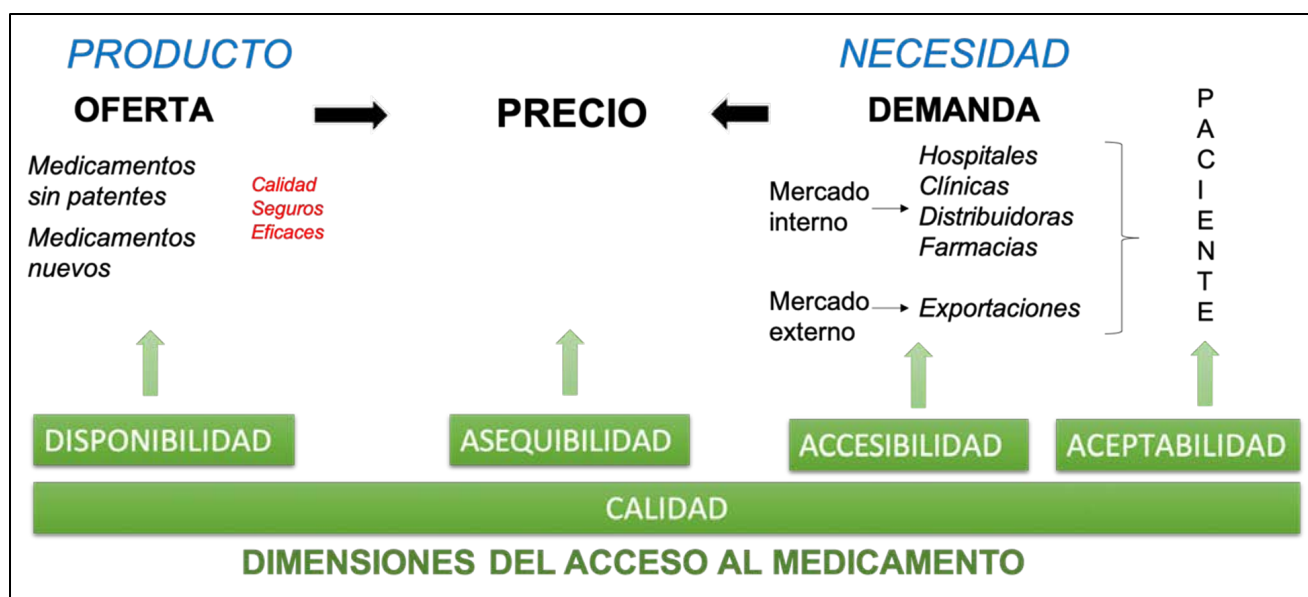


Figura 1. Acceso a los Medicamentos. Elaboración: Propia

Para abordar con mayor orden esta complejidad, en el presente trabajo se va a esquematizar el acceso a los medicamentos en función del equilibrio entre la oferta y la demanda, mediado por el precio. Ver Figura 1. Es decir, analizando la posibilidad de disponer de medicamentos de calidad (con o sin patente) que satisfagan las necesidades médicas de la población a un precio asequible. Cuando el citado equilibrio se ve alterado, la probabilidad de dificultades en el acceso a los medicamentos se ve incrementada.

La oferta, bajo este enfoque es representada por la industria farmacéutica. Ésta juega un papel primordial en los sistemas de asistencia sanitaria en todo el mundo y está formada por grandes organizaciones gubernamentales o particulares que dedican enormes esfuerzos para estudiar, descubrir, desarrollar y hacer llegar hasta los consumidores medicamentos para la salud humana (14). En consecuencia, podríamos afirmar, que su función es mantener disponibles los productos farmacéuticos para la población.

La OMS define la disponibilidad como la relación entre el tipo y cantidad de producto que se necesita [demanda] y el tipo y cantidad de producto que se proporciona [oferta] (11).

La oferta del medicamento es, por tanto, la disponibilidad del mismo, depende de la industria farmacéutica y su cadena de valor. Son tres los procesos relacionados con la disponibilidad de productos farmacéuticos y que tienen relación directa con este sector industrial (Ver Fig. 2). Los procesos de distribución y comercialización, no se han considerado en la disponibilidad debido a que estas actividades pueden ser llevadas a cabo por otros actores del sector, tales como distribuidores u operadores logísticos del sector de salud público.

2.1. Investigación y desarrollo (I&D)

Comenzando por el lado de la oferta y las condiciones tecnológicas, la industria farmacéutica está basada en la ciencia, la investigación y la innovación de productos. Esta característica es la que determina el principal valor social que aporta: un flujo de medicamentos nuevos (16).

El proceso de I&D comienza con la selección de la o las moléculas activas y con mayor probabilidad de desarrollo de entre los miles en estudio; a continuación, se inician los ensayos preclínicos en el laboratorio a través de la experimentación in vitro, se efectúan pruebas de síntesis química, análisis de impurezas y estabilidad con relación al compuesto y las posibles formulaciones a administrar. Posteriormente se realizan ensayos en animales, para determinar la farmacocinética, los análisis farmacológicos y toxicológicos del nuevo producto. Finalizada esta fase con resultados alentadores, se continúa con el período de ensayos clínicos (fases I, II y III), antes de obtener su aprobación (autorización de comercialización) por los entes competentes para ser comercializado, y se complementa la fase IV de farmacovigilancia, después de ser comercializado el medicamento. La obtención de cualquier compuesto conlleva necesariamente un largo y costoso proceso de investigación. (14) Los procesos de I&D requieren de mucho tiempo e inversión y por ende conllevan mucho riesgo; y aunque su impacto social es significativo, gran parte de este riesgo y los costes son asumidos por empresas e inversores privados. Se estima que un desarrollo exitoso de un nuevo medicamento tiene un promedio de 10 a 15 años de duración y la probabilidad de obtener la aprobación de

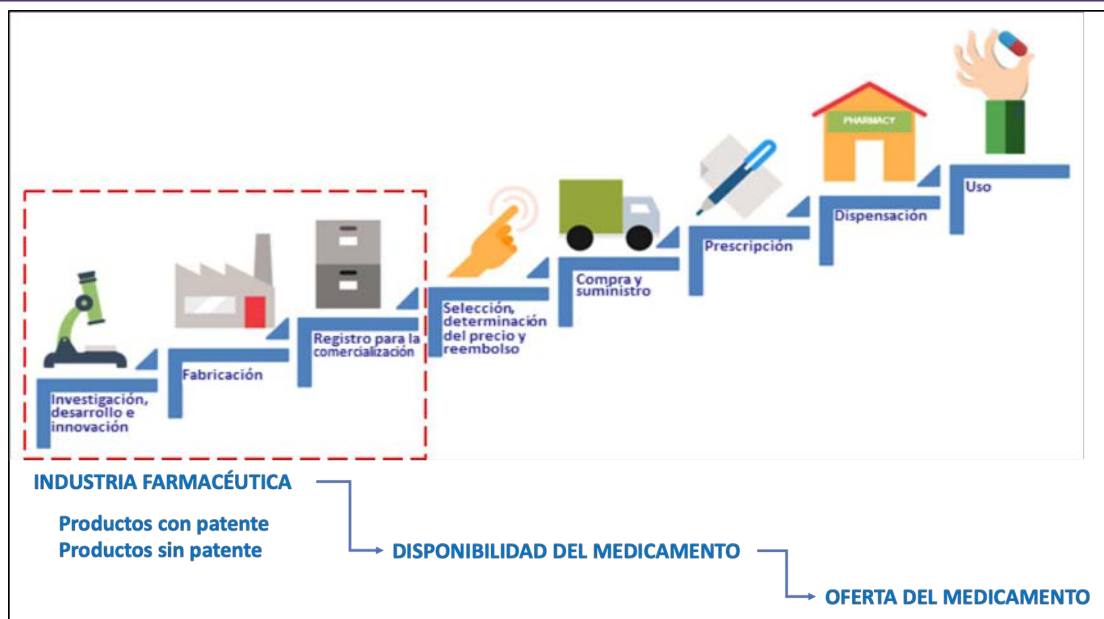


Figura 2. Cadena de valor farmacéutica (15). Elaboración propia.

comercialización de un fármaco que accede a la fase I de los ensayos clínicos oscila entre el 7 % y el 45 %, según el tipo de fármaco y el proceso de aprobación, según los datos proporcionados por la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE) (17). El costo de investigación y desarrollo de un nuevo producto químico o biológico esta estimado en € 1,926 millones en el 2014 (18).

La industria farmacéutica se caracteriza por tres elementos que definen el mercado de la oferta de medicamentos.

i) El primero de ellos, al cual ya se hizo referencia, consiste en que se trata de una industria intensiva en lo referente a investigación científica y desarrollo experimental. Por una parte, los avances en las ciencias médicas, las ciencias químicas y, más recientemente, la biotecnología y la genómica, han permitido la aparición de nuevos tratamientos, medicamentos y dispositivos; por otra parte, los cada vez mayores requerimientos de producción masiva y de seguridad en los productos han exigido a las empresas el desarrollo permanente de nuevos procesos productivos.

ii) El segundo de estos elementos, se relaciona con el papel central que juegan los derechos de propiedad intelectual, debido a la importancia de la investigación científica y tecnológica en industria farmacéutica, y a la necesidad de que sus inversiones sean rentables. iii) Finalmente, el tercer elemento, hace referencia a la circunstancia de que el sector farmacéutico es un sector altamente regulado por las autoridades sanitarias, elemento que será objeto de desarrollo en el apartado 2.3 de este trabajo.

Estos tres elementos permiten configurar dos segmentos de la industria con diferentes formas de competir: i) el segmento de los productos protegidos por patentes vigentes (*productos nuevos o innovadores*), que por lo general se comercializan a través de productos de marca, con estrategias de precios que aprovechan la capacidad monopolística temporal otorgada por la patente, y ii) el segmento de los denominados productos *genéricos* (de origen químico) o *biosimilares* (de origen biológico), que se comercializan en mercados con mayores niveles de competencia y cuyos derechos de propiedad intelectual ya han expirado (10).

2.2. Producción

El proceso de producción abarca tanto a ingredientes farmacéuticos activos (IFA) como a formas farmacéuticas terminadas, con o sin patente. Este tipo de producción se configura como un negocio de ámbito multinacional (19), que conlleva la realización de múltiples actividades que suelen tener mucha complejidad y que implican el desarrollo de un largo camino, en el cual existe la posibilidad de que en cada paso se lleve a cabo en una instalación diferente, e incluso en un país diferente (20).

En líneas generales, podemos describir el inicio de este proceso partiendo de la producción del IFA, en los denominados sitios de fabricación primarios. Terminada esta etapa, se produce la denominada fabricación secundaria, consistente de tomar el IFA producido en el sitio primario y producir, a partir de éste, el producto farmacéutico terminado añadiendo los excipientes en esta etapa. Con frecuencia, los sitios



de fabricación secundarios están separados geográficamente de los sitios de fabricación primarios; sin embargo, también es posible la fabricación del IFA y producto terminado en un mismo sitio de fabricación. A menudo hay muchos más sitios de fabricación secundarios que primarios, que abastecen a los mercados locales o regionales.

También es posible que los titulares de autorizaciones de comercialización pueden depender de terceros para fabricar sus productos. Estos terceros pueden operar bajo una organización de fabricación de desarrollo por contrato lo que puede dar lugar a problemas complejos de coordinación en la cadena de suministro. Una vez que se produce un medicamento y se libera el lote, éste se encuentra preparado (disponible) para transportarse desde el sitio de fabricación a los almacenes mayoristas y para su distribución hasta el punto final de dispensación (20).

2.3. Regulación

La industria de productos relacionados con la salud es una de las más reguladas en el mundo, ya que está en juego la salud y, eventualmente, la vida de las personas que utilizan estos productos. Como consecuencia, esta industria opera bajo exigentes regulaciones de seguridad, eficacia y calidad.

La regulación sanitaria es un elemento transversal a todos los procesos que integran la cadena de suministro de los medicamentos, desde el fabricante y el distribuidor hasta el punto de venta o el uso. Por ello, la actividad reguladora incide directamente sobre la actividad económica y los procesos de innovación e inversión de las empresas farmacéuticas, los centros de investigación y otros actores de la industria (10).

La actividad reguladora, protagonizada por los estados, a través de Autoridades Reguladoras Nacionales del Medicamento (ARN), atiende a dos tipos de regulaciones: las económicas y las sanitarias. La primera está destinada a regular la entrada, salida, competencia y precio del medicamento, y la segunda lo está a garantizar la calidad de la producción de los medicamentos, su seguridad, su eficacia terapéutica y su calidad. En el ámbito de las regulaciones económicas, se encuentran, entre otras, la regulación de oferentes (requisitos para la instalación de establecimientos farmacéuticos), patentes farmacéuticas y la regulación de precios. En el ámbito de la normativa sanitaria, tenemos, entre otros, el registro de medicamentos (autorización de comercialización), las buenas prácticas de manufactura, las buenas prácticas de almacenamiento, conservación y distribución y las buenas prácticas de farmacovigilancia (14).

3. ESCASEZ DE MEDICAMENTOS Y PROBLEMAS DE DISPONIBILIDAD

El acceso a los medicamentos, es un problema mundial y vigente, que, si bien entraña diferentes matices entre regiones, a raíz de la pandemia por la COVID-19 ha cobrado especial relevancia.

El acceso a la salud, implica disfrutar de una cobertura sanitaria, que depende, según la OMS, de la disponibilidad de tecnologías sanitarias asequibles y de calidad garantizada en cantidades suficientes (4). En consecuencia, no es posible alcanzar un acceso a la salud universal, sin disponibilidad de medicamentos; se ha evidenciado claramente que la escasa disponibilidad es un impedimento clave para el acceso a los medicamentos (9).

La salud se considera un elemento fundamental para el desarrollo sostenible y el bienestar, por ello se incluyó entre de los Objetivos para el Desarrollo Sostenible (ODS) de la Agenda 2030, aprobada en septiembre de 2015 por la Asamblea General de las Naciones Unidas (21). La salud se incluye específicamente el ODS N° 3 “garantizar una vida sana y promover el bienestar de todos los Estados”, que aborda medidas para la atención de la problemática mundial de acceso a los medicamentos, enfocándose entre otros aspectos, en la disponibilidad de los mismos, estableciéndose retos en la mejora del acceso a los medicamentos existentes y al desarrollo de nuevas moléculas. Estos retos emergentes se reflejan en concreto en las metas 3.8 (lograr entre otros, el acceso a medicamentos y vacunas seguros, eficaces, asequibles y de calidad) y 3b (apoyar las actividades de investigación y desarrollo de vacunas y medicamentos contra las enfermedades transmitidas que afectan principalmente a los países en desarrollo).

El informe de los ODS 2023, en relación al ODS N° 3, pone en evidencia que el índice de los servicios de cobertura sanitaria asistencial universal solo aumento tres puntos desde 2015, alcanzando una puntuación de 68 en el 2021. Por el contrario, los componentes de la cobertura sanitaria universal relacionados con las enfermedades no transmisibles, la capacidad de los servicios sanitarios y el acceso a los mismos experimentaron un progreso mínimo o nulo (22).

La situación actual pone de manifiesto que los medicamentos no son asequibles para quienes los necesitan en muchos países de ingresos bajos o medios, y que muchos medicamentos nuevos son demasiado caros incluso para los sistemas de salud de los países de ingresos altos (23). Según una encuesta realizada por la OMS en el año 2020 en 122 países, el 20% y el 33% de ellos identificaron, respectivamente, el desabastecimiento o no disponibilidad de medicamentos y la insuficiencia de equipos de protección personal entre las principales causas de las



Actividad	Descripción
Investigación y Desarrollo	<ul style="list-style-type: none"> • Recompensas poco atractivas para enfermedades que afectan a un porcentaje reducido de la población. • Grado de innovación y valor del tratamiento • Propiedad Intelectual: Acuerdo sobre los aspectos de propiedad intelectual relacionado con el comercio (APDIC) • Baja inversión en I&D +I
Producción	<ul style="list-style-type: none"> • Debilidad de los ecosistemas empresariales • Número limitado de fabricantes de IFAs y producto terminado. • Concentración de la producción de determinadas regiones (IFAs y producto terminado) • Disponibilidad limitada de instalaciones de producción • Baja capacidad de fabricación • Baja inversión en sistemas de gestión de calidad • Baja inversión en la actualización de instalaciones de acuerdo a las Buenas Prácticas de Fabricación • Cambios regulatorios (medicamento, ambientales, seguridad)
Regulación	<ul style="list-style-type: none"> • Carencia de capacidad regulatoria para la evaluación de productos nuevos. • Falta de Armonización de los requisitos reglamentarios y del reconocimiento mutuo. • Procesos de autorización de los medicamentos: largos, no claros. Ausencias de vías rápidas • Medidas restrictivas impuestas al transporte y al comercio internacional por los gobiernos

Tabla 1. Obstáculos a la disponibilidad de medicamentos. Elaboración: Propia

interrupciones en los servicios de salud para el tratamiento de enfermedades crónicas no transmisibles (5).

Al referirnos a la no disponibilidad de medicamentos, es necesario hacer mención tanto al desabastecimiento o escasez como a los problemas de disponibilidad. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) señala que el desabastecimiento se produce cuando la oferta es insuficiente para satisfacer la demanda nacional de medicamentos y permite la identificación de una interrupción actual, impeditiva o prevista del suministro de medicamentos (24); mientras que los problemas de disponibilidad, aparecen cuando la temporalidad de la interrupción se vuelve permanente, ya sea por revocaciones o suspensiones de la autorización de comercialización o por decisiones comerciales/económicas de la empresa (siempre y cuando existan alternativas en el mercado) (25).

La escasez y los problemas de disponibilidad son el resultado de los obstáculos que se presentan en la cadena de valor del medicamento y que se detallan en la Tabla 1.

Gehrett señala que los informes sobre la escasez y desabastecimiento de medicamentos esenciales han ido en aumento, hasta convertirse en un problema mundial, descrito en países de ingresos altos, medianos y bajos y que está vinculado tanto a problemas de fabricación, como a las dificultades de la cadena de suministros y de la financiación de la atención de salud.(26) La OMS, por su parte, indica que tales problemas pueden exacerbarse en tiempos de emergencias de salud pública o de una demanda abrumadora, como ocurrió durante la pandemia de COVID-19 (5).

Las repercusiones negativas inmediatas de la escasez son la imposibilidad de cumplir las prescripciones y de ofrecer los medicamentos necesarios, así como la insuficiente calidad de las prescripciones y el uso inapropiado de los medicamentos. Estas circunstancias generan, necesariamente, malos resultados sanitarios (19).

La problemática de acceso a los medicamentos relacionada con la disponibilidad se enmarca en dos escenarios:

El de nuevos productos: La Comisión *Lancet* revela que el sistema actual para desarrollar medicamentos está en crisis y no produce los medicamentos necesarios que aborden las necesidades de millones de personas en todo el mundo (8);

El de productos sin patente: el documento de trabajo sobre salud N° 137 de la OCDE, señala que la escasez de medicamentos afecta predominantemente a moléculas más antiguas y sin patente (20).

4. SITUACIÓN MUNDIAL ACTUAL

La problemática sobre la disponibilidad de medicamentos afecta tanto a países de ingresos altos como de ingresos medios y bajos y se ha exacerbado a raíz de la COVID-19; la pandemia puso en evidencia las brechas que existen entre países y, sobre todo, resaltó la fragilidad de la cadena de suministro de medicamentos.

La existencia de una ARN rigurosa y el fomento e inversión en actividades de I&D, compusieron la fórmula que permitió disponer de las vacunas para la



COVID-19 en un breve espacio de tiempo. Esta fórmula fue empleada principalmente por países de altos ingresos, como los Estados Unidos (con la *Food Drug Administration* - FDA) y los países miembros de la Unión Europea (con la EMA), quienes fueron los primeros en obtener, autorizar y demandar las primeras vacunas para la COVID-19 (*Cominarty*® de Pfizer- *BioNTech*, *Vaxzeria* de AstraZeneca - solo en la Unión Europea-, *Janssen*, *Spikevax* de Moderna, *Nuvaxovid* de Novavax) (27). Estos países con un alto poder adquisitivo y con mejores condiciones para establecer acuerdos contractuales de adquisición, fueron los primeros en contar con la vacuna para sus programas de vacunación, generando con ello una desigualdad en la disponibilidad frente a los países con menores ingresos (28). Esta afirmación no obstante no fue la única causa de esta distribución inequitativa. La capacidad productiva, fue muy variable. La capacidad existente en estos países de altos ingresos, no fue suficiente para abastecer a la población mundial.

La pandemia nos dejó una lección: la importancia del desarrollo de capacidades de innovación, producción y de la reglamentación para satisfacer la demanda de medicamentos, sobre todo en períodos de crisis.

A continuación, se detalla la situación de estas condiciones en EE.UU., UE y América Latina.

4.1. Desarrollo de nuevos productos

Respecto al gasto I&D de los países del primer mundo, cabe señalar que los Estados Unidos (EE.UU.), la Unión Europea (UE), los países de la OCDE y China tienen un nivel de gasto superior al 2% de su producto interior bruto (PIB); esta cifra llega al 3% en el caso de los EE.UU. y supera el 4% en el de la República de Corea. Además, el gasto en I&D relativo al PIB en dichos países entre 2013 y 2019 aumentó cerca de 0,2 puntos porcentuales. Sin embargo, América Latina y el Caribe, además de tener un gasto en I&D relativo al PIB unas cuatro veces menor, redujeron dicho gasto del 0,65% de PIB en 2013 al 0,56% en 2019 (10).

En concreto, el gasto en I&D en salud, conforme la Organización Panamericana de la Salud (OPS), como porcentaje del PIB en la Región de las Américas es de 0,03%, porcentaje muy por debajo de los niveles de los países de ingresos altos (0,19% del PIB). Esta circunstancia encuentra su correlato en el bajo porcentaje de investigadores del campo de la salud por millón de habitantes (24 por millón en las Américas, frente a 363 por millón en los países de altos ingresos) (5).

La venta de nuevos medicamentos lanzados durante el período 2017-2022, acorde al informe 2023 de la Federación Europea de Industrias y Asociaciones Farmacéuticas (EFPIA), se realizó principalmente en los mercados estadounidense con un 64,4%, y europeo con 16,4 % (Francia, Alemania, Italia, España y Reino

Unido), seguidos por el japonés con un 5,5%; también en mercados emergentes con un 3,5% (Argelia, Argentina, Bangladesh, Brasil, Colombia, Chile, China, Egipto, India, Indonesia, Kazajistán, México, Nigeria, Pakistán, Filipinas, Polonia, Rusia, Arabia Saudí, Suráfrica, Turquía y Vietnam) y 10,2% el resto del mundo (18).

Estos datos revelan la desproporción en los procesos de desarrollo de nuevos productos, en los cuales la clave es la inversión, sea esta pública o privada.

En este punto, la industria farmacéutica toma protagonismo, como proveedor de nuevos productos médicos. La inversión de este sector en actividades I&D en el 2020 superó los 198 millones de dólares, lo que la convierte en el sector industrial que más dinero dedica a I&D, y que supera a otras industrias como la aeroespacial y de defensa, la industria química, y las compañías de software y servicios informáticos (29).

Junto a los grandes costes de inversión en el proceso de I&D, se añade la controvertida cuestión de las patentes. Firmado al mismo tiempo que el establecimiento de la Organización Mundial de Comercio (OMC), en 1995, el Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC) apuntaba a la creación de un régimen mundial de derechos de propiedad intelectual, basado en la armonización de los estándares legales de los países desarrollados. Bajo el régimen de propiedad intelectual instaurado con el Acuerdo sobre los APDIC, los estados miembros de la OMC deben garantizar las patentes de productos y los derechos exclusivos de comercialización a los productores por períodos de tiempos definidos (usualmente 20 años). En un mercado altamente concentrado e intensivo en I&D, como es el mercado farmacéutico, la protección de patentes ha permitido a las empresas farmacéuticas fijar precios altos para poder recuperar los costos de I&D. Sin embargo, este sistema ha supuesto que muchos medicamentos queden fuera del alcance de los países en vías desarrollo (10).

Esta compleja cuestión, debe analizarse desde dos puntos de vista; el primero desde la posición de los estados y el aprovechamiento de las flexibilidades del ADPIC y el segundo desde la posición de la industria farmacéutica y de las licencias voluntarias.

En cuanto al aprovechamiento por parte de los estados de las flexibilidades previstas en el ADPIC como licencias obligatorias, importaciones paralelas, disposición de Bolar/excepción regular y exenciones para los países menos adelantado, hay que considerar que son herramientas para promover el acceso a medicamentos y vacunas nuevos; seguros, eficaces, de calidad y costes asequibles en sus territorios. Sin embargo, su aprovechamiento depende de la correcta incorporación de estas flexibilidades a la legislación



local, requisito fundamental para poder usarlas. Estas flexibilidades han sido usadas por países como Ruanda, Brasil, Tailandia, Indonesia, Malasia, Mozambique, Zambia y Zimbabue (30).

Es imprescindible la mención en este trabajo del artículo 31 (f) de los ADPIC, que establece que los países que conceden licencias obligatorias para la fabricación local de medicamentos pueden hacerlo solamente si los fármacos se destinan predominantemente al mercado interior (31). Esta restricción limitaba la utilización de licencias obligatorias para producir fármacos para exportación, evitando que países que carecen de la capacidad de producción necesaria puedan aprovechar las licencias obligatorias para obtener medicamentos asequibles. Este obstáculo se abordó en la Decisión del Consejo General de la OMC del 30 de agosto de 2003, por la cual se autorizó a los miembros de la OMC a conceder licencias obligatorias para la producción y exportación de medicamentos genéricos para los países en desarrollo y menos adelantados que carecen de la capacidad de producción necesaria en el sector farmacéutico (30).

Respecto a la concesión de licencias voluntarias hay que señalar que para abordar la inequidad crónica en el acceso a medicamentos nuevos e innovadores, las compañías farmacéuticas pueden proporcionar una acción rápida para ampliar el acceso de sus productos con patente a los países de ingresos bajos y medianos y una forma eficiente de hacerlo es participar en la concesión de licencias voluntarias (autorización voluntaria otorgada por el titular de la patente a un fabricante de genéricos, que le permite desarrollar y fabricar versiones genéricas de medicamentos patentados. Cuando una licencia es 'no exclusiva', significa que el titular de la patente puede otorgar licencias a múltiples fabricantes, a menudo en diferentes países), ello puede redundar en la mejora de la disponibilidad y la asequibilidad en diferentes regiones del mundo. Como parte de estos esfuerzos de concesión de licencias, las empresas farmacéuticas pueden realizar, además, transferencias de tecnología. Esta es una herramienta adicional muy relevante que las empresas pueden utilizar para garantizar la aceptación y el éxito de las autorizaciones voluntarias no exclusivas y que puede incluir, por ejemplo, la transferencia de conocimientos sobre procesos como la producción de IFA, el uso de equipos y el manejo de materias primas. Las transferencias de tecnología son instrumentos muy válidos para ampliar de manera sostenible el acceso a los medicamentos en los países de ingresos bajos y medios y para garantizar que los fabricantes locales estén adecuadamente equipados para producir medicamentos de alta calidad de manera eficiente a largo plazo.

En este contexto, hay que hacer mención al informe sobre Acceso a Medicamentos *Index 2022* que valora a las 20 principales empresas farmacéuticas de investigación del mundo que representan más de la mitad de los ingresos farmacéuticos mundiales. La valoración del desempeño de estas empresas se cimenta en su capacidad para garantizar el acceso a los medicamentos, evaluando tres criterios: estrategias de acceso, planificación de acceso a I&D y desarrollo de capacidades. En este informe cuatro empresas destacan como líderes: *GlaxoSmithKline* (GSK) conserva el puesto número uno, seguida de cerca por *Johnson & Johnson*, *AstraZeneca* en el tercer puesto y *Novartis* en el cuarto. El liderazgo en la clasificación de GSK se debe a su actuación en I&D en el desarrollo de tratamientos para enfermedades que afectan de manera desproporcionada a las personas que viven en países de bajos y medianos ingresos (32).

El fortalecimiento de la actividades de I&D a través de la inversión, el aprovechamiento de las flexibilidades del ADPIC, el otorgamiento de licencias y transferencia de tecnologías en términos voluntarios y mutuamente acordados, unido a las iniciativas voluntarias como la plataforma para el acceso mancomunado a la tecnología contra la COVID-19 (*COVID-19 Technology Access Pool*, C-TAP) y *Medicines Patent Pool*, son mecanismos adecuados para la creación y el fortalecimiento de las capacidades nacionales y regionales de desarrollo y producción de materias primas y medicamentos, así como de otras tecnologías sanitarias esenciales (1). No obstante, todo ello es insuficiente en especial cuando no existen capacidades previas asociadas a dichas tecnologías (conocimiento, recursos humanos, infraestructura y demás), como fue el caso, por ejemplo, de la producción de vacunas contra el COVID-19 (10).

Por otra parte, la ampliación del acceso a los medicamentos en países de bajos ingresos puede presentar desafíos complejos y difíciles de gestionar para las empresas, como, por ejemplo, supuestos en los que un país carece de capacidad regulatoria, tiene una infraestructura de sanitaria débil o es poco probable que proporcione un mercado de alto rendimiento (32).

4.2. Producción

En la manufactura del medicamento también es necesario recurrir a una duplicidad de enfoques: el que incide en la concentración de la producción y el relativo a las restricciones de la misma.

Respecto de la perspectiva enfocada a la dependencia de las importaciones por la concentración de la producción de IFAs y producto terminado, hay que señalar que esta concentración afecta tanto a economías de altos y bajos ingresos, en mayor o menor medida.



En EE.UU., según el Informe emitido por la Casa Blanca, en junio de 2021, *Building resilient supply chains, revitalizing american manufacturing, and fostering broad-based growth*, el 73% de todas las instalaciones de fabricación de IFAs y el 52 % de todas las instalaciones de producción de producto terminado registradas por la FDA se encuentran fuera de los EE.UU. principalmente en países de la Unión Europea, India, China, Canadá y países de América Latina. La razón principal de este movimiento, no es otra que los costes de producción. El informe señala que el ahorro económico que supone externalizar la producción a terceros países puede ser considerable y es una medida necesaria para mantener la competitividad, en especial en el mercado de los genéricos. El documento emitido por el Banco Mundial en 2009, *Exploratory Study on Active Pharmaceutical Ingredient Manufacturing for Essential Medicines*, afirma que, si una empresa occidental típica de IFA tiene un índice salarial medio de 100, este índice baja a 8 para una empresa China y 10 para una empresa en la India. La FDA, hace una afirmación similar, al indicar que tanto China como la India tienen una ventaja de costes laborales, y que la fabricación del IFA en la India puede reducir los costes para las empresas estadounidense y europeas en un 30-40% estimado. El movimiento geográfico de la producción de EE.UU., es una variable considerable de los problemas de abastecimiento. El reporte de la Casa Blanca señala, que el número de desabastecimientos de medicamentos ha ido en aumento desde el 2017, y que el 67% de los medicamentos en falta corresponde a medicamentos con una versión genérica, con una media de tiempo en el mercado desde su primera aprobación de 35 años, y con precios relativamente bajos (33).

La situación en Europa, contrasta con la de EE.UU. La importancia del mercado interior de la Unión Europea, la política de competencia, la integración de la UE en las cadenas de valor mundiales diversificadas y el acceso sin distorsiones de los mercados de exportación para preparación ante las crisis, son elementos claves para este contraste. Según el informe del *European Centre for International Political Economy* (ECIPE), la industria farmacéutica europea evidencia un comportamiento resiliente. Su dependencia de importaciones de mercados extracomunitarios es menor (6,1 % acorde a su análisis). El citado informe señala que el 81% de sus importaciones de productos farmacéuticos proceden de la misma Europa (UE 62,3%, Suiza 13,3% y Reino Unido 4,0%), el 8,9% procede de EE.UU., el 2,5% de Singapur y el 2,4% de China. Las tendencias sobre las importaciones y exportaciones del sector durante la última década, muestran que las importaciones han crecido a un ritmo mucho más lento que las exportaciones, evidenciándose el alto grado de

resistencia y resiliencia de la industria farmacéutica europea (tanto innovadora como genérica). El informe de ECIPE añade que las dependencias existentes son sobre productos específicos (se trata de una parte muy pequeña de las importaciones), y la gran mayoría de los productos no presentan dependencias o éstas son muy limitadas; y subraya que son muchos más los países que dependen de la Unión Europea para su consumo de productos farmacéuticos, como es el caso de los EE.UU. con los IFAs (34).

A pesar de las capacidades productivas, el problema de la escasez de medicamentos, no es ajeno a Europa. Las dificultades de fabricación o problemas que afectan a la calidad de los medicamentos, cuotas de la industria, comercio paralelo legal y aspectos económicos, como la fijación de precios de los medicamentos (competencia de los Estados miembros), son citados como las principales causas de esta escasez. Para el caso de nuevos medicamentos, los problemas de disponibilidad y acceso, en la mayoría de los casos están asociados a un alto precio (35). Acorde a IQVIA, el número de desabastecimientos en Europa, varía entre países, especialmente debido a las diferencias de reporte en cada país miembro (36). La EMA, a octubre de 2023, informa de 21 medicamentos (en su mayoría productos para la diabetes y cáncer) con problemas de abastecimiento en curso (principalmente productos de referencia), que afectan en diferente grado a cada Estado Miembro (37). En este sentido, las nuevas políticas de la UE respecto a medicamentos, actualmente en proceso de estudio y aprobación, se enfocan a corregir el problema de dependencia de terceros países en materia de producción con, entre otras medidas, incentivos a la producción en territorio de la UE.

Los escenarios de EE.UU. y de la Unión Europea, muestran la complejidad de cadena de suministro de medicamentos, en donde la dependencia de importaciones y las capacidades de producción juegan un papel importante en la disponibilidad de medicamentos. Los EE.UU. fabrican un 48% de todos los productos registrados por la FDA, y con una alta dependencia de las importaciones extranjeras (33); a diferencia de los países de la Unión Europea, en la que el 81,1 % proviene de Europa (64,2 de los Estados Miembros y 16,9 de otros países europeos) y con una menor dependencia a las importaciones extranjeras (el 18,9% corresponde a importaciones fuera del continente) (34).

En América Latina y el Caribe la situación difiere bastante; la región se ha caracterizado por una alta dependencia de materias primas, medicamentos y otras tecnologías sanitarias importados de otras regiones.

(5) En relación a los principios activos, este mercado tan solo representa el 4,6% del mercado global en dólares, siendo Brasil el de mayor participación con un



Exportaciones (2019)				Importaciones (2019)			
País	Exportaciones a América Latina y el Caribe (millones de dólares)	% Participación del país en el total de las exportaciones farmacéuticas interregionales	% participación de la región en las exportaciones totales farmacéuticas	País	Importaciones desde América Latina y el Caribe (millones de dólares)	% participación del país en el total de importaciones farmacéuticas interregionales	% participación de la región en las importaciones totales farmacéuticas
México	625	19	53	Guatemala	459	12	60
Brasil	580	18	41	Ecuador	444	12	42
Argentina	485	15	75	Colombia	306	8	10
Colombia	308	10	88	Perú	266	7	25
Costa Rica	296	9	91	Chile	251	7	14
Guatemala	243	8	97	Brasil	243	6	2
El Salvador	158	5	94	México	236	6	5
Chile	154	5	87	Honduras	233	6	46
Uruguay	101	3	73	República Dominicana	233	6	30
República Dominicana	90	3	17	Costa Rica	220	6	26

Tabla 2. Ranking de los principales países exportadores e importadores interregionales (10)

2,1 %. (38) En las últimas décadas se observa una tendencia al abandono de la producción de principios activos en la región y una elevada dependencia del abastecimiento extrarregional de medicamentos con patentes vigentes y principios activos (10).

En relación a los productos farmacéuticos la participación de América Latina y el Caribe en las exportaciones mundiales fue del 0,7% en 2020, muy por debajo de su participación en las exportaciones mundiales de todos los bienes ese año (5,4%). Las exportaciones farmacéuticas siguen una tendencia descendente desde comienzos de la década pasada y su valor se redujo de un máximo de 7100 millones de dólares en 2012 a cerca de 4900 millones de dólares en 2020, lo que supone una contracción del 32%. La posición de la región en el comercio de productos farmacéuticos es, pues, persistentemente deficitaria (10).

El saldo de la balanza comercial del sector farmacéutico entre la región de América Latina y el Caribe y el resto del mundo también ilustra sobre la situación en este grupo de países americanos, que en el 2018 registraron importaciones por un valor de \$23.795 millones y exportaciones por un valor de solo \$2.312 millones (5).

En relación al comercio interregional de productos farmacéuticos, la OPS señala que, solo el 4% de las importaciones de América Latina y el Caribe de un conjunto estratégico de tecnologías sanitarias tenían como origen la propia subregión. En los años 2019-2020 la participación de fabricantes de América Latina y el

Caribe en las adquisiciones públicas internacionales realizadas por el Fondo Rotatorio para el Acceso a las Vacunas y el Fondo Rotatorio Regional para Suministros Estratégicos de Salud Pública fue de apenas el 0,63% (US\$ 8,8 millones) en el caso de las vacunas y el 2,4% (\$6,9 millones) en el caso de los medicamentos (5). Según el estudio de la CEPAL, en 2020 este comercio alcanzó aproximadamente 2.600 millones de dólares. Entre 2015 y 2020, su valor acumuló una reducción del 32%, superior a la contracción de las exportaciones farmacéuticas totales de la región en ese período (-22%). En consecuencia, la participación del mercado regional en las exportaciones farmacéuticas totales disminuyó del 62% en 2015 al 54% en 2020. Esto se explica principalmente por la creciente orientación de las exportaciones farmacéuticas de México y la República Dominicana hacia el mercado de los EE.UU. (10).

Pese a su pérdida de dinamismo en los últimos años, el mercado interregional sigue siendo el más importante para la región. El ranking de los mayores importadores y exportadores de la región se presentan en la Tabla 2.

La Tabla 2, muestra que el 72% de las exportaciones intrarregionales de productos farmacéuticos se concentra en la Alianza del Pacífico y el Mercado Común del Sur (MERCOSUR) que incluyen a los mayores exportadores farmacéuticos de la región (Brasil, México y Argentina). En el caso de las importaciones interregionales, el mayor comprador es Centroamérica, con un tercio del total. Además, algunos países fuera



de estas tres agrupaciones (Bolivia (Estado Plurinacional de), Ecuador, República Dominicana y diversos países del Caribe) realizan el 23% de las compras intrarregionales.

El mercado intrarregional sigue siendo el más importante para nueve de los diez principales exportadores de productos farmacéuticos a la región (México, Brasil, Argentina, Colombia, Costa Rica, Guatemala, El Salvador, Chile, Uruguay y República Dominicana). La excepción es la República Dominicana, que dirige sus exportaciones principalmente a los EE.UU. Excepto por ese país, México y el Brasil, el mercado regional absorbe entre el 73% y el 97% de las exportaciones farmacéuticas de los otros siete países que se encuentran entre los diez primeros exportadores a la región.

El peso de las importaciones intrarregionales en las importaciones farmacéuticas totales varía considerablemente entre las economías más grandes y las más pequeñas. Las tres mayores economías, que son además las tres mayores importadoras de productos farmacéuticos a nivel regional (Brasil, México y Argentina, en ese orden), solo realizan entre el 2% y el 6% de sus compras dentro de la región, mientras Argentina ni siquiera figura entre los diez principales importadores intrarregionales (ocupa el puesto 14, después de Nicaragua, el Paraguay y El Salvador). En suma, las economías más pequeñas y con menor capacidad productiva en la industria farmacéutica son las más dependientes del abastecimiento desde el resto de la región. Esto puede explicarse porque satisfacen gran parte de su demanda de medicamentos genéricos importándolos desde países como México, Brasil y Argentina; por el contrario, estos tres países se autoabastecen en gran medida de medicamentos genéricos e importan los medicamentos innovadores, principalmente desde países desarrollados (10).

Con anterioridad al inicio de la pandemia, la oferta de medicamentos de la industria nacional se encontraba en expansión en varios países de América Latina y el Caribe, pero la creciente importación de medicamentos innovadores y principios activos aumentó el saldo negativo de la balanza comercial de la subregión con el resto del mundo (5). Los mayores proveedores de productos farmacéuticos de la región son Europa y los EE.UU., con participaciones del 49% y el 16%, respectivamente, en 2020 (10).

La dependencia existente en América Latina y el Caribe de productos farmacéuticos, evidencia el riesgo y la vulnerabilidad de su cadena de suministro, especialmente al carecer de un mercado significativo de producción de principios activos, limitando de esta forma la producción local de productos terminados. Esta situación se exacerbó con la pandemia de la COVID-19, exponiendo a la región a una grave escasez

y a aumentos excesivos de precios de determinados productos médicos, dentro de un escenario catastrófico para América Latina y el Caribe, una de las regiones con mayor tasa de mortalidad por la COVID-19.

Los Estados Unidos, la Unión Europea y América Latina, experimentaron en diferente medida como la pandemia incrementó de manera dramática las vulnerabilidades de sus cadenas de suministro de medicamentos y redujo su capacidad para responder con rapidez al aumento de la demanda. La concentración de la capacidad de producción de los productos farmacéuticos en unos pocos países o regiones, contribuye de forma notable a la distribución desigual de éstos y expone a la cadena de suministro a riesgos de perturbaciones o interrupciones.

En cuanto a la segunda perspectiva, la que se enfoca en la dependencia y complejidad en la cadena de suministro, pone en evidencia las consecuencias arriesgadas de las restricciones comerciales por parte de los gobiernos. En marzo de 2020, varios países introdujeron restricciones a la exportación de productos médicos en respuesta al COVID-19 (39). Las medidas comerciales restrictivas temporales de suministros médicos vitales (materias primas, productos intermedios, dispositivos médicos, medicamentos), a finales de abril de 2020, representaban alrededor del 6% del total de las restricciones a la exportación. Las medidas impuestas incluyeron prohibiciones de exportación (es decir, prohibición total de exportaciones o exportaciones paralelas) y nuevos requisitos de licencia (es decir, nuevos requisitos para obtener licencias de exportación que especifican qué exportadores pueden vender productos en el extranjero, limitación de las cantidades de exportación y aumento de la complejidad y el costo de los procedimientos). Estas medidas restrictivas tuvieron como consecuencia la escasez en los mercados internacionales de productos médicos, así como el aumento de precios y reducción de la disponibilidad en los países no productores. (20) Un claro ejemplo, fueron las restricciones a la exportación puestas por el gobierno indio al inicio de la pandemia que afectaron a 26 IFAs (40).

En EE.UU., la dependencia de naciones extranjeras se ha citado como una vulnerabilidad clave para la cadena de suministro de medicamentos. Concretamente, los gobiernos extranjeros pueden aprovechar esta dependencia interrumpiendo el acceso de estos productos a la cadena de suministro estadounidense. La dependencia de proveedores extranjeros deja a EE.UU. en una situación vulnerable a las interrupciones de suministro y a la escasez, y sin la agilidad necesaria para responder a aumentos bruscos de la demanda en un corto periodo de tiempo



(33). Panorama distinto, muestra la Unión Europea; según ECIPE, el efecto de la COVID-19, comparando las importaciones y exportaciones de productos farmacéuticos entre 2019 y 2020, muestra que el flujo no ha mostrado cambios significativos, con excepción de un pico en las importaciones en marzo de 2020 y un pico aun mayor en las exportaciones en ese mismo mes (34).

En América Latina, la crisis del COVID-19 puso de manifiesto la extrema dependencia de América Latina y el Caribe de las importaciones desde fuera de la región. Según CEPAL, las restricciones a la adquisición de medicamentos, involucró a cuatro de los cinco principales proveedores de la región. Destaca entre ellos la elevada dependencia importadora respecto a los EE.UU.

Medidas como la reducción o incluso la eliminación temporal de aranceles a las importaciones de productos médicos y la flexibilización de los requisitos administrativos y regulatorios para favorecer la comercialización, ven disminuida su efectividad, si simultáneamente varios de sus principales proveedores restringen sus exportaciones (39).

La pandemia de COVID-19, demostró que la capacidad de fabricación mundial es insuficiente para satisfacer las necesidades mundiales en materia de salud, especialmente en países que dependen de las importaciones para la mayoría de sus productos, y, por tanto, más susceptibles a los desabastecimientos (41). Muchos países industrializados empezaron a manejar ideas de soberanía sanitaria y decisiones de repatriación o desarrollo de la producción de IFAs y productos farmacéuticos, que dieron lugar a enfoques nacionalistas (42). Sobre esta cuestión la OCDE señala que ningún país es autosuficiente en la producción de todos los medicamentos necesarios y sus componentes, y el comercio es una herramienta esencial para aumentar la disponibilidad a nivel internacional (20). En este contexto surgió el Foro Mundial sobre Producción Local. Se trata de una nueva iniciativa de la OMS, centrada en mejorar el acceso a medicamentos de calidad, seguros y eficaces y que presenta la diversificación geográfica y fortalecimiento de la fabricación local de medicamentos para completar las cadenas de producción existentes, como alternativa para contribuir a solucionar el problema de acceso a los medicamentos. Las ventajas del Foro, recogidas en el documento publicado el 2021, "Foro Mundial sobre Producción Local: Mejorar el acceso a los medicamentos y otras tecnologías de la salud", son: el fortalecimiento de la seguridad sanitaria, el desarrollo socioeconómico mediante la creación de empleo, el desarrollo de mercados y el impulso a la investigación y el desarrollo (41).

El *reshoring* y el *near-shoring* se muestran como opciones posibles en este escenario: el *reshoring* es el movimiento que devuelve la fabricación y la cadena productiva a su país de origen; si el destino son países cercanos, entonces el movimiento se denomina *near-shoring*. Para las grandes farmacéuticas, estas alternativas tienen la ventaja de mitigar el riesgo de la globalización, además de mejorar los plazos de servicio y reducir los inventarios provocados por la proximidad a sus principales mercados. No obstante, la cercanía geográfica no es el único factor que considerar en la diversificación y fortalecimiento de las cadenas de suministro. El contexto actual, ha propiciado la existencia de una tercera alternativa, el *friend-shoring*, que consiste en la instalación de elementos de las cadenas de suministro en países o regiones que tienen el mismo perfil político, con el fin de minimizar los riesgos políticos de un embargo, restricción comercial o intercambio de la tecnología sensible (43).

Los enfoques regionales (por ejemplo, un centro de fabricación regional, la adquisición mancomunada) para abordar la reglamentación, la financiación, el desarrollo de aptitudes, la infraestructura, la colaboración científica, la fragmentación de los mercados locales, la resiliencia de la cadena de suministro, etc., son importantes en este contexto y posibilitan la generación de economías a escala (41). La integración regional y subregional puede incentivar la producción al contribuir con el desarrollo de una demanda sostenible, incluidas las necesidades de los estados miembros con mercados pequeños (1).

El aumento de las capacidades de producción regionales puede representar una herramienta válida para la mejora del acceso a medicamentos y otras tecnologías sanitarias esenciales. La coordinación efectiva, la presencia de una base productiva y científico-tecnológica preexistente, y la existencia de un sistema regulatorio maduro, son factores fundamentales para impulsar proyectos de desarrollo y producción de una amplia gama de tecnologías sanitarias (desde equipos de protección personal, pruebas diagnósticas y ventiladores mecánicos hasta proyectos para la producción de vacunas). Por otro lado, la importancia estratégica de diversificar geográficamente las cadenas de valor mundiales y, sobre todo, la necesidad de reducir su dependencia del resto del mundo y aumentar el comercio intrarregional, abre oportunidades para el fortalecimiento de la industria de materias primas y medicamentos y otras tecnologías sanitarias, la integración económica y social, y la mejora del acceso a la salud en especial en la región de América Latina y el Caribe (5).

Para que los proyectos de producción contribuyan al acceso, incluyendo el acceso en tiempos de emergencia, es importante que cuenten con la



capacidad de responder a las necesidades de salud en forma oportuna y asequible. La sostenibilidad de los proyectos requiere que sean tecnológicamente factibles, además de viables desde las perspectivas de salud pública, económica, ambiental y social. Por ello, entre otros elementos, se destaca la importancia del diseño coherente de incentivos gubernamentales (incluida la inversión pública en investigación, desarrollo e innovación, la promoción de medicamentos multifuente genéricos y otras medidas directas de promoción científico- tecnológicas e industriales) y de marcos de propiedad intelectual, regulación sanitaria y fiscales que conduzcan a generar un entorno propicio para el aumento de la investigación, el desarrollo y la producción de materias primas y medicamentos y otras tecnologías sanitarias para dar respuesta a las prioridades nacionales y regionales de salud. El fortalecimiento de la infraestructura básica, el desarrollo de polos de innovación y el aumento de capacidades humanas calificadas también son factores fundamentales para la conformación de las condiciones que favorezcan la sostenibilidad de los proyectos (5).

5. ENTORNO EMPRESARIAL EN AMÉRICA LATINA

América es el segundo continente más grande del mundo, dividido por sus características geográficas en América del Norte, Centro y Sur; y por sus características culturales, en América Anglosajona y América Latina. Esta última está formada por países de habla hispana, portuguesa y francesa. En este trabajo al referirnos a América Latina, solo se incluye a los países de habla hispana y portuguesa. Así también, y en línea con las alternativas sobre el fortalecimiento de la producción local y la diversificación geográfica de la misma (*reshoring*, *nearshoring* y *friend-shoring*), aprovecharemos las características geográficas de la región, para esquematizar y proporcionar una visión de la situación en América Latina.

El reconocimiento sobre la importancia de la existencia de un entorno empresarial, durante el primer Foro Mundial sobre producción local, pone en evidencia la necesidad de contar con un ambiente propicio al compromiso y un apoyo por parte de los gobiernos para el desarrollo de la capacidad de fabricación diversificada geográficamente. Son múltiples los factores que se requieren para este desarrollo a nivel nacional, tales como: el acceso a los mercados, la existencia de un sistema de regulación riguroso y coherente, y la inversión (incentivos, mano de obra y financiación asequible) (41).

A continuación, se detalla la situación de estos factores en América Latina.

5.1. Acceso a mercados

5.1.1 Clasificación económica de los países de la Región

El Banco Mundial (organización multinacional especializada en finanzas y asistencia al desarrollo) clasifica las economías del mundo en cuatro grupos: países de ingreso bajo, mediano bajo, mediano alto y alto; ello, basado en el PIB de cada país (calculado mediante el método Atlas del Banco Mundial) (44).

Como se aprecia en la Tabla 3, América Latina es una región poco homogénea, en la que encontramos países de altos ingresos como Chile, Panamá y Uruguay; países de ingreso mediano bajo como Bolivia; y países de ingresos medianos altos que son la mayoría de los países de la región. No es de sorprender que Chile se encuentre como un país de altos ingresos, según el Banco Mundial, este país es uno de los que tiene mayores acuerdos comerciales en América Latina, muchos de ellos extra- regionales.

5.1.2. Facilidad para hacer negocios

El *Doing Business*, informe del Banco Mundial que analiza la regulación que fomenta la eficiencia y apoya la libertad para hacer negocios, evaluando aspectos de la regulación y la práctica empresarial. La solidez del entorno empresarial se puntúa en función de los resultados de una economía en cada una de las 10 áreas incluidas: constitución de una empresa, obtención de un permiso de construcción, obtención de una conexión eléctrica, transferencia de propiedad, acceso al crédito, protección de los inversores minoritarios, pago de impuestos, participación en el comercio internacional, cumplimiento de contratos y resolución de insolvencias. Este enfoque facilita la comparación de economías (45).

El último informe del 2020, compara la regulación empresarial entre otros, de los países de América Latina y que se indica en la Tabla 3. En América del Sur, Chile tiene la mejor ubicación (en comparación con los demás países de esta parte del continente), seguido por Colombia y Perú. En América Central, la mejor posición le corresponde a Costa Rica, seguidos por Panamá y el Salvador.

5.1.3 Tratados a nivel región

Las iniciativas de integración en América Latina no son un tema nuevo. Desde el establecimiento de la Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL), una de las cinco comisiones regionales de las Naciones Unidas, en 1948, ha existido en América Latina un discurso económico a favor de la integración regional como instrumento para ampliar los mercados y generar condiciones para el desarrollo económico (46); desarrollándose de esta forma, entre los años 50 y 80, dos enfoques simultáneos sobre la integración



latinoamericana: el primero mediante la creación de un mercado regional de manera similar al modelo europeo (zona de libre comercio, mercado común y unión económica completa, que incluye la armonización de políticas económicas monetarias, fiscales y sociales (47)); y otro, menos ambicioso, centrado en una rebaja generalizada de los aranceles, es decir la creación de una zona de libre comercio o mercado único, presentada como una etapa intermedia hacia la creación de un mercado común latinoamericano (48). La región suramericana no es un actor relevante en términos políticos, algunos proyectos de integración han conseguido eliminar barreras arancelarias, pero no son proyectos que representen a toda la región (47).

Las experiencias integradoras llevadas a cabo en la región, según explica Hugo Daniel Ramos están basadas en distintos “modelos de integración”: el estructuralista, el regionalismo abierto y el regionalismo post-liberal.

Las ideas *estructuralistas* a favor de la integración latinoamericana se articularon en relación con el proceso de industrialización endógeno (48). Este modelo se plasmó en un conjunto de diversas experiencias concretas: Mercado Común Centroamericano (MCCA), hoy el Sistema de Integración Latinoamericana (SICA); Asociación Latinoamericana de Libre Comercio (ALALC), hoy Asociación Latinoamericana de Integración (ALADI); y el Pacto Andino, hoy Comunidad Andina de Naciones (CAN).

En este punto, es importante mencionar el Parlamento Latinoamericano (PARLATINO), la institución parlamentaria más antigua de América Latina, anterior a todos los demás intentos de integración de la Región.

El PARLATINO, no tiene ninguna asociación formal con una organización de integración regional. Su constitución coincidió con la fundación ALALC, y aunque se pretendía que se convirtiera en un parlamento de esta organización, nunca se formalizó un vínculo entre ambos. Las peculiaridades de este órgano, guiado por los tratados internacionales más que por una asociación a un proyecto de integración concreto, lo hacen frágil y lo sitúan en una posición muy poco operativa para aplicar decisiones y hacer evolucionar sus actividades (49).

El segundo modelo, *el regionalismo abierto*, nacido hacia finales de los años 80 y principios de los 90 en medio de importantes transformaciones regionales y sistémicas. En este contexto, en el nivel regional se destacan las transiciones a la democracia y el giro neoliberal de los gobiernos latinoamericanos desde mediados de la década del 80; en el nivel sistémico se sitúan el fin de la “guerra fría” y la consolidación de los EE.UU. como primera potencia mundial. El modelo de regionalismo abierto nació firmemente vinculado con

la liberación comercial, las reformas neoliberales y la búsqueda de nuevas modalidades de inserción internacional por parte de los países latinoamericanos al calor de la globalización. Este modelo involucró a procesos novedosos como fue el caso del Mercado Común del Sur (MERCOSUR), y a procesos que durante años experimentaron una revitalización, en función de su redefinición en clave del regionalismo abierto, como fue el caso de CAN y el SICA (48). La iniciativa de integración neoliberal tenía como propósito promover el libre comercio, romper con las barreras nacionales-estatales, liberalizar los flujos de capitales y de mercancías avanzando hacia un nuevo orden de transnacionalización y desnacionalización. En este ambiente de entendimientos neoliberales, el gobierno de los EE.UU., llevó a cabo la iniciativa de crear un área de Libre Comercio de las Américas (ALCA), propuesta por el presidente Bill Clinton en diciembre de 1994 (50). Dicho proyecto no prosperó y en noviembre del 2005, en la cumbre de Mar del Plata en Argentina, se suspendieron las negociaciones para establecer el ALCA. Entre los motivos del fracaso de esta iniciativa, desde el punto de vista de los líderes latinoamericanos, estuvo que el ALCA respondía a un deseo de cuestionar la soberanía y su margen de maniobra (51).

El tercer modelo propuesto, *el regionalismo post-liberal*, emergió en un contexto donde ya existían procesos en marcha como el MERCOSUR. Bajo este modelo se impulsó la creación de nuevos mecanismos de integración/cooperación, entre los cuales destaca la Unión de Naciones Suramericanas (UNASUR) y la Comunidad de Estados Latinoamericanos y Caribeños (CELAC). La diferencia con el modelo anterior, sin embargo, estuvo marcada por la permanencia y/o creación de sistemas integracionistas basados en el regionalismo abierto, que siguió vigente (el caso de la Alianza del Pacífico), y por el desarrollo de procesos no asimilables a ninguna de las dos categorías, como la Alianza Bolivariana para los Pueblos de Nuestra América (ALBA), liderada por el gobierno de Venezuela (48). Los países que hoy constituyen el ALBA TCP fueron en su época contrarios a la iniciativa norteamericana del ALCA. Por contra, los países que conforman la Alianza para el Pacífico estaban a favor de esta iniciativa; por eso, frente al fracaso de la misma, firmaron Tratados de libre Comercio con EE.UU.

Tales hechos dan clara muestra de la complejidad en los procesos de integración que ocurren en la región, existiendo proyectos con idearios opuestos que confluyen con organismos como la UNASUR, y el CELAC (50).

Mención importante merece la UNASUR, organismo concebido para hacerle contrapeso a la menguante Organización de los Estados Americanos (OEA), sin la influencia de los Estados Unidos. El proceso de integración promovido por el UNASUR se ha ralentizado

Parte de la región	País	Clasificación de la economía (Banco Mundial) 2023	Ranking para hacer negocios (Banco Mundial) 2020	INTEGRACIÓN A NIVEL INTER-AMÉRICA LATINA								INTEGRACION A NIVEL INTRA-AMÉRICA LATINA				
				PARLATI NO (1964)	SELA (1975)	ALADI (1980)	ALBA TCP (2004)	Proyecto Mesoamérica (2008)	AEC (1994)	Alianza del Pacífico (2011)	CELAC (2011)	CAN (1969)	MERCOSUR (1991)	SICA (1991)	UNASUR (2011)	PRO SUR (2019)
AMÉRICA DEL SUR	Argentina	Mediano alto	126 (59,0)	✓	✓	✓	-	-	(c)	-	✓	(b)	✓	(c)	✓	✓
	Bolivia (Estado Plurinacional de)	Mediano bajo	150 (51,7)	✓	✓	✓	✓	-	(c)	-	✓	✓	(a)	(c)	✓	-
	Brasil	Mediano alto	124 (59,1)	✓	✓	✓	-	-	(c)	-	(d)	(b)	✓	(c)	✓	✓
	Chile	Ingreso alto	59 (72,6)	✓	✓	✓	-	-	(c)	✓	✓	(b)	(b)	(c)	(e)	✓
	Colombia	Mediano alto	67 (70,1)	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	(b)	(c)	(e)	✓
	Ecuador	Mediano alto	129 (57,7)	✓	✓	✓	-	-	(c)	-	✓	✓	(b)	(c)	(e)	✓
	Paraguay	Mediano alto	125 (59,1)	✓	✓	✓	-	-	-	-	✓	(b)	✓	-	(e)	✓
	Perú	Mediano alto	76 (68,7)	✓	✓	✓	-	-	(c)	✓	✓	✓	(b)	(c)	(d)	✓
	Uruguay	Ingreso alto	101 (61,5)	✓	✓	✓	-	-	(c)	-	✓	(b)	✓	(c)	(e)	-
Venezuela (República Bolivariana de)	-	188 (30,2)	✓	✓	✓	✓	-	-	✓	-	✓	-	(d)	-	✓	-
AMÉRICA DEL CENTRO	Costa Rica	Mediano alto	74 (69,2)	✓	-	-	-	✓	✓	-	✓	-	-	✓	-	-
	El Salvador	Mediano bajo	91 (65,3)	✓	✓	-	-	✓	✓	-	✓	-	-	✓	-	-
	Guatemala	Mediano alto	96 (62,6)	✓	✓	-	-	✓	✓	-	✓	-	-	✓	-	-
	Honduras	Mediano bajo	133 (56,3)	✓	✓	-	-	✓	✓	-	✓	-	-	✓	-	-
	Nicaragua	Mediano bajo	142 (54,4)	✓	✓	(a)	✓	✓	✓	-	✓	-	-	✓	-	-
	Panamá	Ingreso alto	86 (66,6)	✓	✓	✓	-	✓	✓	-	✓	-	-	✓	-	-
	Cuba	Mediano alto	-	✓	✓	✓	✓	-	✓	-	✓	-	-	-	-	-
	República Dominicana	Mediano alto	115 (60,0)	✓	✓	-	-	✓	✓	-	✓	-	-	✓	-	-
AMÉRICA DEL NORTE	México	Mediano alto	60 (72,4)	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	-	-	(c)	-	-

Leyenda:

(a) Candidato a adhesión; (b) Miembro asociado; (c): Miembro Observador; (d): Suspendido; (e): retirado
SELA: Sistema Económico Latinoamericano
ALADI: Asociación Latinoamericana de Integración
PARLATINO: Parlamento Latinoamericano y Caribeño
ALBA TCP: Alianza Bolivariana para los pueblos de nuestra América. Tratado de Comercio de los pueblos
AEC: Asociación de Estados del Caribe

CELAC: Comunidad de los Estados Latinoamericanos
CAN: Comunidad Andina de Naciones
MERCOSUR: Mercado Común del Sur
SICA: Sistema de Integración Centroamericana
UNASUR: Unión de las Naciones Suramericanas
PROSUR: Foro para el progreso e integración de América del Sur

Tabla 3. Proyectos de integración y concertación en América Latina. Elaboración: Propia



o paralizado, debido a la crisis política de la institución y la falta de actuación en la situación de Venezuela. El UNASUR casi ha desaparecido, por ello ocho países sudamericanos decidieron formar un nuevo mecanismo de integración regional, el Foro para el Progreso y Desarrollo de América del Sur (PROSUR). El PROSUR no es un organismo, solo un foro y todavía no está claro su concepto (52).

Otro punto a tener en cuenta, es que los procesos de integración regional en América Latina presentan diferentes dinámicas institucionales que garantizan la coordinación entre los estados miembros. La institucionalización de un parlamento en la estructura organizativa de un proceso de integración está siempre asociado a la intención de disminuir el déficit democrático inherente a dichos procesos. El PARLATINO, no está asociado a ningún sistema integracionista (con la constitución del CELAC, los miembros del PARLATINO, expresaron un fuerte interés en insertar su parlamento en esta nueva institución (49), sin embargo, hasta la fecha no se ha concretado); el Parlamento del MERCOSUR (PARLASUR); y el Parlamento Andino (PARLANDINO) que forma parte de la CAN y el Parlamento Centroamericano (PARLACEN), que forma parte del SICA, son muestra de ello.

En la Tabla 3, se muestran los sistemas integracionistas (cada uno con diferentes características, dimensiones y grados de concreción) y los países miembros de cada sistema (para el análisis solo se ha considerado la situación de miembro activo, no asociados, ni observadores). A efectos de este trabajo, se han dividido los sistemas integracionistas presentes en América Latina en dos: integración a nivel inter-América Latina (integración entre las sub-regiones del sur, norte y centro), e integración a nivel intra-América Latina (integración dentro de cada sub-región).

Esta segmentación responde a las disparidades que presentan una y otra subregión, en sus economías y problemas sociales, circunstancias relevantes para la realización de este análisis.

En el grupo Suramérica, Colombia (con 9), Perú (con 7) y Chile (con 6), encabezan la lista de países con mayor presencia (miembros activos) en los sistemas de integración presentes en América Latina. Los tres países forman parte de ALADI (con interés prioritario en los acuerdos bilaterales o plurilaterales en apoyo a la multilateralización para alcanzar el mercado común latinoamericano (53), y Alianza del Pacífico (que promueve el regionalismo abierto).

Ninguno de los tres países forma parte del UNASUR ni del MERCOSUR; el UNASUR como ya se mencionó, es un sistema en crisis; el MERCOSUR por su parte, en 2018, en México, en el marco de XIII Cumbre Presidencial de la Alianza del Pacífico, firmó con la Alianza del Pacífico, una Declaración conjunta, cuyo objetivo es el fortalecimiento de los vínculos comerciales, económicos

y sociales entre ambos bloques. La Alianza del Pacífico y el MERCOSUR son los procesos de integración con mayor peso relativo en términos de PIB y de población en Latinoamérica. En efecto en conjunto estos 8 países (de ambos bloques) representan el 81% de la población y 86% del PIB de la región. Además, en conjunto suman el 89% de las exportaciones y el 88% de los flujos de entrada de inversión extranjera directa de los países latinoamericanos y caribeños (54).

Solo Colombia y Perú son miembros activos de la CAN, Chile fue miembro fundador, pero se retiró en 1976; actualmente es miembro asociado (55). Es importante señalar que la CAN (a diferencia de la Alianza del Pacífico), tiene un Acuerdo Marco firmado para la creación de una zona de libre comercio entre la CAN y el MERCOSUR (56).

En el grupo Centroamérica, Panamá (con 7), El Salvador (con 6) y Costa Rica (con 5), encabezan la lista. Sólo Panamá forma parte de ALADI. Los tres son miembros activos del SICA (promueve regionalismo abierto). Los tratados que unen Centroamérica con América del Sur y México son el Tratado de Libre Comercio entre Chile y Centroamérica; Tratados de Libre Comercio entre los Estados Mexicanos y las Repúblicas de Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras y Nicaragua; Tratado de Libre Comercio entre la República de Colombia y las Repúblicas de El Salvador, Guatemala y Honduras (57). Los tres países son miembros activos del CELAC, Proyecto Mesoamérica y AEC.

Resulta relevante mencionar que el UNASUR, PROSUR, CELAC, el Proyecto Mesoamérica y el SELA, son procesos de cooperación, colaboración y complementariedad; no son procesos en si de integración regional, ni bloques de libre comercio o espacios de preferencias arancelarias (58).

5.1.4 Política

Puede afirmarse que los factores que contribuyen al fomento de la cooperación entre los países y la construcción de una comunidad política son: un mínimo de intereses comunes entre los actores que participan; un mínimo de interdependencia económica y política; la perspectiva de obtener ventajas para todos los participantes; un núcleo de países que impulsan la cooperación y que están dispuestos a pagar los costos del liderazgo (en vez de tratar de maximizar solo sus beneficios); y la existencia de protectores externos. El éxito relativo del proceso de integración europeo se explica en buena medida por estos cinco factores. Por ejemplo, el factor más importante de la integración en Europa, fue el objetivo común de superar el desastre de la Segunda Guerra Mundial y que tal desastre no volviera a repetirse (59).

La ausencia de estos factores en América Latina explica los resultados fallidos de los intentos de



integración a nivel regional emprendidos desde la segunda mitad del siglo XX. Entender la razón de dicha ausencia, requiere hacer mención, de una manera sucinta, a la historia latinoamericana.

La llegada de los españoles al continente americano, supuso un punto de inflexión en la historia de este territorio. Durante un período de aproximadamente 300 años, la organización política, social y económica de América central y del sur se dirigió desde España, y se adaptó a los esquemas del Imperio Español.

Durante el siglo XIX, y coincidiendo con la decadencia de España como potencia mundial y la debilidad del Estado español, incurso en las guerras napoleónicas y en el proceso de cambio del modelo absolutista a un modelo de Estado netamente liberal, en los territorios españoles del continente americano surgieron los movimientos independentistas liderados por la élite criolla formada en Europa y que cristalizaron en el surgimiento de nuevas naciones dotadas de independencia política en la Región, nuevas Repúblicas, en las que la élite latinoamericana asumió el poder.

El pensamiento bolivariano marcó el inicio de esta nueva etapa, fomentando la unión de estas nuevas repúblicas y la creación de unidades supranacionales descartando la separación; sin embargo, este planteamiento no prosperó en los nuevos territorios (60), al contrario, el proceso de independencia quedó marcado por el triunfo de las ideas proclives a la distinción y la separación, que, se vieron reflejados en el surgimiento de la nueva síntesis política y social (61). Arciniegas, en su trabajo describe esta etapa como el inicio del pensamiento libre en la Región, señalando que, éste es la raíz de la separación; esta afirmación es aún válida para el momento actual (62). El pensamiento latinoamericano fue evolucionado en este nuevo contexto político. Castro señala que como resultado de los eventos posteriores a la independencia surgen nuevas posturas en el pensamiento y los latinoamericanos se arriesgan a construir su propia manera de pensar (61).

Peter Birle sostiene que una de las causas de la falta de integración en la región es la dependencia extranjera, señalando que, desde los tiempos de la monarquía hispánica, las orientaciones culturales, políticas y económicas se inclinaron más hacia actores ubicados fuera de la Región (primero Europa y más tarde EE.UU. - el primer país en independizarse de la invasión británica y en construir una República (federativa) en el continente americano) que hacia los vecinos. Las estrategias de desarrollo y los modelos económicos predominantes reforzaron esas tendencias y, como consecuencia, los países latinoamericanos siguen siendo - a pesar de la retórica de unidad-vecinos distantes y que se conocen poco entre sí (59). Como señalan Comini y Frenkel, América Latina ha sido

históricamente un receptor, más que un hacedor de reglas (63).

Garcé expone que las nuevas repúblicas latinoamericanas, después de las guerras de independencia, adoptaron el modelo presidencialista norteamericano adaptándolo al contexto regional y local; así, también indica que cada proceso nacional fue diferente y que ninguna "copia" fue idéntica a la otra, apuntando en líneas generales, que hacia mediados del siglo XIX, y después de experimentar distintas fórmulas institucionales orientadas a minimizar el poder de los presidentes, las versiones latinoamericanas del presidencialismo terminaron incrementándolo (64).

A pesar de la existencia de instituciones de integración (ver Tabla 3), hasta hoy no hay una verdadera coordinación de políticas. Los proyectos de integración de la Región en opinión de Birle, pueden ser considerados como "museos vivientes", señalando que "si uno de ellos no funciona, en vez de analizar seriamente las causas de sus problemas o su fracaso y emprender las reformas necesarias, simplemente se opta por dejar que se estanque y se crea uno nuevo, con objetivos parecidos (y a veces hasta más exigentes)"; y puntualiza, "no sorprende que así no se logren progresos consistentes" (59).

Dentro de las iniciativas de integración, las del MERCOSUR y Alianza del Pacífico, se muestran como un camino hacia un mercado común (no un gobierno supranacional común), sin embargo, aún existe un largo camino por recorrer.

5.1.5. Mercado

La existencia de un mercado sin incentivos ni capacidad productiva, supone un obstáculo a la inversión.

En este sentido, el Banco Interamericano de Desarrollo, enumera las diferentes herramientas para la internacionalización de una empresa: exportaciones, inversión extranjera directa y el otorgamiento de licencias. En consonancia, señala que los motivos que inducen a una empresa a decidir llevar parte de sus actividades productivas a un tercer país, son: i) la percepción de que en el país extranjero existen *ventajas de localización* aprovechables (debe tener algún factor que atraiga el interés de los inversores); y ii) los costos de incorporación y organización de una nueva unidad productiva sean menores a los costos de concesión de licencias de producción (este mecanismo usa la capacidad instalada del país). Además, a la hora de tomar esta importante decisión, las empresas tienen también en cuenta los costos de transporte y los marcos regulatorios del país (65). En definitiva, la posición estratégica, las políticas de inversión y comercio, y la regulación sobre el producto, en un país son fundamentales para el ingreso de una nueva unidad productiva.

La CEPAL añade a estas consideraciones que la

Tabla 4. Mercado farmacéutico de Latinoamérica. Elaboración: Propia

Sub-región	País	Población (número de habitantes) (Banco Mundial 2021)	PIB en millones de dólares (Banco Mundial 2021)	PIB per cápita en millones de dólares (Banco Mundial 2021)	Gasto en salud (2018)			Contribución económica directa de la Industria farmacéutica (2014)			Importación de productos farmacéuticos envasados (2021)		Exportación de productos farmacéuticos envasados (2021)		Autoridad Reguladora Nacional de Referencia por las OPS/OMS
					% Gasto privado respecto al PIB	% Gasto público respecto al PIB	% gasto que corresponde a gasto del bolsillo	Valor agregado de la industria farmacéutica (millones de dólares)	% PIB manufacturero	% PIB total	Importaciones en miles/millones de dólares	Principales países	Exportaciones en miles/millones de dólares	Principales países	
América del Sur	Argentina	45,808,747	487,227.34	10,636.1	3,7	5,9	28	2756	3,3	0,5	1,16 MM	Estados Unidos Alemania Suiza Francia Irlanda	571 M	Uruguay Brasil China Ecuador Paraguay	✓
	Bolivia (Estado Plurinacional de)	12,079,472	40,408.21	3,345.2	1,8	4,5	23	32	1	0,1	172 M	India Chile Argentina China Rusia	922 K	Perú Paraguay Bélgica Ecuador Venezuela	-
	Brasil	214,326,223	1,608,981.46	7,507.2	5,5	4	28	10800	4,3	0,4	3,71 MM	Estados Unidos Alemania India Suiza Dinamarca	884 M	Estados Unidos Argentina México Polonia Colombia	✓
	Chile	19,493,184	317,058.51	16,265.1	4,5	4,6	33	943	3,2	0,4	1,15 MM	Alemania India Estados Unidos Reino Unido Suiza	180 M	Ecuador Bolivia Paraguay Perú Colombia	✓
	Colombia	51,516,562	314,464.14	6,104.1	2,2	5,5	15	1434	3,1	0,4	1,65 MM	Estados Unidos Alemania Suiza México Francia	374 M	Ecuador Perú Panamá Costa Rica Chile	✓
	Ecuador	17,797,737	106,165.87	5,965.1	3,9	4,2	40	220	1,6	0,2	619 M	Colombia Alemania México Estados Unidos India	28,2 M	Panamá Chile Colombia Perú Bolivia	-
	Paraguay	6,703,799	39,495.43	5,891.5	3,7	2,9	45	174	2,3	0,4	167 M	Argentina Chile Brasil India Alemania	55,2 M	Bolivia Ecuador Perú Brasil Panamá	-
	Perú	33,715,471	223,249.50	6,621.6	2	3,3	29	389	1,4	0,2	549 M	India Alemania Estados Unidos Colombia México	65,4 M	Ecuador Bolivia Chile Colombia Brasil	-
	Uruguay	3,426,260	59,319.48	17,313.2	2,5	6,7	17	244	3,8	0,4	317 M	Argentina Suiza Italia Alemania Reino Unido	84,9M	Brasil Paraguay Argentina Sudáfrica Ecuador	-
	Venezuela (República Bolivariana de)	28,199,867	482,359.32 (2014)	15,975.7 (2014)	1,9	1,7	38	292	-	0,1	155 M	India China Colombia	762 K	-	-

Sub-región	País	Población (número de habitantes) (Banco Mundial 2021)	PIB en millones de dólares (Banco Mundial 2021)	PIB per cápita en millones de dólares (Banco Mundial 2021)	Gasto en salud (2018)			Contribución económica directa de la Industria farmacéutica (2014)			Importación de productos farmacéuticos envasados (2021)		Exportación de productos farmacéuticos envasados (2021)		Autoridad Reguladora Nacional de Referencia por las OPS/OMS
					% Gasto privado respecto al PIB	% Gasto público respecto al PIB	% gasto que corresponde a gasto del bolsillo	Valor agregado de la industria farmacéutica (millones de dólares)	% PIB manufacturero	% PIB total	Importaciones en miles/millones de dólares	Principales países	Exportaciones en miles/millones de dólares	Principales países	
												Republica Dominicana Guatemala			
América del Centro	Costa Rica	5,153,957	64,282.44	12,472.4	2,1	5,5	22	150	2,4	0,3	382 M	México India Guatemala Estados Unidos Colombia	109 M	Panamá Nicaragua Guatemala Honduras Ecuador	-
	El Salvador	6,314,167	28,736.94	4,551.2	2,6	4,5	29	92	2,5	0,4	261 M	Guatemala México India Estados Unidos Colombia	205 M	Guatemala Honduras Nicaragua Republica Dominicana Estados Unidos	-
	Guatemala	17,109,746	85,985.75	5,025.5	3,7	2,1	58	127	1,6	0,2	313 M	Panamá India El Salvador México España	574 M	Honduras Nicaragua El Salvador Panamá Costa Rica	-
	Honduras	10,278,345	28,488.67	2,771.7	4,2	2,8	51	31	0,8	0,1	313M	Guatemala India El Salvador México Estados Unidos	10,9 M	Nicaragua Guatemala El Salvador Panamá Costa Rica	-
	Nicaragua	6,850,540	14,013.02	2,045.5	3,4	5,1	33	10	0,6	0,1	322 M	Guatemala India El Salvador México Francia	6,87 M	República Dominicana Guatemala Costa Rica El Salvador Honduras	-
	Panamá	4,351,267	63,605.10	14,617.6	2,6	4,6	29	92	2,8	0,2	790 M	-	278M	-	-
	Cuba	11,256,372	107,352.00	9,499.6 (2020)	1,2	9,9	11	1090	9	1,4	31,6 M	Canadá China India Costa Rica México	4,58 M	Panamá Turquía Bielorrusia Republica Dominicana Ecuador	✓
	República Dominicana	11,117,873	94,243.45	8,476.8	3,2	2,5	45	352	3,6	0,5	619 M	India El Salvador México Argentina Estados Unidos	28,2 M	Honduras Venezuela Guatemala Ecuador Panamá	-
	América del Norte	México	126,705,138	1,272,839.33	10,045.7	2,7	2,7	42	3457	1,7	0,3	3,06 MM	Estados Unidos Alemania Suiza Irlanda Francia	1,16 MM	Estados Unidos Panamá Colombia Brasil Ecuador

Leyenda: (M) millones de dólares; (MM) miles de millones de dólares; (K) miles de dólares; (OPS) Organización Panamericana de la Salud; (OMS) Organización Mundial de la Salud.



transformación de la estructura productiva es el resultado de decisiones políticas; y afirma que la dimensión institucional y de economía política en evolución conjunta con la estructura productiva define el estilo de desarrollo, concluyendo que los países que más comercian entre sí son los más diversificados, frente a los altamente especializados en pocos bienes (especialmente bienes primarios) (66).

Considerando las tendencias actuales en torno al medicamento (detallado en el punto 4), su exacerbación por la pandemia, y las iniciativas hacia la producción local, las probabilidades de un aumento de la inversión desde fuera de la Región se ven reducidas. Por ello, importa mirar el entorno dentro de la Región como una alternativa de solución a la problemática de no disponibilidad de medicamentos. El trabajo de la CEPAL, realizado a instancias de la CELAC, y titulado “Lineamientos y propuestas para un plan de autosuficiencia sanitaria para América Latina y el Caribe” publicado el 2021 y la Plataforma Regional para el Avance en la producción de vacunas y otras tecnologías sanitarias para la COVID-19 en las Américas, lanzado el 2023, son ejemplos de iniciativas que se han tomado desde la Región para hacer frente a esta problemática.

El objetivo de este trabajo es aportar un enfoque directo sobre América Latina y aportar datos que completen los trabajos anteriores sobre la cuestión.

En término de población, América es el tercer continente más poblado de la tierra, y América Latina ocupa el segundo lugar como la parte del continente con mayor población. Brasil, México y Colombia son los países con la mayor cantidad de habitantes de la Región, representado en forma conjunta el 62,1% de la población latinoamericana.

Los datos sobre el mercado en los países de la Región, se reflejan en la Tabla 4. En relación a los productos y servicios generados (PIB) por los países latinoamericanos, encontramos, de acuerdo con los datos del Banco Mundial (67), que los 5 países de la Región con los valores más altos del PIB son: Brasil, México, Argentina, Chile y Colombia (por ese orden); todos ellos ubicados en América del Sur, a excepción de México. Los países de América Central; República Dominicana, Guatemala, Costa Rica y Panamá, ocupan las posiciones ocho, nueve, diez y once respectivamente, de toda la Región. En este trabajo no se han considerado los datos de Venezuela y Cuba, ya que la situación política que atraviesan estos países hace que los datos sujetos a comparación no están actualizado al mismo período de los demás países o no son accesibles.

En América del Sur, Chile y Colombia ocupan la primera y segunda posición en el nivel sub-región como países que ofrecen facilidades para hacer negocios, además, ambos territorios forman parte de varios

proyectos de integración en la Región (6 y 9 respectivamente, para ser más específicos). Ambos son miembros de la Alianza del Pacífico.

Brasil y Argentina ocupan la posición quinta y séptima en la escala para hacer negocios de la subregión; ambos países son miembros del MERCOSUR. Por su parte, México en el nivel Región ocupa la segunda posición de la escala de facilidad de hacer negocios, detrás de Chile; y es miembro de la Alianza del Pacífico.

En América Central, los países que lideran este escalafón son Costa Rica, Panamá y El Salvador. Todos ellos forman parte del SICA, mecanismo de integración que favorece principalmente el comercio entre los países centroamericanos, y favorece los tratados a nivel Centroamérica (sin Cuba) con otras regiones, tales como la UE, EE.UU., China, México y Colombia (57).

En la actualidad, entre el SICA y el MERCOSUR o Alianza del Pacífico no existen acuerdos firmados para facilitar el Comercio; los acuerdos suscritos con las otras subregiones del continente son a nivel país, como los de México y Colombia.

Los cinco países que lideran el PIB en la región, también son los cinco países que cuenta con una ARN de Referencia (ARNr) como se muestra en el Tabla 4. En América Central, el único país que cuenta con una ARNr es Cuba, no obstante, por las razones indicadas anteriormente, no se han considerado este país ni esta ARNr en este trabajo.

La OPS señala que para lograr una salud universal (acceso a la salud con cobertura sanitaria universal), son claves los aspectos relativos a la financiación de los sistemas de salud; puntualizando expresamente que el compromiso político de avanzar hacia la salud universal debe ir acompañado de un compromiso fiscal consecuente (68).

Dado a que el desarrollo económico y las actividades reguladoras son necesarias para mejorar la disponibilidad de medicamentos en un país, los cinco países que lideran el PIB serán el punto de partida del análisis de la región.

Las características del sector de la salud son determinantes para comprender la necesidad de la población latinoamericana de contar, como lo ha denominado el CEPAL, con una *autosuficiencia sanitaria*.

1 Gasto en salud

Éste, en términos generales, se puede dividir entre el gasto público y privado. El primero corresponde a los gastos financiados mediante fuentes públicas y obligatorias de recursos, lo que quiere decir que a los presupuestos del Gobierno se suman los gastos de salud de organismos paraestatales o las donaciones externas que reciben estas agencias y los pagos de seguros de salud obligatorios (68); y el segundo se refiere al gasto en salud proveniente de



agentes no públicos, y suele dividirse entre gasto del bolsillo en salud, los esquemas de pago voluntario, y las fuentes externas. (69) El gasto de salud en la región se muestra en la Tabla 4, en términos colectivos, el porcentaje absoluto como suma del público y el privado es de 7,38% y solo el porcentaje corresponde a gasto público es de 4,37%, con diferencia entre los países.

La OPS considera que un gasto público destinado a la salud de al menos el 6% del PIB es una referencia útil para la mayoría de los casos y es una condición necesaria, aunque no suficiente, para reducir las inequidades e incrementar la protección financiera (la actualización de este valor al porcentaje del 6%, se estableció en la Agenda de Salud Sostenible para las Américas 2018-2030, que es la respuesta a los compromisos del sector salud a los compromisos asumidos por los estados miembros de la OPS a la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible) (70).

Si bien es cierto que en conjunto la Región esta por debajo de dicho umbral; a nivel estatal, el panorama es distinto y las diferencias entre países son significativas. Como se puede observar en la Tabla 4, Cuba y Uruguay sobrepasan el valor establecido por la OPS. Argentina, Colombia, Costa Rica y Nicaragua, presentan valores por encima del 5%, y en los países restantes de la Región este porcentaje cae por debajo del 4%. Los valores considerados para este análisis son previos a la pandemia, así que la probabilidad que esta brecha se haya incrementado es alta.

Hasta aquí podemos indicar que en esta parte del mundo los problemas de financiación y, por ende, las dificultades para alcanzar una salud universal, son altas. Este déficit de gasto sanitario público, genera la existencia y el incremento del gasto del bolsillo por parte de la población (este gasto es el pago directo en el momento de utilizar los servicios que realizan los hogares por atención de salud (68). Esto se pone de manifiesto en el análisis de los datos que figuran en la Tabla 4: los cinco países con menor porcentaje de PIB asignado a salud son los 5 países con mayor porcentaje de gastos de bolsillo en la región (Guatemala, República Dominicana, México, Honduras y Paraguay).

En base a los datos de la CEPAL, este gasto de bolsillo en esta parte del continente americano, alcanza 32,58%, mientras que en Europa este gasto representa en promedio el 17,1% del gasto total de salud. Los valores de la Región están muy por encima del 15- 20% que se suele citar como umbral de referencia para asegurar un nivel deseado de protección financiera a la población (68). En la Región solo Colombia, Cuba y Uruguay se ubican por debajo del umbral del 20%.

La salud universal en la Región, en base a estos datos, manifiesta que la salud más que un derecho, se convierte en un privilegio en muchos países de América Latina. Esta situación de vulnerabilidad afecta principalmente a la población en situación de pobreza y pobreza extrema (32,3% y 12,9% de la población latinoamericana respectivamente, al 2021 (71)), en la cual los gastos de bolsillo pueden representar un gasto catastrófico en el presupuesto de los hogares. Dentro de este presupuesto, el gasto de bolsillo en medicamentos e insumos representa el mayor porcentaje del pago directo realizado por los usuarios de servicios de salud. (72) Como ya hemos mencionado, un componente importante de la salud universal es el acceso a tecnologías de salud, entre ellas los medicamentos. Su disponibilidad es importante para atender la salud de la población y mejorar la cobertura sanitaria y por tanto el acceso. Por ello, es importante, y se convierte en el objeto de este trabajo, conocer cuál es la situación de disponibilidad de medicamentos en la Región, en términos de capacidad productiva y comercio.

2 Capacidad productiva y comercio

El PIB per cápita, permite comparar el nivel de productividad entre países. A nivel Región, los diez países que tienen los valores más altos son: Uruguay, seguidos por Chile, Panamá, Costa Rica, Argentina, México, República Dominicana, Brasil, Perú y Colombia.

La contribución económica directa al PIB por la industria farmacéutica se muestra en la Tabla 4. La industria farmacéutica, representa en términos de PIB, una media de 1,2% en la Región. Los países 5 países con los porcentajes de contribución más altos de la región son: Argentina, República Dominicana, Brasil, Chile y Colombia. México ocupa el décimo lugar. También son estos mismos países (a excepción de República Dominicana) los que más valor agregado aportan al sector.

La balanza comercial del país es otro de los indicadores que hay que considerar al referirnos a la capacidad productiva y comercio de la región. Los datos de importación y exportación obtenidas del Observatorio de Complejidad Económica (73), se reflejan en la Tabla 4.

Los datos de la balanza comercial a 2021 confirman lo descrito en el punto 4.2, mostrando la tendencia principalmente importadora de Latinoamérica. Las exportaciones de la Región, principalmente se dirigen a países dentro de la misma región y a EE.UU., como se puede observar en la Tabla 4.

Los datos ponen de manifiesto la relevancia del comercio dentro de la región. La CEPAL señala que



el 72% de las exportaciones en la América Latina de productos farmacéuticos se concentra en la Alianza del Pacífico y el MERCOSUR, proyectos de integración que incluyen a los mayores exportadores farmacéuticos de la Región (Brasil, México y Argentina).

La capacidad productiva de productos farmacéuticos de los cinco países en términos en instalaciones de producción de IFAs y laboratorios de producción farmacéutica instaladas en el país, se muestran en la Tabla 5.

En relación a los IFAs, y pese al poco porcentaje que representa la región en relación a su producción, es de importancia destacar las regiones claves y nichos de desarrollo de este subsector farmacéutico. Los principales fabricantes de IFAs en la Región son Brasil (74), México (75) y Argentina (76). La producción esta principalmente orientada a IFAs de origen químico, aunque también existe producción de biológicos. Por su parte Chile, en el 2020, autorizó a Knop Laboratorios, para la producción de IFAs, convirtiéndose de esta forma en la primera planta industrial productora de IFA en este país (77).

Los laboratorios de producción farmacéutica representan un mayor número que el de los IFAs (ver Tabla 5); México (75), Argentina (78) y Brasil (74) son los países con mayor número de laboratorios instalados en sus territorios. La mayoría de ellos están dedicados a la producción de genéricos.

En México la industria farmacéutica está altamente concentrada en establecimientos medianos y grandes. (75) En Brasil, la producción local representa el 43,8% del mercado (74) y en Argentina (79) el 71,6% de las ventas.

Los laboratorios de origen nacional tienen una participación destacada en los países con mayor capacidad productiva en la industria farmacéutica. En la Argentina y el Brasil, por ejemplo, los laboratorios nacionales tienen una presencia importante entre las veinte empresas con mayor facturación. En la Argentina, 12 de los 20 mayores laboratorios por ventas son de origen nacional y concentran cerca del 72% de las ventas de ese grupo. En el Brasil, 10 de los 20 mayores laboratorios según facturación son brasileños y concentran el 58% de las ventas. En México se observa una situación similar, aunque con mayor peso de los laboratorios extranjeros entre los diez mayores (10).

Resulta relevante resaltar en, este punto, que parte de la producción nacional de Argentina y Brasil corresponde a la producción pública de laboratorios públicos u oficiales de inversión público-privada o público-público. El número de estos laboratorios se muestran en la Tabla 5. El objetivo de este tipo de establecimientos es cubrir las necesidades del primer nivel de atención del país y su existencia está

ligada a promover las actividades de I&D y ser suministradores de productos terminados estratégicos desde la perspectiva sanitaria, con una reducción de costes importante, con el fin de limitar la importación de productos farmacéuticos del exterior. Por ejemplo, en Argentina, del total de laboratorios públicos, 20 cuentan con capacidad de producción a escala industrial, adicionalmente, 11 cuentan con plantas productivas habilitadas por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), permitiendo de esta forma la comercialización de su producción. (78) Por su parte en Brasil, este tipo de producción, representa el 2.6% de total de ofertas de medicamentos en este país (74). Del total de Laboratorios Farmacéuticos Oficiales de Brasil, mostrados en la Tabla 5, el 66,67% poseen al menos un certificado de Buenas Prácticas de Fabricación vigente que ampara sus actividades productivas, el 5,55% tienen líneas en proceso de obtención del certificado y el 27,78% no poseen certificado (80).

3 Acceso a la información del mercado

El Foro Mundial sobre Producción Local, resalta la importancia del acceso a información completa sobre mercados. La falta de esta información se produce especialmente en algunos países y regiones de ingresos bajos y medianos.

La falta de un conjunto completo y transparente de datos sobre mercados tiene múltiples consecuencias negativas para los productores locales; es muy difícil que puedan aprovechar las oportunidades del mercado local si no disponen de datos completos y fiables. Los inversores y los asociados potenciales respecto de productos y tecnologías pueden renunciar a sus proyectos ante la imposibilidad de evaluar las necesidades regionales y nacionales de los productos de salud y, por lo tanto, sopesar las posibilidades que existen de crecimiento del mercado (41).

Los cinco países sujetos a análisis en este trabajo contaban con estudios de mercado de algún tipo disponibles publicados entre el 2018 y 2022, tal como se muestra en la Tabla 5. Sin embargo, a lo mencionado por el Foro, debemos añadir la necesidad de la uniformidad en los datos o el uso de criterios o indicadores similares al momento del informe. En el transcurso de esta revisión, se observó que, si bien es cierto existe información, ésta es muy difícil de usar en un análisis comparativo, ya que los criterios son muy variados de país a país.

4 Asociaciones corporativas.

El alto nivel de participación en asociaciones corporativas muestra la importancia de las



actividades colectivas para defender los intereses del sector.

A nivel Región, podemos mencionar dos importantes asociaciones corporativas: La Federación Latinoamericana de la Industria Farmacéutica (FIFARMA), integrada por once gremios nacionales de América Latina y el Caribe y quince empresas mundiales; y la Asociación Latinoamericana de Industrias Farmacéuticas (ALIFAR), que agrupa a más de cuatrocientas empresas de la industria farmacéutica de capital nacional de los países de América Latina y el Caribe (10).

Las asociaciones corporativas en el nivel nacional se muestran en la Tabla 5. Argentina, México y Brasil, presentan el mayor número de gremios relacionados a la producción de medicamentos.

5.2. Regulación

Como mencionamos en la introducción de este trabajo, la protección de la salud es un derecho, aceptado por todos los países de la Organización de las Naciones Unidas, y como tal debe garantizarse su cumplimiento por parte de los gobiernos. Por eso los países de la Región han establecido en sus constituciones disposiciones sobre este derecho, comprometiéndose de este modo, a proporcionar un acceso universal a la salud y una cobertura universal de salud (salud universal). En la Tabla 6, se refleja la base legal, en sus constituciones, del derecho a la protección a la salud, de los cinco países con el valor más alto de PIB en la región. Esta base legal es el punto de partida del camino para la salud universal, sin embargo, si este punto de partida no esta acompañada de una rectoría y la gobernanza adecuadas de las autoridades de salud, el avance hacia la salud universal seguirá siendo inadecuada.

Mejorar el acceso a los productos sanitarios es un reto multidimensional que requiere políticas y estrategias nacionales de carácter integral. Dichas políticas y estrategias deben armonizar las necesidades de salud pública con los objetivos de desarrollo económico y social y promover la colaboración con otros sectores, asociados y partes interesadas; también deben ajustarse a los marcos legislativo y reglamentario y cubrir todo el ciclo de vida de los productos, desde la investigación y el desarrollo hasta el aseguramiento de la calidad, la gestión de la cadena de suministro y la utilización (81).

Los regímenes sectoriales involucrados o relacionados con la disponibilidad de medicamentos son tres: Salud, Ciencia y Tecnología y Producción. La falta de coordinación de estos actores deriva en la falta de coordinación de las estrategias nacionales, con regímenes de promoción y marcos regulatorios desarticulados (10).

A pesar de que en la mayoría de los países latinoamericanos no existe una coordinación estratégica entre estos actores, hay excepciones, como el caso de Argentina y Brasil.

El Ministerio de Salud de la Nación de Argentina, a través de la Agencia Nacional de Laboratorios Públicos (ANLAP) y el Ministerio de Ciencia, Tecnología e innovación, representada por la Agencia Nacional de Promoción de la Investigación, el Desarrollo Tecnológico y la Innovación (Agencia I+D+i). Un ejemplo de coordinación entre estos dos sectores, es la convocatoria de los “Proyectos estratégicos en Producción Pública de medicamentos” de la Agencia I+D+i (cuyo objetivo es la promoción de la producción de medicamentos y otras tecnologías estratégicas que permitan cubrir necesidades estratégicas del país), esta Agencia, otorgó financiación al Instituto Biológico “Dr. Tomás Perón” (laboratorio miembro de la ANLAP) y a la Dirección de Prevención de VIH, ITS, y hepatitis virales del Ministerio de Salud de la provincia de Buenos Aires, con el objetivo de desarrollar dos medicamentos antirretrovirales en presentación pediátrica para el tratamiento crónico de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (82).

En Brasil, la coordinación está directamente vinculada desde la Presidencia de la República, a través del Consejo Nacional de Desarrollo Industrial (CNDI); formado por el Ministerio de Desarrollo, Industria, Comercio y Servicios, Casa Civil, Secretaría General de la Presidencia, Ciencia, Tecnología e innovación, Hacienda, Relaciones Exteriores, Planificación y Presupuesto, Integración y Desarrollo Regional, Trabajo y Empleo, Salud, entre otras; su responsabilidad es debatir y elaborar la política industrial de Brasil, y que entre sus misiones y grupos de trabajo se encuentra el Complejo de Salud resiliente para la prevención y tratamiento de enfermedades, cuyos fines son aumentar la autonomía en tecnologías críticas para la producción nacional de vacunas, medicamentos y equipos médicos; desarrollar productos para la prevención y tratamiento de enfermedades; desarrollar tecnologías de la información y comunicación para el sector de la salud. (83) Y ello a través de programas tales como los Programas de Asociaciones para el Desarrollo Productivo, Programa de Desarrollo e Innovación local, Programa de Incentivo a la Producción Nacional de Tecnologías en Salud dirigido a poblaciones y enfermedades desatendidas, Programa para ampliación y modernización de la infraestructura del complejo económico - industrial de la salud, Programa de preparación de vacunas, suero y hemoderivados, y el programa de modernización e innova

Junto a la coordinación entre sectores del gobierno sobre las políticas de mejora del acceso a medicamentos, importante la presencia de un sistema



País	Producción de IFAs	Plantas de producción instaladas en el país	Producción pública	Informes emitidos por parte del gobierno	Asociación de laboratorios
Argentina	✓ (11 laboratorios)	229	✓ (51 laboratorios)	Informe de Cadena de Valor. Ficha Sectorial Año 7 N°60 Febrero 2022. Ministerio de Economía Argentina.	Cámara Industrial de Laboratorios Farmacéuticos Argentinos (CILFA)
					Cámara Argentina de Especialidades Medicinales (CAEMe)
				Informes Técnicos Vol.7, N° 49. Industria manufacturera Vol.7, N° 7 Industria farmacéutica en la Argentina. Cuarto trimestre de 2022. Instituto Nacional de Estadística	Cámara Empresaria de Laboratorios Farmacéuticos (COOPERALA)
					Cámara Argentina de Productores de Medicamentos Genéricos y de Uso Hospitalario (CAPGEN)
				Documento N° 29: Ingredientes farmacéuticos activos	Cámara Argentina de Medicamentos de Venta Libre (CAPEMVel)
	Oportunidades para su desarrollo, producción y exportación. Julio de 2022. Ministerio de Desarrollo productivo. Argentina	Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI)			
Brasil	✓ (49 laboratorios)	175	✓ (18 laboratorios)	Anuário. Estatístico do Mercado Farmacêutico 2022 (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED)	Grupo Farma Brasil
					Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Nacionais (Alanac)
				O Setor Farmacêutico No Brasil sob as lentes da conta-satélite de saúde. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. Ministério da Economia. 2020.	Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos (SINDUSFARMA)
					Associação Dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais Do Brasil (ALFOB)
				Laboratórios Farmacêuticos Oficiais Do Brasil. Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil Conselho Federal de Farmacia. 2019	Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (INTERFARMA)
	Associação Brasileira da Indústria de insumos Farmacêuticos (ABIQUIFI)				
	Associação Brasileira das Indústrias de Medicamentos Genéricos (ProGenéricos)				
Chile	✓ (1 laboratorio)	27	NO (*)	Estudio de mercado. El mercado de los medicamentos en Chile 2022 (ICEX)	Asociación Industrial de Laboratorios Farmacéuticos Chilenos (ASILFA)
					Cámara de Innovación farmacéutica (CIF)
				Estudio de mercado sobre Medicamentos (EM03-2018). Enero 2020. Fiscalía Nacional Económica	Cámara Nacional de Laboratorios (CANALAB)



País	Producción de IFAs	Plantas de Producción instaladas en el país	Producción pública	Informes emitidos por parte del gobierno	Asociación de laboratorios
Colombia	No se produce	96	NO (*)	Estudios de Mercado, Sector Farmacéutico en Colombia. Delegatura para la protección de la Competencia. Industria y Comercio. Diciembre 2020	Asociación de Industrias Farmacéuticas Colombianas (ASINFAR)
					Cámara de la Industria Farmacéutica de la Asociación Nacional de Empresarios de Colombia (ANDI)
				Capacidad de producción de medicamentos en Colombia. Una revisión a las certificaciones de Buenas prácticas de Manufactura y el número de medicamentos fabricados en el país. INVIMA. Ministerio de Salud. 2018.	Asociación de laboratorios farmacéuticos de Investigación y Desarrollo (AFIDRO)
				Estudio de mercado de principios activos y excipientes. Colombia productiva. Ministerio de Comercio, Industria y Turismo. 2021	
				Cifras Sector salud. Mercado Farmacéutico. Cámara de la Industria Farmacéutica (ANDI). 2020.	
México	✓ 28	837	NO (*)	Data México. Fabricación de productos farmacéuticos. Secretaría de Economía. Permanentemente actualizada.	Cámara Nacional de Industria Farmacéutica (CANIFARMA)
					Asociación Mexicana de Industrias de Investigación Farmacéutica, A.C. (AMIIF)
				Conociendo la industria farmacéutica. Colección de estudios sectoriales y regionales. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). 2022	Asociación Mexicana de Laboratorios Farmacéuticos, A.C. (AMELAF)
					Asociación Mexicana de Genéricos (AMEGI)
		Asociación Nacional de Fabricantes de Medicamentos (ANAFAM)			
		Asociación de Fabricantes de Medicamentos de Libre Acceso (AFAMELA)			

(*) No se ha encontrado información relacionada a la producción pública en ese país.

Tabla 5. Programas e incentivos relacionados a I&D y producción. Elaboración: Propia



de regulación sólido del medicamento. El Foro señala que “un sistema de reglamentación riguroso es un componente importante del ecosistema empresarial de producción local.” (41) Las entidades reguladoras de productos médicos tienen un papel esencial y son actores fundamentales en los sistemas de salud. Sus actuaciones afectan no solo el sistema de salud, sino también la economía y desarrollo de la industria de la salud, en tanto que sus decisiones tienen efectos transversales en la cadena de suministro del medicamento. (10) La falta de capacidad en el ámbito de la reglamentación dificulta los esfuerzos para garantizar la calidad, eficacia y seguridad de los productos sanitarios (81).

En 2019, la OMS estimó que el 74% de las autoridades reguladoras de los 194 estados miembros no contaban con un sistema de reglamentación estable y con un buen funcionamiento que correspondiera a un nivel de madurez III o IV (84) (según el sistema de evaluación de ARN de medicamentos de la OPS) (85).

El marco regulatorio relacionado al medicamento de los cinco países con mayores valores de PIB de la región se refleja en la Tabla 6.

A nivel Región, de los 19 países que componen América Latina, sólo seis cuentan con ARNr. En la Tabla 6, se reflejan las ARNr de Argentina, Brasil, Chile, Colombia y México (no se ha considerado al Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos - CECMED, ARNr de Cuba, por las limitaciones de información antes expuesta).

Un organismo regulatorio eficaz es un componente fundamental para garantizar el acceso del público a productos médicos de calidad y beneficia también a los fabricantes locales, al facilitarles el acceso a los mercados extranjeros y a las licitaciones internacionales. Del mismo modo, en ausencia de unos sistemas de regulatorios adecuados, no existirá un ecosistema de fabricación local sólido y favorable a los productores locales de medicamentos. Esto conlleva que el organismo nacional de reglamentación debe estar bien dotado de recursos desde diversos puntos de vista: financiero, científico y administrativo; además tiene que contar con un marco jurídico sólido y poderes de ejecución eficaces (41). Las cinco ARNr de la región se caracterizan por presentar un sistema de autarquía con independencia económica y administrativa, tal como se muestra en la base jurídica de su creación, mostrada en la Tabla 6; así también todas ellas se encuentran dentro del organigrama del Ministerio de Salud correspondiente a su país.

La relación entre ministerios del gobierno y la presencia de una ARNr, sin una guía o compromiso a la acción, no serviría de nada en la mejora sobre el acceso a los medicamentos. Este llamamiento a la acción es lo que se conoce como *Política farmacéutica*, y su objetivo es presentar el panorama general de las necesidades,

evitando la colisión o interferencia con otras medidas o actores gubernamentales. Los cinco países con una ARNr en la región, son países que cuenta con una política de medicamentos, tal como muestra la Tabla 6.

Entre los componentes esenciales de esta política, según la OMS, se encuentran, entre otras, la lista de medicamentos esenciales y la reglamentación. Respecto al primero, todos los países analizados poseen un listado de medicamentos, ya sea este a nivel global (Brasil, Chile y México) o nivel de atención sanitaria (como Argentina y Colombia). La selección de los medicamentos del listado, responde a las necesidades de la población y su existencia es un paso decisivo para asegurar el acceso a los medicamentos. En cuanto a lo segundo, los cinco países con ARNr cuentan con un marco legal sobre medicamentos, los cuales están descritos en la Tabla 6. La existencia de este marco legal asegura que las responsabilidades, las calificaciones, los derechos y los cometidos de cada participante estén definidos y reconocidos.

La clasificación de los medicamentos que circulan en el mercado de cada uno de estos países, está definida por la legislación. En general, podemos afirmar que los grandes grupos que reconoce la legislación son el de los medicamentos innovadores y el de los medicamentos genéricos; estos están presentes en los cinco países analizados, tal como se muestra en la Tabla 6.

Los medicamentos esenciales genéricos son fundamentales para que la atención médica sea coste-eficaz y eficiente. La penetración de los medicamentos genéricos en los mercados farmacéuticos brinda oportunidades para mejorar la eficiencia y reducir los costes sin poner en entredicho la calidad de la atención. Sin embargo, en los países latinoamericanos que cuentan con ARNr, los medicamentos genéricos representan menos de un tercio del mercado farmacéutico, frente al 90% por volumen en los EE.UU. Las últimas reformas que las autoridades regulatorias nacionales han introducido, han supuesto importantes mejoras en el acceso a los medicamentos y en cuestiones de transparencia dentro de estos organismos (86). Al respecto, es importante garantizar que no se utilicen productos sustitutos inadecuados simplemente porque su suministro es más fácil o más atractivo desde un punto de vista comercial (19). La función reguladora de ARNr son claves en este punto.

Un paso más en el aseguramiento de la salud de la población es la presencia y el uso de farmacopeas. De los cinco países tenidos en cuenta, solo Argentina, Brasil y México poseen farmacopeas propias, de publicación continua. Chile, posee una farmacopea, la cual fue publicada en 2016 en su cuarta edición, después de 75 años (la tercera edición fue publicada en 1941) (879).

Otro elemento que hay que tener en cuenta es la presencia de procedimientos administrativos ágiles dentro de la legislación, que favorezcan el dinamismo



del mercado. La existencia de procedimientos simplificados, como por ejemplo los destinados a la obtención de la autorización comercialización, es una muestra de ello. En la Tabla 6, se reflejan los procedimientos simplificados de cada uno de los países poniéndose de manifiesto que no existe convergencia entre ellos. Muestra de ello es la definición de *vía abreviada*, distinta entre Chile y Brasil; en el primero se considera como tal un procedimiento de reducción de plazos si se cumplen ciertos requisitos (por ejemplo, que el medicamento a registrar sea necesario para ser distribuido a la población en cumplimiento de los programas de salud) (88), mientras, el que segundo se entiende como un procedimiento usado para la obtención de comercialización de productos nuevos o innovador en la que la parte de la información necesaria para demostrar la seguridad y eficacia del medicamento proviene de estudios no realizados por o para el solicitante, en el cual, además, la solicitud de uso de esta vía en sustitución a la vía completa, debe ser previamente justificado por el solicitante. (89)

Lo mismo sucede con la definición de *procedimiento acelerado*, entre Chile y Colombia. El primero circunscribe su uso a aquellos medicamentos previamente registrados en ARN de alta vigilancia sanitaria (88); mientras que la segunda entiende que solo puede ser usado para los medicamentos que el gobierno determine de interés público o de salud pública (90).

Los procedimientos simplificados descritos en la Tabla 6, varían desde inscripciones automáticas basados en *reliance* (Argentina, solo para importaciones, no para productos fabricados localmente) o nivel de riesgo del medicamento (Brasil); pasando por simplificación de los procedimientos de renovación; hasta el uso de vías abreviadas o simplificadas, basadas o no en *reliance*.

La armonización y la fiabilidad de la reglamentación solo pueden alcanzarse mediante la colaboración y la cooperación entre las autoridades reguladoras, y el uso eficaz de los recursos limitados y la reducción de la duplicación de los procesos normativos (41). Una herramienta para conseguir este resultado lo constituyen los procedimientos de reconocimiento mutuo (*reliance*). Las ARNr que utilizan este mecanismo lo hacen generalmente de forma unilateral, es decir la ARNr señala en su legislación cuales son las autoridades que reconocen como de alta vigilancia, sin que ello signifique la reciprocidad del reconocimiento. De los cinco países analizados, el *reliance* solo se usa para reducir requisitos o tiempo en la evaluación, no como un reconocimiento de la autorización de comercialización del otro país. Las diferencias entre los sistemas de reglamentación provocan retrasos para los investigadores y fabricantes, que deben manejar múltiples sistemas de reglamentación para registrar un mismo producto en diferentes países (81).

Aunque no existe un reconocimiento como tal entre ARNr, si existen acuerdos de entendimiento y cooperación entre ellas. Por ejemplo, ANMAT tiene acuerdos de entendimiento con la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) de Brasil sobre los procedimientos de inspección conjunta en industrias farmacéuticas, para verificar el cumplimiento de buenas prácticas de fabricación (91).

Junto a la legislación sobre el control del medicamento, es necesario tener en cuenta la legislación relacionada con el control de precios y la financiación a la producción. Sobre último aspecto, y tal como muestra la Tabla 6, no se ha encontrado legislación, toda la financiación proveniente del estado a través de proyectos promovidos desde los ministerios de Producción, Ciencias y Tecnología o Salud, a través de la concesión de proyectos.

Sobre control de precios, solo Brasil y Colombia disponen de legislación específica relacionada a ello, como se refleja en la Tabla 6. Brasil realiza este control a través de la Cámara de Regulación del Mercado de Medicamentos (CMED). El coste de los medicamentos en Brasil no puede superar el precio mínimo cobrado en nueve mercados principales del sector (EE.UU., Nueva

Zelanda, Australia, Grecia, Portugal, Italia, España, Francia, Canadá y, en su caso, el país de origen del medicamento). En el caso de los genéricos, el caso especial, ya que por ley tiene que ser un 35 % más barato que el de los medicamentos de referencia. No obstante, la media de descuentos sobre estos productos supera habitualmente el 50 %. La CMED utiliza los precios de los últimos tres meses de 9 países al azar y realiza una media aritmética o, en su defecto, utiliza el precio más bajo. Una vez fijado el precio, es muy difícil cambiarlo. (92) En Colombia, por el contrario, existen tres regímenes de regulación de precios de medicamentos (libertad regulada, control directo y libertad vigilada), de los cuales la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos - CNPMDM sólo ha utilizado el régimen de Libertad Vigilada y el de Control Directo. El primer régimen abarca todos los medicamentos que se comercialicen en Colombia y que cuenten con un registro sanitario vigente. Por su parte, el régimen de control directo es aquel por el cual la Comisión establece un precio máximo de venta (93).

Los elementos analizados hasta aquí buscan contribuir a la disponibilidad y al acceso de los medicamentos. Sin embargo, esto no es suficiente, si no se dispone de una estrategia de control y seguimiento de los problemas de escasez. El objetivo de este seguimiento es proporcionar información a la población y buscar alternativas al medicamento objeto de desabastecimiento.

Se han ensayado algunas estrategias para impedir o reducir la escasez de medicamentos. En los programas

	Argentina	Brasil	Chile	Colombia	México
Derecho constitucional a la protección de la salud	Constitución de la Nación Argentina (22 de agosto de 1994), artículo 42	Constitución de la República Federativa de Brasil del 5 de octubre de 1988 (1), artículo 196.	Decreto 100 Fija el texto refundido, coordinado y sistematizado de la Constitución Política de la República de Chile. Publicado el 22 de setiembre de 2005, última modificación 04 de mayo de 2023, artículo 19, inciso 9.	Constitución Política de la República de Colombia del 20 de julio de 1991, artículo 49.	Constitución Política de los Estados Mexicanos del 05 de febrero de 1917 y sus modificatorias, artículo 4.
Organismo de Salud	Ministerio de Salud de la Nación	Ministerio de Salud	Ministerio de Salud	Ministerio de Salud y Protección Social	Secretaría de Salud
Autoridad Reguladora Nacional del Medicamento	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica ANMAT <i>Creado por Decreto N° 1490/92 de 20 de agosto. Organismo descentralizado de la Administración Pública Nacional, con un régimen de autarquía económica y financiera, con jurisdicción en todo el territorio de la Nación</i>	Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria ANVISA <i>Creado por Ley N° 9.782 de 26 de enero de 1999, con autarquía bajo régimen especial, vinculada al Ministerio de Salud. La naturaleza y autarquía especial conferida a la Agencia se caracteriza por la independencia administrativa, la estabilidad de sus dirigentes y la autonomía financiera.</i>	Agencia Nacional de Medicamentos ANAMED, perteneciente al Instituto de Salud Pública (ISP) <i>Resolución exenta N° 334, de 25 de febrero de 2011, modificada por resolución N° 597, de 30 de marzo de 2011, se creo el Departamento Agencia Nacional de Medicamentos. El ISP, es un servicio público descentralizado, que posee autonomía de gestión, dotado de personalidad jurídica y patrimonio propio, que depende del Ministerio de Salud para la aprobación de sus políticas, normas y planes generales de actividades, así como en la supervisión de su ejecución.</i>	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA <i>Se crea por Ley 100 de 1993 de 23 de diciembre (artículo 245), como un establecimiento público del orden nacional adscrito al Ministerio de Salud, con personería jurídica, patrimonio independiente y autonomía administrativa</i>	Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios COFEPRIS <i>Decreto del 05 de julio de 2001, por el que se crea la COFEPRIS como órgano desconcentrado de la Secretaría de Salud, con autonomía técnica, administrativa y operativa.</i>
Política farmacéutica	✓	✓ <i>Portaria N° 3.916 de 30 de octubre de 1998 Política Nacional de Medicamentos</i>	✓ <i>Resolución Exenta N° 515 de 2 de abril de 2004. Política Nacional de Medicamentos en la reforma de salud</i>	✓ <i>Política Farmacéutica Nacional. Documento Conpes Social 155 (Consejo Nacional de Política Económica y Social) del 30 de agosto de 2012</i>	✓
Lista de medicamentos esenciales	✓ <i>Listado/ Vademécum de Medicamentos Esenciales para el Primer Nivel de atención. Resolución N° 3424/2021 de 02 de diciembre de 2021</i>	✓ <i>Relación Nacional de Medicamentos Esenciales (RENAME). Portaria GM/MS N° 3.435 de 8 de diciembre de 2021.</i>	✓ <i>Formulario Nacional de Medicamentos Decreto 194 Aprueba formulario Nacional de Medicamentos, Publicado el 10 de marzo de 2006 y con última modificación el 11 de marzo de 2013 - decreto 51</i>	✓ <i>Ley General de Salud de 07 de febrero de 1984 y sus modificatorios Resolución N° 2808 de 30 de diciembre de 2022 Por la cual se establecen los servicios y tecnologías de salud financiados de la Unidad de pago por capitación</i>	✓ <i>Acuerdo por el que se emite el Compendio Nacional de Insumos para la salud versión 2023.</i>
Ley del medicamento	<i>Ley N° 16.432 Medicamentos de 08 de agosto de 1964 y sus modificatorias</i>	<i>Lei N° 6.360 de 23 de setembro de 1976 e suas alterações. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências</i>	<i>Decreto Exento 725 Código Sanitario (31/01/1968), el cual fue modificado por la Ley 20724 Que modifica el Código Sanitario en materia de regulación de farmacias y medicamentos, publicada el 14 de febrero de 2014.</i>	<i>Ley 9 de enero de 1979 Por la cual se dictan medidas sanitarias y sus modificatorias, Título VI Drogas, medicamentos, cosméticos y similares</i>	<i>Ley General de Salud de 07 de febrero de 1984 y sus modificatorios</i>
Clasificación de los medicamentos	<i>Especialidades medicinales similares o bioequivalente (artículo 4) Especialidades medicinales novedosas para la ANMAT (artículo 5) Decreto 150/92 de 23 de enero de 1992 y sus modificatorias. Normas para el registro, elaboración, fraccionamiento, prescripción, expendio, comercialización, exportación e importación de medicamentos. Ámbito de aplicación. Disposiciones Generales</i>	<i>Medicamento innovador Medicamento nuevo Medicamento genérico (Medicamento similar) RDC N° 753, de 28 de setembro de 2022. Dispõe sobre o registro de medicamentos de uso humano com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, inovadores, genéricos e similares.</i>	<i>Medicamento Innovador Medicamento bioequivalente (genérico) Decreto Exento 725 Código Sanitario (31/01/1968), el cual fue modificado por la Ley 20724 Que modifica el Código Sanitario en materia de regulación de farmacias y medicamentos, publicada el 14 de febrero de 2014</i>	<i>Incluidos en las normas farmacológicas oficialmente aceptadas (con estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad) Medicamentos nuevos Decreto 677 de 1995 Por el cual se reglamenta parcialmente el Régimen de Registros y licencias, el control de calidad, así como el Régimen de Vigilancia Sanitaria de Medicamentos, Cosméticos, Preparaciones farmacéuticas a base de recursos naturales, productos de aseo, higiene y limpieza y otros productos de uso doméstico y se dictan otras disposiciones sobre la materia. Capítulo II Del registro de Medicamentos, artículo 19. Decreto 1505 de 12 de agosto de 2014 Por el cual se modifica el Decreto 677 de 1995.</i>	<i>Medicamentos alopáticos de patente Medicamentos alopáticos genéricos Ley General de Salud de 07 de febrero de 1984 y sus modificatorios Decreto del 02 de enero de 2008, que reforma, adiciona y deroga disposiciones del Reglamento de Insumos para la Salud</i>

	Argentina	Brasil	Chile	Colombia	México
Procedimientos simplificados	<p style="text-align: center;">✓</p> <p>Inscripción automática de especialidades medicinales autorizadas en el mercado interno de: Estados Unidos, Japón, Suecia, Confederación Helvética, Israel, Canadá, Austria, Alemania, Francia, Reino Unido, Países Bajos, Bélgica, Dinamarca, España, Italia. (solo para la importación y comercialización en el país)</p> <p>Decreto 150/92 de 23 de enero de 1992 y sus modificatorias. Normas para el registro, elaboración, fraccionamiento, prescripción, expendio, comercialización, exportación e importación de medicamentos. Ámbito de aplicación. Disposiciones Generales, artículo 4.</p>	<p style="text-align: center;">✓</p> <p>Solicitudes clónicas para genéricos y similares RDC N° 31 de 29 de maio de 2014, Dispones sobre el procedimiento simplificado de solicitud de registro, post-registro y renovación de registro de medicamentos genéricos, similares, específicos, dinamizados, herbolarios y biológicos y dicta otras disposiciones</p> <p>Vía abreviada (productos nuevos, justificados) RDC N° 753, de 28 de setembro de 2022. Dispõe sobre o registro de medicamentos de uso humano com principios activos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, inovadores, genéricos e similares.</p> <p>Notificación automática para medicamentos de bajo riesgo RDC N° 576/2021 Notificación de medicamentos de bajo riesgo.</p> <p>RDC N° 741 de 10 de agosto de 2022 Dispone sobre los criterios generales para la admisibilidad de análisis realizado por la Autoridad Reguladora Extranjera Equivalente en proceso de vigilancia sanitaria ante Anvisa, a través de un procedimiento de análisis optimizado.</p>	<p style="text-align: center;">✓</p> <p>Procedimiento abreviado (reducción de plazos de tramitación) Procedimiento simplificado (permite omitir antecedentes por razones de salud pública) Procedimiento acelerado (productos previamente autorizados por agencias reguladoras de alta vigilancia sanitaria) Decreto 3 Reglamento del Sistema Nacional de Control de los productos farmacéuticos de uso humano, Promulgado el 25 de junio de 2011 y sus modificatorias</p>	<p style="text-align: center;">✓</p> <p>Procedimiento acelerado Decreto 2086 de 10 de junio de 2010 Por el cual se establece el procedimiento acelerado de evaluación de solicitudes de registro sanitario para medicamentos por razones de interés público o salud pública y se dictan otras disposiciones</p> <p>Simplificación en los procesos de renovación Decreto 843 de 2016 Por el cual se simplifica el procedimiento para renovación y modificación de los registros sanitarios de los medicamentos de síntesis química y gases medicinales y se dictan medidas para garantizar la disponibilidad y control de los medicamentos en el país</p>	<p style="text-align: center;">✓</p> <p>Decreto del 17 de mayo de 2012, por el que se adicionan diversas disposiciones del Reglamento de Insumos para la Salud, artículo 188 (solicitudes de modificación con dictamen favorable por un tercero autorizado por la secretaria, resolución en 15 días) y 190 bis 6 (solicitud de prórroga con dictamen expedido por un Tercero autorizado, los plazos se reducen a la mitad)</p> <p>Acuerdo del 28 de enero de 2020 y sus modificaciones, por el que se reconocen como equivalentes los requisitos establecidos en la normativa vigente de registro sanitario, que estén autorizados por las siguientes autoridades reguladoras: Agencia Suiza para productos terapéuticos -Swissmed, Comisión Europea, Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, Ministerio de Salud de Canadá, Administración de productos terapéuticos de Australia, Agencias Reguladoras de Referencia OPS/OMS o Agencias Reguladoras miembros del Esquema de Cooperación de Inspección farmacéutica</p>
Reconocimiento mutuo de autorizaciones de comercialización	No	No	No	No	No
Farmacopea	<p style="text-align: center;">✓</p> <p>Decreto 202/2003 de 12 de junio de 2003, Apruébese el texto del 1° volumen de la séptima edición. Disposición 6781/2019 de 27 de agosto de 2019. Apruébese el texto del primer suplemento de la farmacopea argentina, el que contiene las nuevas incorporaciones y actualización de los textos de los volúmenes II, III y IV de la séptima edición de la farmacopea Argentina Vigente.</p>	<p style="text-align: center;">✓</p> <p>Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 298, de 12 de agosto de 2019 - dispõe sobre a aprovação da Farmacopeia Brasileira, 6ª edição.</p>	<p style="text-align: center;">✓</p> <p>4ª Edición de la Farmacopea Chilena</p>	<p style="text-align: center;">No</p>	<p style="text-align: center;">✓</p> <p>Aviso referente a la venta de la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 13.0</p>

	Argentina	Brasil	Chile	Colombia	México
Control de precios de los medicamentos	No	✓ <i>Lei Nº 10.742, de 6 de outubro de 2003. Define normas de regulação para o setor farmacêutico, cria a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED e altera a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências.</i>	No	Régimen de libertad vigilada (vendedores determinan el precio, obligación es informar sus operaciones comerciales) Régimen de libertad regulada (precio bajo referencia internacional) Régimen de control directo (fijación de precio máximo) <i>Ley Estatutaria Nº 1751 de 16 de febrero de 2015 Por medio de la cual se regula el derecho fundamental a la salud y se dictan otras disposiciones, artículo 23, parágrafo.</i> <i>Circular Nº3 de 2013 Por la cual se establece la metodología para la aplicación de régimen de Control directo de precios para los medicamentos que se comercialicen en el territorio Nacional</i>	No
Financiación para la producción de medicamentos	No	No	No	No	No
Presencia de mecanismos para la notificación de la escasez de medicamentos	✓ <i>Disposición 2038/2017 de 02 de marzo de 2017 Notificación sobre riesgos al suministro de medicamentos</i>	✓ <i>RDC Nº 18 de 04 de abril de 2014. Dispõe sobre a comunicação à Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA dos casos de descontinuação temporária e definitiva de fabricação ou importação de medicamentos, reativação de fabricação ou importação de medicamentos, e dá outras providências</i>	✓ <i>Decreto 3 Aprueba el Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos farmacéuticos de uso humano de 25 de junio de 2011 y sus modificatorias (artículo 71, inciso 4)</i>	✓ <i>Decreto 843 de 2016 Por el cual se simplifica el procedimiento para renovación y modificación de los registros sanitarios de los medicamentos de síntesis química y gases medicinales y se dictan medidas para garantizar la disponibilidad y control de los medicamentos en el país, Capítulo III Medidas para garantizar la disponibilidad y control de los medicamentos, artículo 8 Reporte de información</i>	No se ha encontrado información relacionada.

Tabla 6. Marco regulatorio relacionado a la disponibilidad del medicamento de las ARNr de América Latina. Elaboración: Propia



especializados o en el ámbito nacional, sobre todo de los países de altos ingresos, existen numerosos sistemas de presentación de informes. Por ejemplo, los fabricantes establecidos en estados miembros de la Unión Europea tienen la obligación de informar anticipadamente a las autoridades sanitarias acerca de cualquier posible escasez prevista (19).

En nuestro ámbito de estudio, con excepción de México en el que no se ha identificado información relacionada a este tipo de informes, los demás países, tal como muestra la Tabla 6, poseen un mecanismo de informes debidamente regulado. En todos los casos la norma establece dos tipos de discontinuidad: temporal y definitiva; sin embargo, los períodos de tiempo varían significativamente; ANMAT y ANVISA solicitan que la comunicación por parte del titular de registro se realice 180 días antes de que ocurra el evento, ANVISA incluso prevé un período de hasta 12 meses antes, si el evento generara un desabastecimiento prolongado. Ambas, también diferencian entre los eventos programados y los imprevistos; para estos últimos establecen tiempos más cortos, cinco días y setenta y dos horas, respectivamente, después de ocurrido el evento. El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), recoge la posibilidad de un informe inmediato, sin hacer diferencia entre evento programado e imprevistos; lo mismo ocurre con Instituto de Salud Pública (ISP), que establece una comunicación previa entre tres a seis meses antes de que ocurra el evento.

5.3. Inversión

Para atraer la financiación y la inversión hacia un país, es fundamental contar con análisis de rentabilidad sólidos, viables y financiados, que ofrezcan una sostenibilidad comercial a largo plazo y atiendan las necesidades de la salud locales/regionales (41).

En este punto, la necesidad de contar con informes comparables sobre el mercado se vuelve imperativo.

Como ya hemos mencionado en el punto 4.2, las tendencias hacia una producción local es una realidad, los procesos de *reshoring* de las industrias farmacéuticas extranjeras, son una amenaza para la región. Garantizar que se mantengan las industrias nacionales y posibilitar la implantación de otras nuevas como parte del proceso de *nearshoring* o *friendshoring*, pasa por asegurar que la Región ofrezca alternativas atractivas de negocio (ver punto 5.1), con un análisis multifocal que tenga debidamente en cuenta los marcos jurídicos y normativos, la capacidad de transferencia de tecnología y la estructuración del mercado (41).

Las industrias de producción en el ámbito de la salud por lo general se relacionan con altas economías de escala. Por tanto, es necesario poner en marcha iniciativas para generar mercados atractivos, tanto en

volumen como en estabilidad. Dado el tamaño de gran parte de los países de América Latina y el Caribe, la cooperación regional para integrar mercados, y con ello incrementar las posibilidades de que los productores alcancen altas economías de escala, la promoción de esfuerzos de innovación conjuntos y la transferencia de buenas prácticas en materia de política son elementos cruciales para impulsar la sofisticación y crecimiento de la industria en la región (10).

En la Tabla 7, se muestran algunos programas de incentivos a la I&D y la producción de los países que tienen ARNr.

Una tendencia clave se ha puesto de relieve el apoyo gubernamental a través de distintas modalidades, como la financiación de inversiones, la concesión de subvenciones y las intervenciones en el mercado, como los compromisos de compra con pago anticipado; aunque estas intervenciones suelen tener lugar en los países desarrollados, demuestran las posibles vías de actuación para los países de ingresos bajos y medianos. En conjunto, estas tendencias indican que la financiación combinada y el apoyo gubernamental son dos aspectos decisivos para la mejora de la financiación de los fabricantes en los países de ingresos bajos y medianos (41).

Sin embargo, el apoyo gubernamental no será efectivo si se sigue invirtiendo porcentajes inferiores a los requeridos en la salud. Los recursos de los presupuestos sanitarios suelen ser absorbidos mayoritariamente en los gastos de personal, seguidos de cerca por los costes de adquisición de medicamentos. La parte del presupuesto dedicada a medicamentos varía significativamente según el nivel de desarrollo económico de un país. La OMS señala que los medicamentos representan entre el 20% y el 60% del gasto sanitario en los países de renta baja y media, frente al 18% en los países pertenecientes a la OCDE (4). Los formuladores de políticas están tratando de encontrar un equilibrio entre promover y recompensar la innovación, garantizar el acceso a los medicamentos y mantener la viabilidad de los sistemas de salud (17). Un ejemplo de ello, son los incentivos a los fabricantes de genéricos para que produzcan los medicamentos de interés; si bien es cierto que esta medida ha supuesto enormes beneficios en lo que concierne a la disminución de los precios y el aumento de la asequibilidad, no pueden dejarse de lado sus potenciales efectos negativos si este recurso no se utiliza ponderadamente: precios demasiado bajos pueden sacar a los fabricantes del mercado, y los precios más elevados de los productos alternativos más modernos podrían convertir a las alternativas innovadoras en suministros preferenciales, lo que reduciría el mercado de los medicamentos vitales más económicos. La limitación de la competencia también podría dar lugar a problemas de abastecimiento de



País	Programas relacionados a incentivos a la investigación y/o producción
Argentina	2021. Programa producir + salud, el cual consiste en una serie de medidas acordadas entre las carteras de desarrollo productivo y salud que apuntan al desarrollo del sector. Cupo fiscal por 350 millones de dólares para la promoción local de biosimilares y otros medicamentos basados en actividades de I&D local. El objetivo del programa es que las empresas puedan incorporar investigación y desarrollo locales en cada una de las iniciativas que desarrollen.
Brasil	Programa PROFARMA, se enfoca en: 1) dar créditos para inversiones en innovación (BNDES- Banco de Desarrollo Económico y Social) para la financiación de nuevos requerimientos de ANVISA, promover actividades de I&D, infraestructura y apoyar exportaciones; y 2) generar alianzas estratégicas público-privadas que permitan la transferencia de conocimiento. (Programa PDP - Socios para el desarrollo productivo).
Chile	Ley I&D. Administrada por CORFO -la Agencia de Desarrollo Económico de Chile, permite acceder a un 35% de crédito tributario contra el Impuesto de Primera Categoría sobre el monto invertido en I&D y el 65% restante del monto invertido, podrán ser considerados como gasto necesario para producir la renta, independiente del giro de la empresa. Exención de IVA a la importación de bienes de capital. Permite acceder a una exención del IVA en la importación de ciertos bienes de capital destinados al desarrollo, exploración o explotación en Chile de proyectos de diverso tipo, incluyendo, entre otros, proyectos de investigación o desarrollo tecnológico, médicos o científicos, en la medida que estos proyectos impliquen inversiones por un monto igual o superior a 5 millones de dólares de Estados Unidos.
Colombia	Plan de Negocios. Sector Farmacéutico. Visión 2032. Colombia Productiva. Ministerio de Comercio, Industria y Turismo. 2019. Documento CONPES (Consejo Nacional de Política Económica y Social) N° 4069 de 2021, Política Nacional de Ciencia, Tecnología e innovación.
México	Decreto del 11 de octubre de 2023, por el que se otorgan estímulos fiscales a sectores claves de la industria exportadora consistentes en la deducción inmediata de la inversión en bienes nuevos de activo fijo y la deducción adicional de gastos de capacitación (deducción del 89% para maquinaria y equipos destinados directamente a la investigación de nuevos productos o desarrollo de tecnología en el país; deducción del 56% en la fabricación de medicamentos farmacéuticos, productos antisépticos de uso farmacéutico, sustancias para diagnóstico, de tabletas, cápsulas o soluciones farmacéuticas y activos inyectables)

Tabla 7. Programas e incentivos relacionados a I&D y producción Elaboración: Propia

medicamentos esenciales, y en particular a problemas de escasez (19). Y finalmente, la disminución de los beneficios de las empresas innovadoras supondría un claro elemento desincentivador de la investigación en nuevos medicamentos.

6. CONCLUSIONES

- Los problemas de disponibilidad de medicamentos afectan tanto a países de altos, medianos y bajos ingresos, se trata de un problema mundial; sin embargo, la capacidad de respuesta a esta problemática establece la diferencia entre ellos. La capacidad de gestionar los recursos es un factor clave; por ejemplo, el reciente mecanismo europeo voluntario de solidaridad para los medicamentos, presentada por la Comisión Europea, es una muestra de herramienta de gestión de los recursos disponibles para enfrentar los problemas de escasez.
- El escenario de América Latina frente a esta problemática se presenta de forma diferente y compleja. Este ámbito geográfico amalgama elementos diversos y poco homogéneos, como países con realidades económicas distintas, proyectos fallidos de integración, gasto en salud por debajo del umbral establecido por la OPS, escasa inversión en proyectos de I&D, tendencia a la importación (IFAs y producto terminado), legislación no convergente o las tendencias al nacionalismo favorecidas por los países de altos ingresos para el retorno de la producción de medicamentos al país de origen.
- Frente a este escenario, recurrir a las capacidades de los integrantes de la región se presenta no como una alternativa sino como una necesidad. A pesar de las limitaciones descritas, en la región existen recursos productivos que deben ser fortalecidos y explorados: Brasil, Argentina, México, Colombia y Chile, por sus características internas, son los países llamados a liderar la producción regional a través de la diversificación. Su posición geográfica, sus economías, su integración comercial con la región (MERCOSUR y Alianza del Pacífico), su capacidad instalada para la producción de IFAs y producto terminado, ARNr, sus iniciativas de coordinación entre ministerios y de inversión son fortalezas requeridas para este proyecto. La



coyuntura actual exige que se antepongan los proyectos regionales frente a los intereses individuales, si se quiere llegar a la autosuficiencia sanitaria.

- Los objetivos a largo plazo como las inversiones en las políticas industriales requieren de largos períodos de implementación y maduración, que exceden la duración de un mandato de un gobierno, por ello es necesario un compromiso político firme en la región. La reciente iniciativa de creación de una Agencia Reguladora de Medicamentos de América Latina y el Caribe (con apoyo de Cuba, México y Colombia; Argentina, Brasil y Chile han declinado hasta ahora adherirse a esta iniciativa), es un proyecto interesante, sin embargo, sino existe un compromiso real de los gobiernos, formará parte del listado de proyectos e iniciativas fallidas de la región.

Conflicto de interés

Ninguno

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Panamericana de la Salud. Resolución CE168.R4 - Aumento de la capacidad de producción de medicamentos y tecnologías sanitarias esenciales [Internet]. Organización Panamericana de la Salud; 2021 [citado 3 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/ce168r4-aumento-capacidad-produccion-medicamentos-tecnologias-sanitarias-esenciales>
2. Consejo Económico y Social. El derecho al disfrute del más alto nivel posible de salud: 11/08/2000. E/C.12/2000/4, CESCR OBSERVACION GENERAL 14. (General Comments) [Internet]. Naciones Unidas; 2000 [citado 25 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.acnur.org/fileadmin/Documentos/BDL/2001/1451.pdf>
3. Organización Panamericana de la Salud. Marco de monitoreo para la salud universal en las Américas [Internet]. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2021 [citado 3 de mayo de 2023]. 112 p. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53299/9789275322710_spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y
4. World Health Organization. Access to medicines: making market forces serve the poor [Internet]. World Health Organization; 2017 [citado 24 de abril de 2023]. Disponible en: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/essential-medicines/fair-price/chapter-medicines.pdf?sfvrsn=adcffc8f_4&download=true
5. Organización Panamericana de la Salud. CD59/8 - Aumento de la capacidad de producción de medicamentos y tecnologías sanitarias esenciales [Internet]. Organización Panamericana de la Salud; 2021 [citado 3 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/cd598-aumento-capacidad-produccion-medicamentos-tecnologias-sanitarias-esenciales>
6. Organización de las Naciones Unidas, Consejo de Derechos Humanos. El acceso a los medicamentos y las vacunas en el contexto del derecho de toda persona al disfrute del más alto nivel posible de salud física y mental [Internet]. Nueva York: Organización de las Naciones Unidas; 2019 [citado 24 de abril de 2023]. Report No.: A/HRC/RES/41/10. Disponible en: <https://documents-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/G19/220/56/PDF/G1922056.pdf?OpenElement>
7. Organización Panamericana de la Salud. 57.o Consejo Directivo. 71.a Sesión del Comité Regional de la OMS para las Américas. Plan estratégico de la Organización Panamericana de la Salud 2020-2025. La equidad, el corazón de la salud [Internet]. Washington: Organización Panamericana de la Salud; 2020 [citado 3 de mayo de 2023] p. 147. Report No.: OD359. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51599/CD57-OD359-s.pdf?sequence=2&isAllowed=y>
8. Ozawa S, Shankar R, Leopold C, Orubu S. Access to medicines through health systems in low- and middle-income countries. Health Policy Plan. 2019;34(Suppl 3):iii1-3.
9. Cameron A, Ewen M, Auton M, Abegunde D. The world medicines situation 2011: medicines prices, availability and affordability [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2011 [citado 24 de abril de 2023] p. 30. Report No.: WHO/EMP/MIE/2011.2.1. Disponible en: http://hsrii.org/wp-content/uploads/2014/07/WMS_ch6_wPricing_v6.pdf
10. Comisión Económica para América Latina y el Caribe. Lineamientos y propuestas para un plan de autosuficiencia sanitaria para América Latina y el Caribe [Internet]. CEPAL; 2021 [citado 6 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://hdl.handle.net/11362/47252>
11. World Health Organization. Local Production for Access to Medical Products: Developing a Framework to Improve Public Health. France: World Health Organization; 2011. 74 p.
12. Wirtz VJ, Hogerzeil HV, Gray AL, Bigdeli M, de Joncheere CP, Ewen MA, et al. Essential medicines for universal health coverage. Lancet Lond Engl. 2017;389(10067):403-76.
13. Ledezma M, Amariles P, Vargas C, Rossi F. Estrategias para promover el acceso a medicamentos de interés en salud pública: revisión estructurada de la literatura. Rev Fac Nac Salud Pública. 2020;38(1):1-14.
14. Márquez M. Configuración económica de la industria farmacéutica. Actual Contab Faces. 2019;21(38):61-100.
15. Naciones Unidas. Kit de Herramientas de la ONU sobre Drogas Sintéticas. 2022 [citado 8 de octubre de 2023]. La Cadena de valor farmacéutica. Disponible en: <https://syntheticdrugs.unodc.org/syntheticdrugs/es/access/pharmaceutical/index.htm>
16. Lobo F. La Industria farmacéutica en la actualidad: un vistazo a sus características. Papeles Econ Esp. 2019;(160):1-13.
17. Organization for Economic Co-operation and Development. Pharmaceutical Innovation and Access to Medicines [Internet]. Paris: OECD; 2018 [citado 27 de abril de 2023]. (OECD Health Policy Studies). Disponible en: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/pharmaceutical-innovation-and-access-to-medicines_9789264307391-en



18. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. The Pharmaceutical Industry in Figures. Key Data 2023 [Internet]. EFPIA; 2023 [citado 15 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.efpia.eu/media/rm4kzdlx/the-pharmaceutical-industry-in-figures-2023.pdf>
19. Asamblea Mundial de la Salud. La escasez mundial de medicamentos y la seguridad y accesibilidad de los medicamentos pediátricos. Geneva: Organización Mundial de la Salud; 2012 ene p. 6. Report No.: A69/42.
20. Chapman S, Dedet G, Lopert R. Shortages of medicines in OECD countries [Internet]. Organization for Economic Co-operation and Development; 2022 [citado 27 de abril de 2023] p. 55. (OECD Health Working Papers; vol. 137). Report No.: Disponible en: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/shortages-of-medicines-in-oecd-countries_b5d9e15d-en
21. United Nations. Transforming our world: The 2030 Agenda for Sustainable Development. United Nations; 2015.
22. Naciones Unidas. Informe de los Objetivos de Desarrollo Sostenible. 2023. Edición especial [Internet]. Naciones Unidas; 2023 [citado 15 de octubre de 2023]. Disponible en: https://unstats.un.org/sdgs/report/2023/The-Sustainable-Development-Goals-Report-2023_Spanish.pdf?_gl=1*fihkzr*_ga*MTgyNzk3NzY1Ni4xNjk2NDM2MzA0*_ga_TK9BQL5X7Z*MTY5NjQ0MDE3Ny4yLjAuMTY5NjQ0MDE3Ny4wLjAuM
23. World Health Organization. Regional Office for Europe. Access to essential medicines, vaccines and health technologies: fact sheet on Sustainable Development Goals (SDGs): health targets [Internet]. Copenhagen: WHO. Regional Office for Europe; 2017 [citado 27 de abril de 2023] p. 9. Report N°. : WHO/EURO:2017-2369-42124-58042. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/340797>
24. European Medicines Agency. Guidance on detection and notification of shortages of medicinal products for Marketing Authorisation Holders (MAHS) in the Unión (EEA) [Internet]. EMA; 2019 [citado 17 de octubre de 2023]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-detection-notification-shortages-medicinal-products-marketing-authorisation-holders-mahs_en.pdf
25. European Medicines Agency. Good practice guidance for communication to the public on medicines availability issues [Internet]. EMA; 2019 [citado 17 de octubre de 2023]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guidance-communication-public-medicines-availability-issues_en.pdf
26. Gehrett B. A Prescription for Drug Shortages. JAMA. 11 de enero de 2012;307(2):153.
27. Ruiz M, González M. Procedimiento de autorización de las vacunas contra la COVID-19: Estados Unidos de América, Unión Europea y América Latina. Ars Pharm Internet. 2023;64(1):28-52.
28. Polanco M. Boletín «Economía al día» No07. Concentración del capital, industria farmacéutica y desigualdades en torno a la distribución de las vacunas contra el COVID-19 [Internet]. Instituto de Investigaciones Económicas y Sociales. Universidad de San Carlos de Granada; 2021 [citado 7 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://iies.usac.edu.gt/index.php/2021/08/09/bolet-in-economia-al-dia-7-2021/>
29. Farmaindustria. Farmaindustria. [citado 7 de octubre de 2023]. La industria farmacéutica lidera la inversión mundial en I+D: ya supera los 200.000 millones anuales. Disponible en: <https://www.farmaindustria.es/web/otra-noticia/la-industria-farmacautica-lidera-la-inversion-mundial-en-id-ya-superan-los-200-000-millones-anuales/>
30. ONUSIDA. Aprovechar las flexibilidades de los ADPIC para mejorar el acceso al tratamiento del VIH [Internet]. ONUSIDA; 2006 [citado 17 de octubre de 2023]. Disponible en: https://files.unaids.org/en/media/unaids/content/assets/documents/unaidspublication/2011/JC2049_PolicyBrief_TRIPS_es.pdf
31. Organización Mundial de Comercio. Organización Mundial de Comercio. 2023 [citado 7 de octubre de 2023]. Acuerdo Ronda de Uruguay- Propiedad intelectual (ADPIC) - Normas relativas a la existencia. Disponible en: https://www.wto.org/spanish/docs_s/legal_s/31bis_trips_04c_s.htm
32. Hogerzeil H, Bleimund E, Gitahi G, Gregory M, Griego F, Gyansa-Lutterodt M, et al. Access to Medicine. Index 2022. Access to Medicine Foundation; 2022.
33. The White House. Building resilient supply chains, revitalizing american manufacturing, and fostering broad-bases growth [Internet]. The White House; 2021 [citado 15 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.whitehouse.gov/wp-content/uploads/2021/06/100-day-supply-chain-review-report.pdf>
34. Guinea O, Espés A. International EU27 pharmaceutical production, trade, dependencies and vulnerabilities: a factual analysis [Internet]. European Centre for International Political Economy; 2021 [citado 15 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.efpia.eu/media/602699/production-import-dependencies-and-export-vulnerabilities-of-pharmaceuticals-for-the-eu27-final.pdf>
35. Scholz N. Addressing shortages of medicines [Internet]. European Parliamentary Research Service; 2020 [citado 15 de octubre de 2023]. Disponible en: [https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/BR/IE/2020/649402/EPRS_BRI\(20_20\)649402_EN.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/BR/IE/2020/649402/EPRS_BRI(20_20)649402_EN.pdf)
36. Troein P, Newton M, Wasik AM, Coucoravas C, Nordics I, Scott K. Reporting of Medicine Shortages in Europe [Internet]. IQVIA; 2020 [citado 15 de octubre de 2023]. Disponible en: https://affordablemedicines.eu/wp-content/uploads/2021/11/IQVIA_Reporting-of-Medicine-Shortages_White-Paper.pdf
37. EMA. European Medicines Agency. [citado 7 de octubre de 2023]. Medicines, shortages, ongoing. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/fiehttp%3A/www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/availability-medicines/shortages-catalogue/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/ema_group_types/ema_document-supply_shortage/field_ema_shortage_status/0
38. Colombia Productiva. Producto 2. Estudio de mercado de principios activos y excipientes [Internet]. 2021 [citado 15 de octubre de 2023]; Colombia. Disponible en: <https://www.colombiaproductiva.com/ptp-capacita/publicaciones/sectoriales/publicaciones->



- farmaceuticos/disenio-modelo-de-negocio-para-produccion-local-de/estudio-mercado-entregable-2-23-03-2021
39. Comisión Económica para América Latina y el Caribe. Las restricciones a la exportación de productos médicos dificultan los esfuerzos por contener la enfermedad por coronavirus (COVID-19) en América Latina y el Caribe [Internet]. Chile: Naciones Unidas; 2020 [citado 7 de noviembre de 2023]. 8 p. (Informes COVID-19 de la CEPAL). Disponible en: <https://www.un-ilibrary.org/content/books/9789210054249>
 40. Organización Mundial de Comercio. Anexo 6. COVID-19 Medidas comerciales relacionadas con el comercio [Internet]. Organización Mundial de Comercio; 2021 [citado 17 de octubre de 2023]. Disponible en: https://www.wto.org/english/tratop_e/covid19_e/covid_measures_s.pdf
 41. Organización Mundial de la Salud. Foro Mundial sobre Producción Local: Mejorar el acceso a los medicamentos y otras tecnologías de la salud. Informe del primer Foro Mundial sobre Producción Local, 21-25 de junio de 2021 [Internet]. Ginebra; 2022 [citado 21 de abril de 2023]. 27 p. Disponible en: <https://www.who.int/es/publications/i/item/9789240032422>
 42. Velásquez G. Repensando la fabricación mundial y local de productos médicos tras el COVID-19 [Internet]. South Centre; 2021 [citado 17 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.southcentre.int/wp-content/uploads/2021/06/RP-118-ES.pdf>
 43. Fundação Instituto de Administração. Investigación de Mercado para Identificar y Analizar Oportunidades de Producción de Tecnologías Estratégicas de Salud y sus Insumos en Salud en América Latina y el Caribe. Estudio 2 - Medicamentos Químicamente Sintetizados [Internet]. São Paulo: Organización Panamericana de la Salud; 2023 [citado 7 de noviembre de 2023] p. 22. Report No.: 4. Disponible en: <https://prais.paho.org/stage/#/home/circulos/detailRoot/biblioteca/colecoes?cod=385>
 44. World Bank. World Bank Country and Lending Groups [Internet]. 2023 [citado 7 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups>
 45. World Bank. Doing Business 2020: Comparing Business Regulation in 190 Economies [Internet]. Washington, DC: World Bank; 2020 [citado 7 de octubre de 2023]. 129 p. Disponible en: <https://openknowledge.worldbank.org/handle/10986/32436>
 46. Corbella V, Sarmiento C. La integración comercial y productiva de ALADI y su cambio estructural. *Economíaunam*. 2017;14(41):90-109.
 47. Olivares Homez M. Regionalismo e integración suramericana: Análisis de la UNASUR. *Estado Comunes Rev Políticas Probl Públicos*. junio de 2017;(4):149-66.
 48. Ramos H. Modelos de integración en América Latina: Objetivos, mecanismos y actores. *Cuad Política Exter Argent Nueva Época*. 2018;(127):25-41.
 49. Pasquariello K, Nitsch R, Theodoro B. A comparative reassessment of regional parliaments in Latin America: Parlasur, Parlándino and Parlatino. *Rev Bras Política Int*. 6 de febrero de 2017;60:1-18.
 50. Nascimento W, Santana E, Ibañez J. Modelos divergentes de integración regional: el caso ALBA-TCP y Alianza del Pacífico. *Rev Bras Estud Latinoam*. 1 de abril de 2017;7(1):2017.
 51. El Yattioui M. El ALCA, ¿un proyecto geoeconómico permanentemente enterrado? *TLA-MELAAU Rev Cienc Soc Nueva Época*. 2019;(47):344-67.
 52. Hegedús B. La actualidad de la integración suramericana: ¿Tiene futuro la UNASUR? *Acta Hisp*. 5 de octubre de 2020;(II):97-106.
 53. Casas Á. El nuevo regionalismo Latinoamericano: una lectura desde el contexto internacional. *Rev Econ Mund*. 2002;(6):137-57.
 54. Villaroel F. Opciones para la convergencia entre la Alianza del Pacífico y el MERCOSUR en facilitación del comercio [Internet]. Panamá: Organización de las Naciones Unidas; 2021 [citado 5 de julio de 2023]. 36 p. Disponible en: <https://repositorio.cepal.org/handle/11362/47587>
 55. Comunidad Andina de Naciones. Chile vuelve a la CAN como Miembro Asociado luego de 30 años de ausencia - Comunidad Andina [Internet]. [citado 7 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.comunidadandina.org/notas-de-prensa/chile-vuelve-a-la-can-como-miembro-asociado-luego-de-30-anos-de-ausencia/>
 56. SICE. Sistema de Información sobre Comercio Exterior. 2022 [citado 7 de octubre de 2023]. Novedades en materia de política comercial: Comunidad Andina-MERCOSUR. Disponible en: http://www.sice.oas.org/tpd/AND_MER/AND_MER_s.ASP
 57. Sistema de Integración Centroamericana. SICA. 2023 [citado 7 de octubre de 2023]. Una región de oportunidades. Disponible en: <https://www.sica.int/region/opportunidades>
 58. Santos, Francisco. El SICA: diálogos sobre una integración dinámica y singular en América Latina [Internet]. 1.a ed. San Salvador: Fundación ETEA para el Desarrollo y la Cooperación; 2013 [citado 5 de julio de 2023]. (Colección de estudios centroamericanos). Disponible en: https://www.fundacionetea.org/media/File/EL%20SICA_Dialogos_Integracion_%200%20C_Est_CA4.pdf
 59. Birle P. Muchas voces, ninguna voz. *Nueva Soc*. 2008;(214):143-51.
 60. Gutiérrez A. Simón Bolívar: Aproximación al pensamiento del Libertador. *Araucaria Rev Iberoam Filo Política Humanidades*. 2005;8(14):1-15.
 61. Castro A. Una modernidad diferente. En: *Modernidad, Colonialismo y Emancipación en América Latina* [Internet]. 3.a ed. Buenos Aires: Consejo Latinoamericano de Ciencias Sociales; 2018 [citado 17 de octubre de 2023]. p. 334. Disponible en: <https://biblioteca.clacso.edu.ar/clacso/gt/20180803121753/Modernidad.pdf>
 62. Arciniegas G. Nuestra América es un ensayo [Internet]. Coordinación de Humanidades, Centro de Estudios Latinoamericanos, Facultad de Filosofía y Letras, Unión de Universidades de América Latina, Centro de Estudios sobre la Universidad, Universidad Nacional Autónoma de México; 1979 [citado 7 de octubre de 2023]. Disponible en: <http://ru.ffyl.unam.mx/handle/10391/2997>
 63. Comini N, Frenkel A. La política internacional de América Latina: más atomización que convergencia. *Nueva Soc*. 23 de octubre de 2017;(271):117-29.



64. Garcé García y Santos A. Hacia una teoría ideacional de la difusión institucional. La adopción y adaptación del presidencialismo en América Latina durante el siglo XIX. *Rev Esp Cienc Política*. 2017;(44):13-41.
65. López A, García PM. La inversión extranjera directa: Definiciones, determinantes, impactos y políticas públicas. 23 de septiembre de 2020 [citado 7 de noviembre de 2023]; Disponible en: <https://publications.iadb.org/es/la-inversion-extranjera-directa-definiciones-determinantes-impactos-y-politicas-publicas>
66. Comisión Económica para América Latina y el Caribe. Hacia la transformación del modelo de desarrollo en América Latina y el Caribe: producción, inclusión y sostenibilidad [Internet]. Santiago: Naciones Unidas; 2022 [citado 15 de octubre de 2023]. 301 p. Disponible en: <https://repositorio.cepal.org/server/api/core/bitstreams/cfd9bffc-660a-4b8c-86e8-532bcf884af5/content>
67. World Bank. World Bank Open Data. 2021 [citado 7 de octubre de 2023]. GDP (current US\$)-Latin America & Caribbean. Disponible en: <https://data.worldbank.org>
68. Organización Panamericana de la Salud. Espacio fiscal para la salud en América Latina y el Caribe [Internet]. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2018 [citado 16 de octubre de 2023]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34947/9789275320006_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
69. Organisation for Economic Co-operation and Development, The World Bank. Panorama de la Salud: Latinoamérica y el Caribe 2020 [Internet]. Paris: OECD Publishing; 2020 [citado 5 de junio de 2023]. Disponible en: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/panorama-de-la-salud-latinoamerica-y-el-caribe-2020_740f9640-es
70. Organización Panamericana de la Salud. Agenda de Salud Sostenible para las Américas 2018-2030. Organización Panamericana de la Salud; 2017.
71. CEPAL. Naciones Unidas. Comisión Económica para América Latina y el Caribe; 2022 [citado 7 de noviembre de 2023]. Las tasas de pobreza en América Latina se mantienen en 2022 por encima de los niveles prepandemia, alerta la CEPAL. Disponible en: <https://www.cepal.org/es/comunicados/tasas-pobreza-america-latina-se-mantienen-2022-encima-niveles-prepandemia-alerta-la>
72. Sum G, Hone T, Atun R, Millett C, Suhrcke M, Mahal A, et al. Multimorbidity and out-of-pocket expenditure on medicines: a systematic review. *BMJ Glob Health*. 2018;3(1):e000505.
73. OEC. Observatorio de Complejidad Económica. 2021 [citado 8 de noviembre de 2023]. Medicamentos envasados. Disponible en: <https://oec.world/es/profile/hs/packaged-medicaments>
74. Sulpino F, Borges M. TD 2615 - O Setor Farmacêutico no Brasil sob as Lentes da Conta-satélite de Saúde. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada Ministerio de Economia Brasil. 18 de noviembre de 2020;1-74.
75. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Colección de estudios sectoriales y regionales. Conociendo la industria farmacéutica. 2022. [Internet]. INEGI; 2022 [citado 19 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.canifarma.org.mx/uploads/descargables/inegi.pdf>
76. Goldestein E, Monzón J, Barcos N. Ingredientes farmacéuticos Activos. Oportunidades para su desarrollo, producción y exportación [Internet]. Ministerio de Desarrollo Productivo (Argentina); 2022 [citado 17 de octubre de 2023]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2021/03/29_-_ingredientes_farmacuticos_activos_-_arg_productiva.pdf
77. El Economista América. El Economista América. Chile. 2020 [citado 8 de noviembre de 2023]. Autorizan primera planta que fabrica principios activos para medicamentos en Chile. Disponible en: <https://www.eleconomista.es/empresas-eAmchile/noticias/10727010/08/20/Autorizan-primera-planta-que-fabrica-principios-activos-para-medicamentos-en-Chile-.html>
78. Argentina. Informes de Cadenas de valor. Ficha Sectorial. Industria farmacéutica. Año 7- No 60- Febrero 2022 [Internet]. Argentina: Ministerio de Economía; 2022 feb [citado 4 de mayo de 2023]. Report No.: 60. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/industria_farmacutica_-_version_web_febrero_2022.pdf
79. Instituto Nacional de Estadística y Censos. Industria farmacéutica en la Argentina. Cuarto trimestre de 2022. Ministerio de Economía. 2023;7(49):9.
80. Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil. Laboratórios farmacêuticos oficiais do Brasil [Internet]. 1.a ed. Brasília: ALFOB; 2019 [citado 17 de octubre de 2023]. 56 p. Disponible en: <https://www.cff.org.br/userfiles/LFOBs%20Versao%20Digital.pdf>
81. Asamblea Mundial de la Salud 72°. Acceso a medicamentos y vacunas: Informe del Director General [Internet]. Organización Mundial de la Salud; 2019 [citado 26 de abril de 2023] p. 53. Report N°: A72/17. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/328626>
82. Agencia Nacional de Promoción de la Investigación, el Desarrollo Tecnológico y la Innovación. Argentina.gob.ar. 2022 [citado 8 de octubre de 2023]. Producirán en el país medicamentos pediátricos para el tratamiento crónico de la infección por VIH. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/produciran-en-el-pais-medicamentos-pediatricos-para-el-tratamiento-cronico-de-la-infeccion>
83. Brasil. Ministério do Desenvolvimento, Indústria, Comércio e Serviços. 2023 [citado 8 de octubre de 2023]. Comitê executivo do CNDI define missões para construção da política industrial. Disponible en: <https://www.gov.br/mdic/pt-br/assuntos/noticias/2023/maio/comite-executivo-do-cndi-define-missoes-para-construcao-da-politica-industrial>
84. Organización Mundial de la Salud. Evaluación y designación pública de las autoridades reguladoras como autoridades catalogadas por la OMS: documento de política [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021 [citado 27 de abril de 2023]. 13 p. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341751>
85. Organización Panamericana de la Salud. Organización Panamericana de la Salud. 2017 [citado 8 de octubre de 2023]. Sistema de Evaluación de Autoridades Reguladoras Nacionales de



- Medicamentos. Disponible en:
https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1615:2009-sistema-evaluacion-autoridades-reguladoras-nacionales-medicamentos&Itemid=0&lang=es#gsc.tab=0
86. Organización Panamericana de la Salud. Construir sistemas de salud resilientes para avanzar hacia la salud universal en la Región de las Américas [Internet]. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2022 [citado 28 de abril de 2023] p.18. Report No.: OPS/HSS/LM/22-0031. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/56475>
 87. Carreño P, Escobar M, Irarrázabal A, Rubio C, Gómez V, Weinstein C. La Farmacopea Chilena versión 2016 y su aporte a la medicina tradicional. Cuad Méd Soc. 1 de septiembre de 2020;60(3):115-7.
 88. Chile. Aprueba Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano [Internet]. Decreto 3 jun 25, 2011. Disponible en: <https://www.bcn.cl/leychile>
 89. Brasil. Dispõe sobre o registro de medicamentos de uso humano com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, inovadores, genéricos e similares. [Internet]. RDC No 753 oct 5, 2022. Disponible en: <https://www.in.gov.br/web/dou>
 90. Colombia. Por el cual se establece el procedimiento acelerado de evaluación de solicitudes de registro sanitario para medicamentos por razones de interés público o salud pública y se dictan otras disposiciones [Internet]. Decreto 2086 jun 10, 2010. Disponible en: <https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornorma-tivo/norma.php?i=39841>
 91. Argentina.gob.ar [Internet]. 2018 [citado 8 de octubre de 2023]. Instrumentos jurídicos. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/relacionesinternacionales/cooperacion-internacional/instrumentos-juridicos>
 92. Oficina Económica y Comercial de la Embajada de España en São Paulo. El mercado farmoquímico en Brasil [Internet]. ICEX; 2021 [citado 17 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.icex.es/content/dam/es/icex/oficinas/107/documentos/2021/10/documentos-anexos/DOC2021890581.pdf>
 93. Brasil. ABECÉ Regulación de Precios de Medicamentos [Internet]. Secretaría Técnica de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud; 2019 [citado 18 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/abece-regulacion-precios-medicamentos.pdf>

Si desea citar nuestro artículo:
**Problemática del acceso a los medicamentos:
 disponibilidad y la producción local en América latina**
 María Esther Ruiz Sayritupac de Nué y
 María del Carmen González Leonor
 An Real Acad Farm (Internet).
 An. Real Acad. Farm. Vol. 90. n° 1 (2024) · pp. 45-81
 DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2023.90.01.03>



ARTÍCULO DE REVISIÓN

De la microbiota como “cisne negro”: El extraño caso de los amiloides bacterianos y la neurodegeneración

Microbiota as a ‘black swan’: The strange case of bacterial amyloids and neurodegeneration

Rafael Giraldo Suárez

Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia.

Departamento de Biotecnología Microbiana, Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC), C/ Darwin 3, 28049 Madrid, España.

e-mail: rgiraldo@cnb.csic.es / ORCID: 0000-0002-5358-7488

Discurso de ingreso como académico correspondiente de la RANF

Recibido el 16 de enero de 2024; aceptado el 2 de febrero de 2024

Disponible en Internet el 31 de marzo de 2024

PALABRAS CLAVE

microbiota
neurodegeneración
metabolitos microbia-
nos
amiloides bacterianos
priones
RepA-WH1

RESUMEN

La microbiota humana es la compleja comunidad de microorganismos que colonizan nuestros epitelios, con especial presencia en el intestino grueso. Investigaciones recientes vinculan a la microbiota con diversas patologías, entre las cuales aquí me ocuparé de las enfermedades neurodegenerativas. Metabolitos generados por las bacterias de nuestra microbiota tienen propiedades moduladoras de la inflamación, interaccionando con receptores específicos en el epitelio intestinal, permeando el tejido subyacente y abriéndose paso hacia los vasos sanguíneos, alcanzando así el sistema nervioso central (SNC). Por otra parte, proteínas con el potencial de agregar ordenadamente en forma de amiloides, secretadas por las bacterias para construir la matriz que entreteje las biopelículas que les permiten persistir en el intestino, pueden utilizar para llegar al SNC una vía alternativa: las terminaciones parasimpáticas del nervio vago, propagándose como priones (amiloides infectivos), lo que constituye el denominado “eje intestino-cerebro”. Una vez en el SNC, los amiloides bacterianos pueden promover la agregación de proteínas amiloidogénicas implicadas en neurodegeneración (α -sinucleína, Tau, A β , Sod1). En este artículo se revisan y ponderan algunas de las recientes evidencias experimentales que, principalmente en sistemas modelo animales, asignan un papel central para la microbiota en la etiología de las enfermedades neurodegenerativas, así como los estudios realizados en el laboratorio del autor que han conducido al desarrollo de un sistema modelo mínimo, exclusivamente bacteriano, que recapitula aspectos moleculares esenciales de una enfermedad neurodegenerativa.

KEYWORDS

microbiota
neurodegeneration
microbial metabolites
bacterial amyloids
prions
RepA-WH1

ABSTRACT

The human microbiota is the complex community of microorganisms that colonize our epithelia, with a special presence in the large intestine. Recent research links the microbiota to various pathologies, among which I will focus here on neurodegenerative diseases. Metabolites generated by the bacteria of our microbiota have inflammation-modulating properties, interacting with specific receptors in the intestinal epithelium, permeating the underlying tissue and making their way into the blood vessels, thus reaching the central nervous system (CNS). On the other hand, proteins with the potential to aggregate in the form of amyloids, secreted by bacteria to build the matrix that interweaves the biofilms that allow them to persist in the intestine, can use an alternative route to reach the CNS: the parasympathetic endings of the vagus nerve, spreading as prions (infective amyloids), in what is known as the “gut-brain axis”. Once in the CNS, bacterial amyloids can promote aggregation of amyloidogenic proteins involved in neurodegeneration (α -synuclein, Tau, A β , Sod1). This article reviews and discusses some of the recent experimental evidence that, mainly in animal model systems, assigns a central role for the microbiota in the aetiology of neurodegenerative diseases, as well as the studies performed in the laboratory of the author that have led to the development of a minimal, exclusively bacterial model system that recapitulates essential molecular aspects of a neurodegenerative disease.

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

ISSN: 1697-4271 E-ISSN: 1697-428X/Derechos Reservados © 2024 Real Academia Nacional de Farmacia.

Este es un artículo de acceso abierto



1. INTRODUCCIÓN

La microbiota, el conjunto de los microorganismos que colonizan nuestros epitelios (la piel, las cavidades orofaríngea, respiratoria y, en términos cuantitativos, especialmente la digestiva), ha sido contemplada por largo tiempo con sospecha por su potencial como foco de enfermedades infecciosas. Sin embargo, aportaciones provenientes de la ecología microbiana y de la genómica, en particular de las tecnologías que permiten la secuenciación masiva del DNA en entornos naturales complejos (metagenómica) y de la caracterización mediante espectrometría de masas de las moléculas presentes en dichos entornos (metabolómica), nos describen en la actualidad un escenario en el que la inmensa mayoría de los microorganismos que componen la microbiota participan en una red de interacciones beneficiosas para el organismo hospedador (1,2). Los resultados de las aproximaciones experimentales “ómicas”, integrados por la biología de sistemas, a la par nos abruma y fascinan con grandes cifras que parecen propias de la cosmología: las alrededor de 10000 especies de nuestra microbiota (principalmente bacterias, pero también arqueas, hongos y protistas) comprenden un número total de células ($\approx 3,8 \times 10^{13}$) parejo a las del cuerpo humano, mientras que los genes que aquéllas portan (el microbioma) excede en una razón 100:1 a los aproximadamente 22000 descritos en nuestro genoma (3).

La relación entre microbiota y enfermedades neurodegenerativas arranca de estudios epidemiológicos que relacionan eventos de infección respiratoria o intestinal, con capacidad proinflamatoria, y un agravamiento o aceleración de los síntomas neurológicos en pacientes ya diagnosticados de neurodegeneración (4). Durante los últimos años, tanto las infecciones como las perturbaciones en la composición de la microbiota (disbiosis) están siendo estudiadas en relación con la fase silente asintomática de las enfermedades neurodegenerativas, o asociadas con sus estadios iniciales (pródromos) (5-10). Está comúnmente aceptado que cuando las enfermedades neurodegenerativas pasan a una fase sintomática el margen para una intervención terapéutica es ya escaso, por lo que hay un interés renovado por caracterizar aquellos factores, entre ellos las infecciones y la disbiosis, que pudiesen participar en primera instancia como desencadenantes de dichas enfermedades (11).

En este artículo contemplaré primero el estado de la cuestión concerniente a las relaciones entre microbiota bacteriana y SNC, en particular lo relativo a los metabolitos con actividad neurotrópica asociados a disbiosis y la evidencia disponible, superando la mera correlación que no implica necesariamente causalidad (12-13), sobre la neurotoxicidad de las proteínas y

péptidos de naturaleza amiloide generados por la microbiota (Figura 1). Por último, se presentará nuestro trabajo en el desarrollo de un sistema modelo mínimo, totalmente bacteriano, de una proteinopatía amiloide intracelular que delinea aspectos esenciales de las rutas mitocondriales en neurodegeneración (Figura 2).

2. INTERACCIONES ENTRE LOS MICROORGANISMOS Y EL SNC

2.1. Metabolitos neurotrópicos asociados a la microbiota y su disbiosis

Los estudios que han abordado la microbiota humana mediante aproximaciones de biología integrativa (metagenómica, proteómica, metabolómica y análisis de sistemas) han puesto de manifiesto, en las heces y en el mucus que recubre el intestino grueso, la presencia de moléculas orgánicas con un origen claramente microbiano: ácidos grasos de cadena corta (SCFA, por sus siglas en inglés: acetato, propionato y butirato, principalmente), vitaminas y derivados de aminoácidos, así como subproductos de la alteración por parte de los microorganismos de biomoléculas del hospedador (14-16). Dichos metabolitos pueden ser reconocidos por receptores específicos en las células del epitelio intestinal, tales como los del tipo Toll (TLRs) o los acoplados a proteínas-G (GPCRs), que transmiten señales a factores transcripcionales específicos con el resultado de un fortalecimiento de la integridad de la barrera intestinal, tanto de las uniones apicales estrechas como de las que delimitan la *lamina propria* basal. Sin embargo, la interacción con metabolitos como poliaminas o histamina resultan en el epitelio en una respuesta mediada por el inflammasoma, lo que produce el debilitamiento, e incluso la disrupción, de dicha barrera (15). Un correcto balance de la microbiota prima la primera de las respuestas mencionadas, mientras que su disbiosis da lugar a la segunda de ellas.

Una ruta alternativa por la que los metabolitos generados por la microbiota podrían alcanzar el SNC es el denominado “eje intestino-cerebro”. La capa tisular subyacente al epitelio intestinal presenta enervaciones, tanto aferentes (sensoras) como eferentes (motoras), del sistema parasimpático. En concreto, el nervio vago es el canal por el que, mediante transporte axonal retrógrado, diversas moléculas con origen microbiano y propiedades neurotransmisoras y moduladoras (SCFAs, GABA, oxitocina, entre otras) ejercerían una influencia neta sobre el SNC (17,18). Esta hipótesis ha sido confirmada por diversos estudios conductuales llevados a cabo con roedores, vinculando dichos metabolitos con una reducción sintomática de estados de estrés, ansiedad y depresión. En lo que concierne a los procesos inflamatorios locales en el intestino, los SCFAs



ejercen una actividad antiinflamatoria, al modular la diferenciación de los linfocitos T reguladores (mediada por un aumento de IL-10), reducir la actividad de macrófagos y células dendríticas y disminuir la proliferación de linfocitos T citotóxicos (15). Dichos efectos locales pueden ejercerse también a distancia sobre el SNC, pues algunas de esas pequeñas moléculas, dispersadas por el torrente sanguíneo, son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y de ejercer su efecto sobre neuronas y células gliales (9). Así, en el caso de enfermedades neurales de naturaleza autoinmune e inflamatoria, como la esclerosis múltiple, se comprobó un efecto beneficioso de derivados del aminoácido triptófano, vía la acción de la triptofanasa bacteriana y modificaciones enzimáticas adicionales que generan ligandos reconocidos por los receptores de arilos hidrocarbonados (AHR) en los astrocitos, con el resultado de una reducción de la neuroinflamación asociada a la enfermedad en un modelo animal (19).

En los últimos años hay un interés creciente en la capacidad de vesículas extracelulares (ECVs) de membrana, generadas naturalmente en todos los organismos vivos, para actuar como vehículos de la señalización intercelular, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. La microbiota intestinal es una de las fuentes más abundantes de ECVs, pudiendo éstas transportar tanto metabolitos como pequeños RNAs reguladores y proteínas (20-22). Como se comentará más adelante, las ECVs son consideradas también potenciales vehículos para la propagación de los agregados amiloides.

Los efectos beneficiosos de los metabolitos arriba indicados se ven alterados de manera significativa en la disbiosis que suele estar clínicamente asociada a las enfermedades neurodegenerativas, pudiendo por el contrario tener un efecto promotor de la progresión de éstas (15). Paso a continuación a pormenorizar esa relación ambivalente entre metabolitos microbianos y neurodegeneración en el contexto de tres de las enfermedades con mayor prevalencia e impacto socio-sanitario.

2.1.1. Enfermedad de Parkinson (EP)

Esta enfermedad neurodegenerativa, descrita por vez primera en 1817 por el médico inglés que le da nombre, James Parkinson (1755-1824), comprende un conjunto de patologías relacionadas con la agregación de la proteína sináptica α -sinucleína en diversas áreas cerebrales, en especial en zonas del mesencéfalo como la *substantia nigra (pars compacta)*, formando los denominados cuerpos de Lewy en neuronas dopaminérgicas. Sus síntomas implican disfunciones motoras y, en fases avanzadas, cognitivas. Es la segunda enfermedad neurodegenerativa con mayor prevalencia (hasta un 1% de los mayores de 60 años) (11).

La enfermedad de Parkinson fue la primera neurodegeneración para la que se obtuvo evidencia experimental sobre su vinculación con la microbiota. En 2016, el grupo de Sarkis Mazmanian (23), utilizando un modelo murino de EP que sobreexpresaba un transgén de la α -sinucleína humana, descubrió que ratones que habían sido sometidos desde su nacimiento a condiciones de esterilidad (ausencia de microbiota), o a un tratamiento antibiótico intensivo, manifestaban en diversas pruebas de motricidad una respuesta similar a la observada, tras el mismo tratamiento, en una cohorte de ratones control con genotipo silvestre. Cuando ambos grupos de animales se criaban en condiciones en las que su microbiota era la adquirida espontáneamente en las jaulas y bajo un régimen de alimentación estándar, los ratones transgénicos para la α -sinucleína mostraban dificultades claras para alcanzar en las pruebas de motricidad una puntuación similar a la lograda por los controles. Estudios de inmunohistoquímica revelaron, en el caso de los ratones transgénicos, un aumento neto de α -sinucleína agregada y fosforilada en la Ser129 (marcadores característicos de la EP) en las áreas cerebrales habitualmente afectadas en dicha patología. El análisis metagenómico de las heces de los roedores indicó una presencia mayor de Proteobacterias en los ratones transgénicos y una disminución correlativa de la de Firmicutes, que podría estar detrás del aumento, según se desprende de estudios metabólicos, de SCFAs en las heces de los ratones transgénicos. Esta observación tiene su paralelo en los resultados similares de análisis realizados con heces humanas de individuos control y de pacientes de la EP. Al realizar una transferencia de esas heces humanas a los ratones, los transgénicos para α -sinucleína manifestaban una exacerbación de los síntomas sólo cuando el material fecal procedía de pacientes de EP. Lo más sugestivo es que bastaba suplementar con SCFAs la dieta de los ratones criados en condiciones de esterilidad o tratados con antibióticos para que los transgénicos para la α -sinucleína mostrasen la plena sintomatología motora y la histopatología asociadas a la enfermedad. Con las limitaciones inherentes a tratarse de un modelo murino en un contexto de sobreexpresión de la α -sinucleína, este estudio representó la primera evidencia científica de la vinculación entre la microbiota y sus metabolitos en el desarrollo de una enfermedad neurodegenerativa (23), posteriormente extendida a otras moléculas (24).

2.1.2. Enfermedad de Alzheimer (EA)

Esta dolencia neurodegenerativa, la de mayor prevalencia (hasta el 6% de la población mayor de 60 años), lleva el nombre de Alois Alzheimer (1864-1915) quien la describió en una publicación fechada en 1907. La enfermedad, que cursa con un deterioro cognitivo



progresivo y severo, afecta primero a la corteza entorrinal y al hipocampo para extenderse después a la corteza temporal, la amígdala y finalmente a otras áreas corticales. Se vincula con la aparición de agregados amiloides fibrilares de dos proteínas, Tau (factor regulador del ensamblaje de los microtúbulos) que, relacionada con su hiperfosforilación, forma ovillos intracelulares en las neuronas, y los péptidos $A\beta_{1-42}$ y $A\beta_{1-40}$ (provenientes de la proteólisis de APP, una proteína de la membrana sináptica), que constituyen densas placas extracelulares (11).

Existe evidencia de una actividad antimicrobiana del péptido $A\beta_{1-42}$, lo que podría indicar una posible respuesta innata ante infecciones bacterianas (25,26). Una relación directa entre la EA y la microbiota se reportó en 2019 al describirse que una bacteria responsable de infecciones periodontales, *Porphyromonas gingivalis*, estaba presente en muestras de anatomía patológica *postmortem* en pacientes de esa neurodegeneración (27). Estudios de inmunocitoquímica empleando anticuerpos contra las gingipaínas, proteasas características de la bacteria que son secretadas para la desorganización tisular del hospedador durante la colonización de éste, así como análisis de PCR cuantitativa, mostraron la huella de *P. gingivalis* en los tejidos analizados. Dada la extraordinaria capacidad de esta bacteria para generar ECVs, lo más probable es que los marcadores moleculares mencionados sean transportados por ECVs que hayan atravesado la barrera hematoencefálica, no debido a una infección *in situ* (28). Se desconocen los detalles sobre cómo la bacteria podría ser un factor relevante en la etiología y el desarrollo de la EA en el nivel molecular, pero tanto las fibras de Tau como las placas formadas por péptidos $A\beta$ colocalizaban con las gingipaínas en un modelo murino de infección. Estudios realizados con ratones mostraron que el tratamiento con un inhibidor específico de las gingipaínas reducía la carga bacteriana y los niveles de marcadores de la enfermedad como $A\beta_{1-42}$ y $TNF\alpha$ (27).

Un estudio reciente (2023) realizado por un consorcio liderado por David Holtzman (29), ha arrojado información adicional sobre cómo la microbiota intestinal puede impactar en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, dependiendo del alelo del gen *APOE*, un factor clave en la neurodegeneración mediada por Tau, expresado en ratones modelo de la enfermedad, con efectos más marcados para las isoformas ApoE3 y ApoE4. El haber sido criados en ambiente estéril, al igual que el tratamiento con antibióticos (30), reducía la huella histopatológica de la enfermedad, en términos de atrofia cerebral y detección de Tau fosforilada en el hipocampo, y (sobre todo en fondos genéticos que expresan el alelo ApoE3) conllevaba una reducción significativa de la extensión y ramificación de las terminaciones en las células de la

microglía (29). Dichos resultados fueron desiguales en machos y hembras, siendo las segundas mucho menos sensibles al tratamiento antibiótico, en consonancia con estudios metagenómicos que mostraron que los ratones de diferente sexo presentaban microbiotas con composiciones marcadamente distintas. El análisis metabólico de las heces de los ratones mostraba que la ingesta de antibióticos correlacionaba con una disminución significativa de los niveles de SCFAs en las muestras (29), en el mismo sentido de lo apuntado en la sección anterior para el modelo murino de la EP (23). Un segundo trabajo, en el que se realizaron transferencias fecales a ratas desde cohortes de donantes humanos diagnosticados de Alzheimer o controles sanos, mostró la capacidad de la microbiota de los pacientes, enriquecida en bacterias del género *Desulfovibrio*, para interferir con la neurogénesis en el hipocampo, correlacionándose con síntomas tanto histológicos (epitelio intestinal) como conductuales y de aprendizaje (31).

2.1.3. Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)

La ELA es una enfermedad que afecta a las neuronas motoras y que cursa de manera relativamente rápida, conduciendo a la parálisis total del paciente y a su fallecimiento por insuficiencia respiratoria. Fue descrita por vez primera en 1873 por Jean-Martin Charcot (1825-1893). Al contrario de lo que sucede con la EP y la EA, donde una o dos proteínas forman las inclusiones fibrilares cerebrales características de esas enfermedades, en el caso de la ELA son diversas las proteínas potencialmente implicadas (*Sod1*, *TDP-43*, *Fus* y *C9orf72*, entre otras). En el SNC, las áreas principalmente afectadas son el córtex motor y el tronco cerebral. Su prevalencia es menor que las de la EA y la EP (hasta 8 casos por cada 100000 habitantes), siendo hasta un 15% de dicha cifra de origen genético, ligado principalmente a mutaciones en el gen de la superóxido dismutasa 1 (*SOD1*) (11).

Quizás el hallazgo más significativo relacionado con una vinculación entre microbiota y ELA sea el reportado en 2019 por los laboratorios de Eran Elinav y Eran Segal (32), nuevamente en un modelo transgénico murino de la enfermedad que, en este caso, expresaba una variante alélica mutante humana del gen *SOD1*. En ratones criados en condiciones de esterilidad, o sometidos a un tratamiento antibiótico, diversos ensayos de motricidad mostraron que la composición de la microbiota es un factor agravante y acelerador de los síntomas propios de la ELA. Estudios paralelos de metagenómica indicaron que los ratones transgénicos presentaban la pérdida casi absoluta de *Akkermasia muciniphila*, una bacteria presente por el contrario en la microbiota intestinal de los animales control. Aproximaciones metabólicas mostraban que esa



disbiosis estaba correlacionada con una disminución significativa del metabolito nicotinamida (una de las formas de la vitamina B₃). Bastaba con inocular *A. muciniphila* en los ratones para que en éstos mejoraran sensiblemente los síntomas de la ELA, mientras que componentes de la microbiota de los ratones transgénicos (como *Ruminococcus* y *Parabacteroides*) los exacerbaban. Lo que resultó decisivo fue que el suplementar nicotinamida en la dieta de los ratones afectados era suficiente para que éstos recuperaran cierta motricidad, sin que llegase a ser pareja a la estimada para los controles. No obstante, esa mejora sintomática no tenía reflejo en un aumento significativo de la supervivencia de los ratones modelo de ELA. Por último, estudios realizados con heces de pacientes de ELA y controles sanos mostraron que, efectivamente, los niveles de la vitamina B₃ se hallaban reducidos en los primeros.

En resumen (Figura 1), la evidencia acumulada durante los últimos años permite afirmar que la microbiota tiene un impacto neto significativo en el desarrollo, y quizás también en la etiología, de las enfermedades neurodegenerativas que, en primera instancia, parece ser ejercido por metabolitos secretados o modificados por los microorganismos, lo que abre una ventana al desarrollo futuro de intervenciones propiamente farmacológicas (33,34). Sin embargo, es necesaria una doble nota de cautela pues las evidencias anteriormente comentadas provienen de sistemas modelo animales y su extrapolación a pacientes humanos es incierta. Por otro lado, en todos los casos mencionados las actuaciones sobre la microbiota tienen efectos de alivio sintomático, no propiamente terapéutico. En este sentido, cabe señalar que la crisis actual producida por las multirresistencias bacterianas a los antibióticos acarrea una amenaza adicional al restringir también la utilidad de estos fármacos para la modulación de la microbiota como parte del tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. En la siguiente sección se tratará sobre una segunda vía, conceptualmente más compleja, a través de la cual los microorganismos actúan sobre el curso de las enfermedades neurodegenerativas.

2.2. Disbiosis y amiloides neurotóxicos

Rudolf Virchow (1821-1902), uno de los padres de la histología, describió en 1854 la presencia de inclusiones en secciones fijadas de cerebros de pacientes con edad avanzada cuando aquéllas se trataban con una tinción específica del almidón, por lo que las denominó amiloides. Poco después, en 1859, el químico Friedrich Kekulé (1829-1896) identificó correctamente el material componente de dichas inclusiones como “albuminoide”, es decir, proteico, pese a lo cual la denominación que ha prevalecido es la primera (35).

En la actualidad se ha determinado que cada una de las enfermedades neurodegenerativas (y algunas de las sistémicas, como diversas amiloidosis renales, hepáticas y articulares) estudiadas hasta fecha se correlaciona con la presencia de depósitos amiloides de una proteína específica distinta, propia de la patología concreta, localizados en regiones anatómicamente diferentes, características también de cada enfermedad (36). En el nivel molecular, los amiloides son agregados de una proteína dada en los que cada una de las moléculas de ésta transforma su estructura incrementando su composición en hebras- β , que se apilan perpendicularmente constituyendo el eje de una estructura fibrilar (denominada lámina- β cruzada) (37). Las proteínas amiloidogénicas presentan pues al menos dos plegamientos alternativos (desordenado o nativo de partida y amiloide final), siendo el primero el único que puede ser predicho por los algoritmos basados en inteligencia artificial, como AlphaFold, que por el momento son incapaces de identificar la estructura amiloide alternativa (38-39). El amiloide es el estado termodinámicamente más estable que puede adoptar una proteína y, debido a las complejidades de su trayectoria de plegamiento y ensamblaje (control cinético), por influencia de las condiciones físico-químicas y de la presencia de ligandos (cofactores), puede dar lugar a estructuras fibrilares alternativas (polimorfos) que suelen correlacionarse con diversos fenotipos (síntomas) de la enfermedad con la que se relacionan (37,40). Otra característica particular de los amiloides es el fenómeno de polimerización nucleada, por el que agregados discretos de una proteína amiloidogénica (usualmente oligómeros prefibrilares de la misma) son capaces de transferir por contacto su conformación amiloide a moléculas solubles (nativas) de esa misma proteína, e incluso a otras con un grado de identidad de secuencia elevado, en lo que se denomina agregación o “siembra” cruzada (40). Esta agregación cruzada es la responsable de la capacidad de propagación intercelular de los amiloides, tanto por la vía retrovagal como, una vez en el propio SNC, entre áreas cerebrales distales o, en el caso de los amiloides infectivos (cuyo paradigma es el prion PrP) (41), entre organismos. Dicha nucleación se detecta como una aceleración de la progresión de la enfermedad en el organismo receptor *in vivo*, o como un adelanto de la fase exponencial (por reducción del tiempo de latencia necesario para generar el núcleo amiloide) en las curvas sigmoideas características de la cinética de agregación *in vitro* (40).

2.2.1. Biopelículas bacterianas y enfermedad de Parkinson

Las biopelículas son consorcios microbianos que constituyen formas de persistencia ante condiciones ambientales no favorables, incluido el tratamiento con antibióticos, lo que supone un problema sanitario de primer orden en el actual contexto de expansión



incontrolada de las multirresistencias. En las biopelículas, los microorganismos en sí entretienen una compleja trama extracelular formada por polisacáridos, DNA y proteínas de naturaleza amiloide, siendo estas últimas de particular importancia para dotar de resistencia mecánica al conjunto del biomaterial resultante (42,43). La primera proteína amiloidogénica caracterizada como parte de una biopelícula fue CsgA, que es el constituyente principal de unos *pili* denominados *curli* en la bacteria Gram-negativa *Escherichia coli* (44). La secreción y ensamblaje como amiloide de CsgA es un proceso complejo que requiere múltiples cofactores, entre ellos un canal específico en la membrana externa, chaperonas periplasmáticas y una proteína nucleadora de la amiloidogénesis (45). Estructuras fibrilares amiloides análogas a CsgA/*curli* se han descrito posteriormente en otras bacterias Gram-negativas (FapC en *Pseudomonas*) (46) y Gram-positivas (TasA en *Bacillus*, Bap y PSMs en *Staphylococcus*) (47-49).

La primera evidencia sobre una posible relación con la neurodegeneración de los amiloides extracelulares secretados por la microbiota se obtuvo en estudios *in vitro* realizados por el grupo de Matthew Chapman (2015), en los que una chaperona (CsgC) encargada de contribuir al ensamblaje de *curli* era capaz de inhibir la agregación de la α -sinucleína humana recombinante (50). *In vivo*, el equipo de Robert Friedland (2016) mostró en ratas y en el nematodo *Caenorhabditis elegans*, un hospedador versátil para estudiar la microbiota por la facilidad para controlar la composición de las bacterias con las que se le alimenta, que *curli* generaba depósitos amiloides de la α -sinucleína en células neurales, tanto en ganglios entéricos como cerebrales (51). En otro estudio realizado en gusanos transgénicos para la α -sinucleína humana, expresada en el tejido muscular o en diversas neuronas, ésta era inducida a agregar (resultando en una reducción de la motilidad) cuando la dieta estaba constituida por *E. coli* silvestre, mientras que dicho efecto no se observaba en la misma medida cuando el genotipo de las bacterias suministradas como alimento era Δ csgA. Si en la dieta se incluía una molécula polifenólica natural con propiedades anti-agregativas de los amiloides (epigallocatequina-3-galato, EGCG) la agregación de la α -sinucleína se reducía significativamente (52). En un tercer trabajo, el cambio a una dieta constituida por *B. subtilis* era capaz de revertir ese efecto proagregativo de *E. coli*, lo que se debía a un aumento en los gusanos del metabolismo de esfingolípidos inducido por *Bacillus* (53).

Utilizando el mismo modelo murino transgénico de EP mencionado anteriormente (23), los grupos de M. Chapman y S. Mazmanian mostraron que la colonización de ratones criados en esterilidad con *E. coli* secretora

de *curli* o con un control en el que se habían delecionado varios genes de *curli*, entre ellos *csgA*, tenía efecto dispar en los animales (54): en cuanto a habilidades motoras, ratones a los que se habían transferido con la dieta bacterias Δ csgA presentaban una respuesta mejor que los que habían recibido bacterias silvestres y, en lo que se refiere a marcadores histológicos, se observaba una menor acumulación de la forma más amiloidogénica de la α -sinucleína (fosforilada en la Ser129). La inclusión de EGCG en la dieta, como se ha apuntado anteriormente para *C. elegans* (52), producía una mejora significativa en las habilidades motoras de los ratones inoculados con las bacterias silvestres (54).

Dirigiendo la mirada a otros componentes de la microbiota distintos de las bacterias, un trabajo reciente ha mostrado que la proteína priónica Sup35 de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* también es capaz de inducir la agregación citotóxica de la α -sinucleína, tanto *in vitro* como en un modelo murino de infección por vía nasal, siendo ésta bloqueada por un tratamiento con el antifúngico fluconazol (55). Estas observaciones apoyan que el impacto de la microbiota sobre las enfermedades neurodegenerativas, al menos en el caso de la EP, podría no deberse sólo a su componente mayoritario procarionótico.

Es importante considerar otros factores que colateralmente contribuyan a la acción de la microbiota sobre el SNC. Un estudio reciente, abordó el efecto de la dieta sobre la agregación de la α -sinucleína en el modelo transgénico murino, midiendo su efecto sobre distintas habilidades motoras (SNC) y, localmente, en el intestino (56). El resultado, cuando la microbiota intestinal secretaba *curli*, fue una exacerbación de los síntomas de la EP si los ratones además estaban alimentados con una dieta pobre en fibra, mientras que una alimentación rica en fibra tenía un efecto protector. Estos resultados van en la línea trazada por el popular dicho: de alguna manera, “somos lo que comemos”.

2.2.2. Perspectivas sobre el impacto de los amiloides bacterianos en las enfermedades neurodegenerativas

Cabe la posibilidad de que amiloides de origen bacteriano disparen a CsgA/*curli* (o sus análogos FapC, TasA, Bap y PSMs) puedan actuar como nucleadores de la agregación de diversas proteínas en el organismo hospedador. Búsquedas computacionales en las secuencias completas de los genomas bacterianos presentes en el tracto gastrointestinal, dirigidas a localizar genes codificadores de proteínas con potencial amiloide, han identificado, sólo en la subfamilia de proteínas intrínsecamente desordenadas con dominios



del tipo prion, unas 138000 proteínas probablemente amiloidogénicas, distribuidas entre más del 60% de las bacterias del microbioma (57). Nuevamente, los modelos basados en *C. elegans* han abierto camino a la validación experimental con alto rendimiento de todas esas secuencias, seleccionando aquellas que son agregativas, citotóxicas y con efectos sobre el comportamiento de los gusanos, complementada con diversas aproximaciones de biología molecular y biofísicas (58). El fenotipo (relativo al aprendizaje y condicionamiento conductual) que expresaban los gusanos era similar al descrito en modelos más complejos de EA. En un estudio anterior, gusanos que expresaban Aβ₁₋₄₂ o Sod1 presentaban también neurodegeneración compatible con EA y ELA, respectivamente, tras la ingesta de una estirpe de *E. coli* que expresaba CsgA (52).

Si los amiloides con origen en la microbiota intestinal son potencialmente causantes de neurodegeneración, por su capacidad para nuclear la agregación cruzada de proteínas amiloidogénicas humanas, su neutralización es un objetivo de indudable interés biomédico. En nuestro laboratorio estamos desarrollando mediante aproximaciones de biología sintética dispositivos basados en porinas, proteínas intrínsecas de la membrana externa bacteriana con estructura de barril-β, a los que hemos dotado de la capacidad para unirse a péptidos y proteínas amiloides a través de su reconocimiento homotípico (el ensamblaje amiloide de secuencias idénticas) (59). Para ello, hemos insertado en uno de los lazos extracelulares de la porina de *E. coli* OmpF un péptido con la misma secuencia que la de un segmento amiloidogénico presente en una proteína bacteriana diana. El ensamblaje amiloide del péptido, marcado con una sonda fluorescente, sobre el lazo que incorpora su secuencia en OmpF es detectable en la superficie de las células de *E. coli* mediante microscopía de fluorescencia (59). Las bacterias podrían actuar así como atractores de los amiloides generados por la microbiota intestinal, evitando que pudieran alcanzar por la vía retrovagal el SNC.

El ensayista y matemático norteamericano de origen libanés Nassim Taleb (n. 1960) acuñó el término “cisne negro” para referirse a los sucesos que ocurren por sorpresa, pues ningún analista los había previsto ni tenido en cuenta porque, *a priori*, eran improbables, y que terminan teniendo un gran impacto. Paradójicamente, *a posteriori*, esos acontecimientos se racionalizan haciéndolos predecibles o explicables, dando así la impresión de que se esperaba que ocurrieran. En este sentido, la microbiota fue un cisne negro en el campo de las enfermedades neurodegenerativas, si bien en la actualidad está ya en la fase de su plena aceptación, en la que caben esperar

nuevos hallazgos que consoliden y extiendan el papel desempeñado por los metabolitos y los amiloides bacterianos (Figura 1).

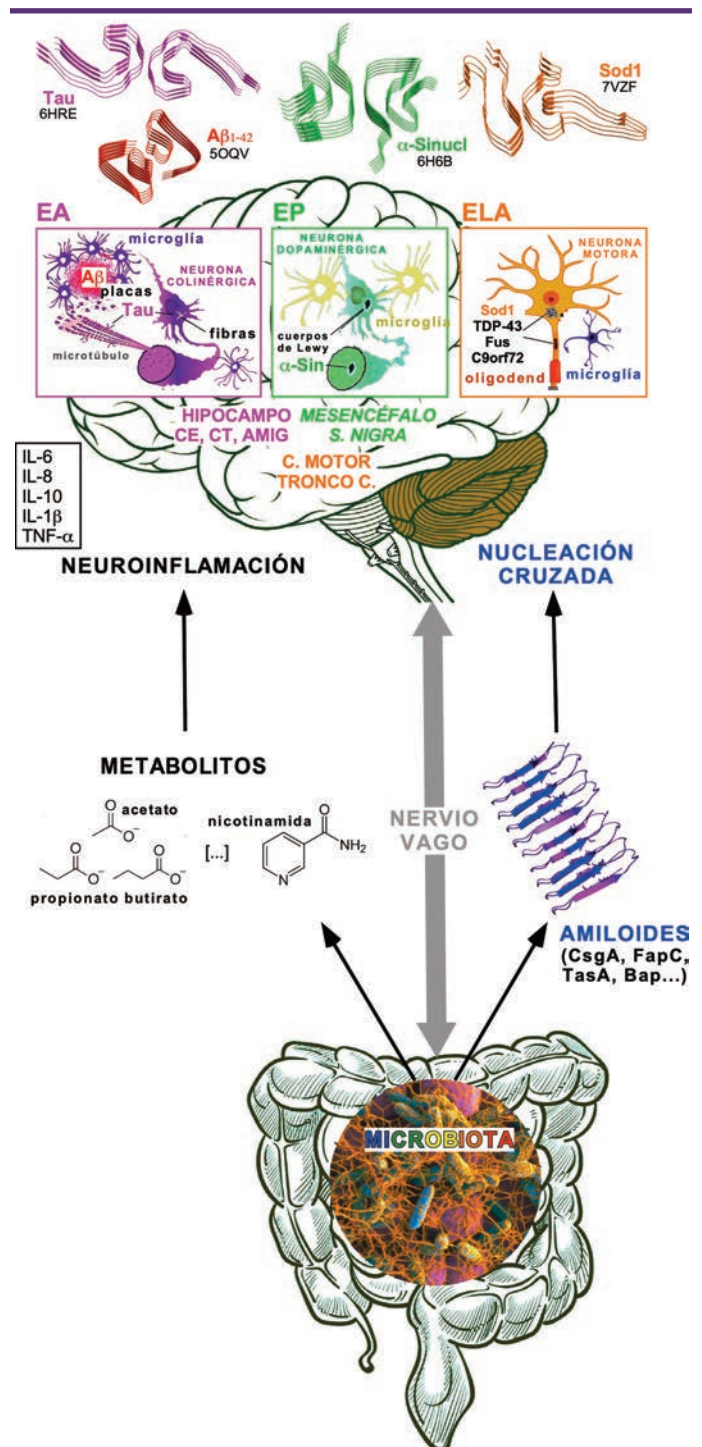


Figura 1. Una visión esquemática integrada de las interacciones entre microbiota y neurodegeneración, mediadas a través del “eje intestino-cerebro”. El dibujo recoge algunos de los metabolitos microbianos (izquierda) y de las proteínas bacterianas amiloidogénicas (derecha), que son relevantes en las tres enfermedades neurodegenerativas revisadas en este trabajo (arriba). Secciones fibrilares de algunas proteínas cuyas estructuras son moldeadas sobre los amiloides secretados por la microbiota se muestran por los paneles específicos de cada



3. RepA-WH1, EL PRIMER MODELO BACTERIANO DE AMILOIDOSIS INTRACELULAR

Uno de los protagonistas de la creación de la biología molecular, Jacques Monod (1910-1976), en una apuesta por la universalidad de esa disciplina desarrollada fundamentalmente sobre modelos procarióticos, afirmó que (en biología) “lo que es válido para *E. coli* es válido para el elefante”, aforismo que fue perdiendo fuerza al ir desentrañándose la extraordinaria complejidad de los organismos eucariotas multicelulares. Cabe plantearse si sería posible invertir los términos de la sentencia de Monod, adaptando a las bacterias un proceso exclusivo de los organismos más complejos; así ¿podría desarrollarse a partir de éstas un modelo minimalista para el estudio de las proteinopatías amiloides? Con ese objetivo, en el laboratorio del autor se adoptó a finales de la década de 2000 una aproximación propia de la biología sintética para el estudio de los amiloides bacterianos, tanto en cuanto a su caracterización estructural y funcional como para explorar sus posibles aplicaciones en biotecnología y biomedicina.

3.1. RepA-WH1, un amiloide funcional en la replicación del DNA plasmídico

Las proteínas Rep son factores esenciales para la replicación de muchos plásmidos en las bacterias Gram negativas. En el laboratorio del autor se estudia, desde hace 30 años, la proteína RepA del plásmido pPS10 de *Pseudomonas* (Figura 2A). Como dímero, RepA reprime la transcripción de su propio promotor mediante la unión a una secuencia operadora repetida inversamente, mientras que su monomerización al unirse a una secuencia de 22 pb repetida en tándem (iterones, en número de cuatro, ubicados en el origen de replicación, *oriV*) activa a RepA para la iniciación de la replicación del DNA plasmídico (61). Una vez que se completa la replicación del DNA, RepA modula el ensamblaje de un amiloide funcional que acopla físicamente las dos copias del plásmido resultantes, inhibiendo así rondas adicionales de replicación (62). Clave en esa conmutación funcional en RepA es un cambio conformacional que afecta al dominio N-terminal (WH1) en la proteína, incrementando su contenido en lámina-β, y que es desencadenado por su unión específica, pero con baja afinidad, a uno de los extremos de cada iterón (63-65). El reconocimiento con mayor afinidad del otro extremo por el dominio C-terminal en RepA (WH2) (66), limita la unión de la proteína a la extensión precisa abarcada por los iterones (88 pb) (62). Así, la restricción topológica de su agregación por la secuencia diana en el DNA es el mecanismo a través del cual RepA ensambla un amiloide funcional, evitando su polimerización indefinida que podría llevar a una agregación amiloide citotóxica (67).

3.2. Perspectivas estructurales sobre los amiloides de RepA-WH1

El primer hallazgo sobre las bases moleculares de la amiloidogénesis del dominio RepA-WH1 (Figura 2B) fue que, una vez separado de WH2, su unión transitoria a distintas secuencias cortas (11 pares de bases) de DNA del plásmido promovía la formación de diferentes ensamblajes proteicos, incluyendo fibras (68). Es interesante que la mutación más frecuente encontrada en cribados genéticos dirigidos a modular la actividad de RepA en la replicación del plásmido, el cambio de Ala31 por Val en una región propensa a la amiloidogénesis en WH1 ($L_{26}VLCVSLI_{34}$) (61), mejoraba sustancialmente el ensamblaje de RepA-WH1 en fibras amiloides *in vitro*. Éstas tenían unas dimensiones de 25 nm de grosor y una longitud variable, según reveló la microscopía electrónica de transmisión (TEM), estando constituidas por la asociación lateral de varios filamentos más finos (4 nm), en los cuales la proteína se ensamblaba como hebras helicoidales simples o dobles con una sección axial tubular. Los filamentos se torsionaban en las fibras dando lugar a una superhélice levógira, de acuerdo con observaciones de microscopía de fuerza atómica (AFM) (69).

Estudios recientes de resonancia magnética nuclear (NMR) revelaron que la unión del DNA a RepA-WH1 desestabilizaría su interfaz de dimerización como lámina-β, al romper la red de interacciones catión-π entre cadenas laterales de aminoácidos que contribuye a mantener unidas las dos subunidades de la proteína, aumentando así la inestabilidad intrínseca de sus extremos N y C-terminales (70). Esta desestabilización liberaría el lazo que incluye la secuencia amiloidogénica arriba mencionada para iniciar el autoensamblaje de RepA-WH1.

Siendo el DNA un inductor de la amiloidogénesis de RepA-WH1 (68), buscamos mediante un cribado computacional inhibidores de dicha interacción. Identificamos una variante tetrasulfonada de la molécula de índigo (S4-índigo) como ligando con capacidad para unirse a una superficie rica en residuos de arginina, centrados en torno al eje de simetría binario del dímero RepA-WH1 y en posición distal al segmento amiloidogénico, que estaría implicada en el reconocimiento del DNA (71) (Figura 2B). Ensayos *in vitro* demostraron que esta molécula, efectivamente, se unía a la proteína con afinidad submicromolar y era capaz de bloquear el ensamblaje de las fibras RepA-WH1 (71). Estudios de NMR revelaron que el S4-índigo también previene la amiloidogénesis a través de un segundo mecanismo: la unión a un bolsillo entre la inestable hélice-α N-terminal y una horquilla-β implicada en la dimerización, bloqueando así la disociación promovida por el DNA de los dímeros RepA-WH1 (70). El S4-índigo fue el primer inhibidor alostérico descrito de una amiloidogénesis.



3.3. Interruptores sintéticos de la amiloidogénesis de RepA-WH1

Hemos explorado formas alternativas de controlar la amiloidogénesis de RepA-WH1, además de la unión al DNA (Figura 2B). Entre ellas, destaca que vesículas lipídicas que incluyen fosfolípidos ácidos (cardiolipina, fosfatidil-glicerol) promovían tanto la agregación de RepA-WH1 como su inserción en membranas modelo, formando poros oligoméricos anulares con un diámetro similar al descrito para los túbulos fibrilares amiloides (72). La disposición espacial en las membranas de las cabezas de fosfolípidos cargadas negativamente podría proporcionar un patrón bidimensional reconocido por RepA-WH1, de forma mimética al de los fosfatos en el DNA efector. Explorando otros efectos de superficies en la amiloidogénesis, RepA-WH1 se funcionalizó sobre nanopartículas de oro, formando oligómeros resistentes a la desnaturalización que nuclearon eficientemente el crecimiento de fibras amiloides, lo que generó una firma espectral en ensayos de dispersión Raman mejorada en superficie (SERS) que puede utilizarse para monitorizar la polimerización amiloide (73) (Figura 2B).

Otra herramienta generada para conseguir controlar la amiloidogénesis de RepA-WH1 fue un anticuerpo monoclonal (B3h7) que reconocía los oligómeros de la proteína en la vía que conduce a las fibras amiloides, inhibiendo así el ensamblaje de éstas (74) (Figura 2B). B3h7 fue decisivo para identificar el nucleóide bacteriano como el lugar del ensamblaje inicial de los amiloides RepA-WH1 (74), y el puente transplasmídico entre moléculas de RepA unidas a los iterones como un oligómero amiloide (véase más arriba) (67) (Figura 2A).

La fusión optogenética de un dominio fotorreceptor vegetal (LOV2, que responde a la luz azul) con RepA-WH1 ha permitido recientemente canalizar el plegamiento de esta última proteína hacia la amiloidogénesis (75). En una quimera LOV2-WH1, la absorción de fotones de luz azul por el cofactor mononucleótido de flavina (FMN) sito en el dominio LOV2 despliega la hélice- α C-terminal en éste ($J\alpha$) y, por tanto, también la hélice- α N-terminal de WH1 ($\alpha 1$) que estaba fusionada a ella, lo que desestabiliza el dominio WH1 completo (Figura 2B). Cuando se utilizó para nuclear la amiloidogénesis *in vitro*, al ser iluminada con luz azul la quimera LOV2-WH1 moldeó el ensamblaje de oligómeros RepA-WH1, mientras que en la oscuridad dio lugar a haces de fibras y láminas de RepA-WH1. A nivel macroscópico, la oscuridad produjo una transición de fase irreversible de líquido a hidrogel en LOV2-WH1. La expresión bajo iluminación con luz azul de LOV2-WH1 en *E. coli* condujo a la generación de agregados oligoméricos citotóxicos que redujeron la viabilidad de las bacterias, allanando el camino a una nueva clase de potenciales agentes antimicrobianos (que denominamos “optobióticos”) (75).

El segmento amiloidogénico hidrofóbico en RepA-WH1 es, por sí mismo, una pieza adecuada para el desarrollo de dispositivos sintéticos cuando se incluye en otros amiloides funcionales conocidos (Figura 2C). Al sustituir las repeticiones polares oligopeptídicas ricas en glutamina y asparagina de la proteína de levadura Sup35 por varias copias en tándem del péptido amiloidogénico R₂₅LVLCAVSLID₃₅G de RepA-WH1, se construyó una serie de nuevos priones híbridos, [REP-PSI⁺] (76), que imitaban el fenotipo del prion natural de levadura [PSI⁺] al causar la lectura corrida de codones de terminación de la traducción (77). Este diseño se aplicó después para fusionar las mismas repeticiones de RepA-WH1 a RF1, uno de los dos factores de terminación de la traducción de *E. coli*, de tal manera que la agregación amiloide de la quimera daba lugar a que los ribosomas tradujeran, sin detenerse, el mRNA a través de un codón de parada prematuro insertado en el gen reportero *lacZ*. Se implementó así en bacterias un concepto de ingeniería inspirado en un prion de levadura, lo que permitió además el ensayo *in vivo* de moléculas naturales anti-amiloidogénicas, como la EGCG y el resveratrol (78).

3.4. RepA-WH1 genera una proteinopatía priónica sintética en bacterias

La presión evolutiva para el plegamiento eficiente de las proteínas parece haber seleccionado negativamente de forma natural cualquier amiloidosis proteotóxica intracelular en bacterias (40). Por lo tanto, para abordar la generación de una amiloidosis bacteriana sintética, expresamos RepA-WH1 en *E. coli* con una proteína fluorescente fusionada a su extremo C-terminal, para poder visualizarla y sustituir al dominio WH2, liberando así a WH1 de su papel como amiloide funcional (79) (Figura 2D). Este enfoque permitió rastrear la generación de agregados citosólicos que inhibían la proliferación bacteriana, comprobar la capacidad de estos agregados, una vez purificados, de nuclear el crecimiento de fibras amiloides de RepA-WH1 *in vitro*, y explorar la dominancia en la coagregación de distintas variantes mutantes de la proteína (79,80).

La segregación (vertical) entre célula madre y células hijas de agregados proteicos suele ser asimétrica en *E. coli* para garantizar que una de las dos células resultantes no herede proteínas dañadas (81). Sin embargo, al estudiar la proliferación de *E. coli* dentro de los canales de un dispositivo microfluídico, los agregados de RepA-WH1 se segregaron por igual entre las células hijas, reduciendo así la probabilidad de conseguir bacterias “curadas” de partículas amiloides y permitiendo la propagación epigenética estable de éstas en los linajes celulares (82). Esas células bacterianas, siendo isogénicas, mostraron dos fenotipos distintos en relación con los agregados: o bien múltiples

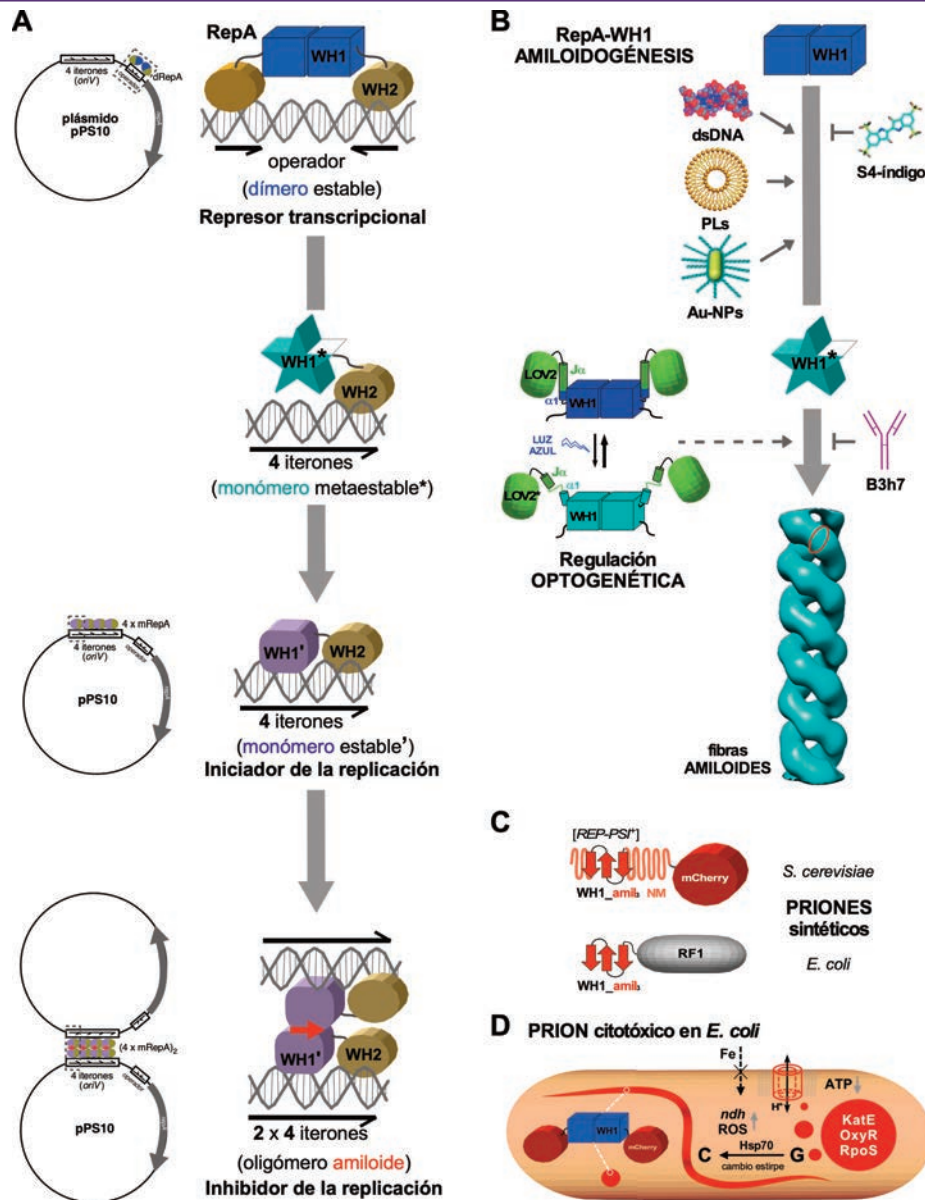


Figura 2. La proteína multifuncional RepA del plásmido de *Pseudomonas* pPS10 y sus aplicaciones en biología sintética. A) Cambios conformacionales que experimenta el dominio WH1 son responsables de la transición de la proteína RepA desde un represor transcripcional de su propio gen (unión al operador *repA*) a iniciar la replicación del plásmido pPS10 (unión a los iterones en *oriV*) y, finalmente, a inhibir ésta al asociar moléculas del plásmido a través de un puente de naturaleza amiloide (flechas rojas). B) Diversos ligandos naturales y sintéticos promueven o inhiben la transformación del dominio WH1 en fibras amiloides, permitiendo así controlar ese proceso. C) La secuencia amiloidogénica en RepA-WH1 puede ser utilizada para promover la agregación de otras proteínas, generando así priones sintéticos en levaduras y bacterias. D) RepA-WH1, fusionada a un marcador fluorescente (mCherry), permite caracterizar su agregación amiloide y propagación epigenética como prion en *E. coli*, así como trazar las vías responsables de su citotoxicidad, comunes a las descritas en las mitocondrias en las enfermedades neurodegenerativas

y globulares, con citotoxicidad aguda, provocando la filamentación y la muerte celulares; o bien partículas únicas y alargadas, en forma de cometa y con apariencia fluida, que eran levemente tóxicas y se fragmentaban en dos con la formación del septo en la división celular (Figura 2D). Ambos tipos de agregados eran reactivos a una sonda química amiloidotrópica (BTA-1), aunque ésta mostraba una mayor afinidad por los agregados globulares (82). Por lo tanto, estos dos tipos de partículas responden a estirpes o variantes amiloides distintas, características de los priones:

secuencias proteicas únicas que pueden adoptar al menos dos conformaciones agregadas alternativas, cada una de las cuales determina un fenotipo diferente (41,77). Mientras que la variante amiloide elongada de RepA-WH1 tiende a convertirse espontáneamente en la globular, la chaperona bacteriana DnaK (Hsp70), pero no ClpB (Hsp104), es capaz de revertir dicha conversión en el citoplasma bacteriano, proporcionando una demostración convincente de la capacidad de una Hsp70 para detoxificar amiloides *in vivo* (82) (Figura 2D). La síntesis *in vitro*, mediante un sistema de



transcripción-traducción reconstituido (PURE), de RepA-WH1 dentro de vesículas lipídicas en presencia de chaperonas (Hsp70 y Hsp40) reproduce los patrones de agregación observados en las bacterias (83).

Tras la caracterización de RepA-WH1 como una proteína priónica, otros investigadores identificaron *in silico* en los proteomas bacterianos proteínas adicionales como potenciales priones (57), dos de las cuales se han caracterizado además *in vivo*: los dominios intrínsecamente desordenados del terminador transcripcional Rho en *Clostridium botulinum* (84) y de la proteína de unión al DNA monocatenario SSB en *Campylobacter hominis* (85).

Para estudiar las bases moleculares de la toxicidad de RepA-WH1 en *E. coli*, la transcriptómica diferencial y el análisis proteómico de las proteínas atrapadas con los agregados de RepA-WH1, validados por diversos ensayos funcionales, nos permitieron trazar las rutas sistémicas de la toxicidad del amiloide (86). Como se había observado *in vitro* (véase más arriba) (72), RepA-WH1 construye poros en la membrana bacteriana interna, drenando así la fuerza protón-motriz, lo que reduce la síntesis de ATP y cualquier transporte acoplado (en particular, la captación de hierro mediada por sideróforos). Como último recurso, la expresión de una deshidrogenasa alternativa (NdhII), menos eficiente en la respiración que el complejo I, genera especies reactivas del oxígeno (ROS) a través de su autooxidación. Una fracción del proteoma de *E. coli*, que incluye enzimas (KatE) y factores de transcripción (OxyR, RpoS) que forman parte de la respuesta bacteriana al estrés oxidativo o de la envuelta celular, coagrega con RepA-WH1, contribuyendo así a la muerte de las bacterias (86) (Figura 2D). En su conjunto, este cuadro se asemeja a algunas de las vías de toxicidad descritas para las mitocondrias, cuyo origen evolutivo es bacteriano, en la neurodegeneración amiloide (87).

Para cumplir todas las características de un prion, una proteína amiloide también debe ser transmisible horizontalmente, es decir, entre células donantes y receptoras de distinto linaje como lo hace un agente infeccioso (41). La transmisibilidad horizontal de RepA-WH1 se probó en células de mamífero cultivadas (88). En primer lugar, las mismas variantes de RepA-WH1 que se habían ensayado en bacterias (véase más arriba) se expresaron en el citosol de células murinas: mientras que las que incluían la mutación hiperamiloidogénica A31V formaron agregados amiloides citotóxicos, la proteína silvestre (wt) permaneció soluble y las células permanecieron viables. A continuación, las fibras RepA-WH1(A31V) ensambladas *in vitro*, o las células murinas que las expresaban, se cocultivaron, como donantes de agregados amiloides, con células receptoras humanas que expresaban de forma estable y soluble RepA-WH1(wt), fusionada a una segunda proteína fluorescente distinta. En ambos casos, las partículas RepA-WH1 fueron captadas fácilmente por las células

receptoras pero, a diferencia de CsgA/*curli* con la α -sinucleína (véase más arriba) (51-54), la agregación intracelular sólo se produjo en las receptoras que expresaban RepA-WH1(wt) soluble, que podía moldearse como amiloide al unirse a los agregados una vez internalizados (88). Cabe destacar que la mera captación de agregados de RepA-WH1 por las células de mamífero no era tóxica: puesto que esa proteína no tiene similitud de secuencia significativa con ninguna proteína del proteoma humano, se requirió modificar genéticamente las células receptoras para que éstas expresaran heterológicamente RepA-WH1. Esto constituye una prueba de la bioseguridad del prion bacteriano sintético.

4. CONCLUSIONES

Los microorganismos que componen la microbiota son una fuente virtualmente inagotable de moléculas moduladoras de la fisiología de nuestro organismo, a través de cauces de comunicación e integración que han evolucionado conjuntamente, siendo determinantes tanto para una correcta homeostasis como, en condiciones de disbiosis, para el desarrollo de enfermedades, entre las que aquí se han glosado las neurodegenerativas. Las proteínas con potencial amiloidogénico generadas por la microbiota constituyen una segunda familia de factores que impactan directamente sobre la neurodegeneración, por su contrastada capacidad para moldear en las terminaciones nerviosas intestinales y en el SNC la agregación amiloide de proteínas cuyo plegamiento anómalo está implicado en las enfermedades neurodegenerativas. Nuestros estudios de biología sintética sobre la proteína amiloidogénica intracelular plasmídica RepA-WH1 ilustran el potencial de un amiloide bacteriano sintético como modelo mínimo “genérico” para comprender la biología de los priones y desarrollar nuevas estrategias para su utilización en biotecnología y biomedicina.

El novelista escocés Robert L. Stevenson (1850-1894), en su clásica novela “El extraño caso del Dr. Jekyll y Mr. Hyde” (1886), primera recreación literaria de una patología causada por la adicción a las drogas, describía cómo una misma persona (en nuestro caso, digamos proteína) podía tener dos personalidades (v.g., conformaciones) alternativas, una sana y sociable (esto es, funcional) y otra enferma y asocial (amiloide disfuncional), siendo la transformación de la primera en la segunda lenta e irreversible. Esperemos que, en el caso de las enfermedades neurodegenerativas, ese destino trágico pueda ser revertido gracias a la investigación sobre los amiloides en la que, a buen seguro, los microorganismos desempeñarán un papel fundamental.



Agradecimientos

El trabajo en el grupo del autor es parte del proyecto de I+D+i con referencia PID2021-124866OB-I00, financiado por MICIU/AEI/10.13039/501100011033, "FEDER, una manera de hacer Europa". El autor está en deuda de gratitud con sus maestros científicos, y con sus compañeros de laboratorio (estudiantes, doctorandos, posdoctorales, y técnicos) y colaboradores, tanto en el CSIC como fuera del mismo, por la excepcional labor científica de éstos a lo largo de casi cuatro décadas (1987-2024). Este artículo está dedicado a la familia del autor por su afecto, estímulo, apoyo y comprensión.

5. REFERENCIAS

1. Proctor LM, Creasy HH, Fettweis JM, Lloyd-Price J, Mahurkar A, Zhou W, et al. The integrative human microbiome project. *Nature*. 2019;569:641-8.
2. Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci*. 2017;20:145-55.
3. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol*. 2016;14:e1002533.
4. Lotz SK, Blackhurst BM, Reagin KL, Funk KE. Microbial infections are a risk factor for neurodegenerative diseases. *Front Cell Neurosci*. 2021;15:691136.
5. Sharon G, Sampson TR, Geschwind DH, Mazmanian SK. The central nervous system and the gut microbiome. *Cell*. 2016;167:915-32.
6. De la Fuente-Nuez C, Torres-Meneguetti B, Franco OL, Lu TK. Neuromicrobiology: How microbes influence the brain. *ACS Chem Neurosci*. 2018;9:141-50.
7. Johnson ME, Stecher B, Labrie V, Brundin L, Brundin P. Triggers, facilitators, and aggravators: Redefining Parkinson's disease pathogenesis. *Trends Neurosci*. 2019;42:4-13.
8. Bana B, Cabreiro F. The microbiome and aging. *Annu Rev Genet*. 2019;53:239-61.
9. Zhang H, Chen Y, Wang Z, Xie G, Liu M, Yuan B, et al. Implications of gut microbiota in neurodegenerative diseases. *Front Immunol*. 2022;13:785644.
10. Wilson DM III, Cookson MR, Van den Bosch L, Zetterberg H, Holtzman DM, Dewachter I. Hallmarks of neurodegenerative diseases. *Cell*. 2023;186:693-714.
11. Clerigué-Louzado J, Martín-Cámara O. La neurodegeneración desde un punto de vista holístico. *An R Acad Nac Farm*. 2023;89:327-64.
12. Schmidt TSB, Raes J, Bork P. The human gut microbiome: From association to modulation. *Cell*. 2018;172:1198-215.
13. Cannon T, Gruenheid S. Microbes and Parkinson's disease: from associations to mechanisms. *Trends Microbiol*. 2022;30:749-60.
14. Friedland RP. Mechanisms of molecular mimicry involving the microbiota in neurodegeneration. *J Alzheimers Dis*. 2015;45:349-62.
15. Nicolas GR, Chang PV. Deciphering the chemical lexicon of host-gut microbiota interactions. *Trends Pharmacol Sci*. 2019;40:430-5.
16. Choi H, Mook-Jung I. Functional effects of gut microbiota-derived metabolites in Alzheimer's disease. *Curr Op Neurobiol*. 2023;81:102730.
17. Fülling C, Dinan TG, Cryan JF. Gut microbe to brain signaling: What happens in vagus. *Neuron*. 2019;101:998-1002.
18. Morais LH, Schreiber HL IV, Mazmanian SK. The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19:241-55.
19. Rothhammer V, Mascalfroni ID, Bunse L, Takenaka MC, Kenison JE, Mayo L, et al. Type I interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte activity and central nervous system inflammation via the aryl hydrocarbon receptor. *Nat Med*. 2016;22:586-97.
20. Toyofuku M, Nomura N, Eberl L. Types and origins of bacterial membrane vesicles. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17:13-24.
21. Nahui Palomino RA, Vanpouille C, Costantini PE, Margolis L. Microbiota-host communications: Bacterial extracellular vesicles as a common language. *PLoS Pathog*. 2021;17:e1009508.
22. Xie J, Haesebrouck F, Van Hoecke L, Vandenbroucke RE. Bacterial extracellular vesicles: An emerging avenue to tackle diseases. *Trends Microbiol*. 2023;31:1206-24.
23. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, et al. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease. *Cell*. 2016;167:1469-80.
24. Rosario D, Bidkhorji G, Lee S, Bedarf J, Hildebrand F, Le Chatelier E. et al. Systematic analysis of gut microbiome reveals the role of bacterial folate and homocysteine metabolism in Parkinson's disease. *Cell Rep*. 2021;34:108807.
25. J. Soscia, J. E. Kirby, K. J. Washicosky, S. M. Tucker, M. Ingelsson, B. Hyman, et al. The Alzheimer's disease-associated amyloid beta-protein is an antimicrobial peptide. *PLoS One*. 2010;5:e9505.
26. Spitzer P, Condic M, Herrmann M, Oberstein TJ, Scharin-Mehlmann M, Gilbert DF, et al. Amyloidogenic amyloid-beta-peptide variants induce microbial agglutination and exert antimicrobial activity. *Sci Rep*. 2016;6:32228.
27. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, et al. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv*. 2019;5:eaa03333.
28. Liu S, Butler CA, Ayton S, Reynolds EC, Dashper SG. *Porphyromonas gingivalis* and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Crit Rev Microbiol*. 2023;doi: 10.1080/1040841X.2022.2163613.
29. Seo D, O'Donnell D, Jain N, Ulrich JD, Herz J, Li Y, et al. ApoE isoform- and microbiota-dependent progression of neurodegeneration in a mouse model of tauopathy. *Science*. 2023;379:eadd1236.
30. Minter MR, Zhang C, Leone V, Ringus DL, Zhang X, Oyler-Castrillo P, et al. Antibiotic-induced perturbations in gut microbial diversity influences neuro-inflammation and amyloidosis in a murine model of Alzheimer's disease. *Sci Rep*. 2016;6:30028.



31. Grabrucker S, Marizzoni M, Silajđžie E, Lopizzo N, Mombelli E, Nicolas S, et al. Microbiota from Alzheimer's patients induce deficits in cognition and hippocampal neurogenesis. *Brain*. 2023; 1-19.
32. Blacher E, Bashiardes S, Shapiro H, Rothschild D, Mor U, Dori-Bachash M, et al. Potential roles of gut microbiome and metabolites in modulating ALS in mice. *Nature*. 2019;572:474-80.
33. Zmora N, Zilberman-Schapira G, Suez J, Mor U, Dori-Bachash M, Bashiardes S, et al. Personalized gut mucosal colonization resistance to empiric probiotics is associated with unique host and microbiome features. *Cell*. 2018;174:1368-405.
34. Suez J, Elinav E. The path towards microbiome-based metabolite treatment. *Nat Microbiol*. 2017;2:17075.
35. Iadanza MG, Jackson MP, Hewitt EW, Ranson NA, Radford SE. A new era for understanding amyloid structures and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018;19:755-73.
36. Walker LC, Jucker M. Propagation and spread of pathogenic protein assemblies in neurodegenerative diseases. *Nat Neurosci*. 2018;21:1341-9.
37. Sawaya MR, Hughes MP, Rodriguez JA, Riek R, Eisenberg DS. The expanding amyloid family: Structure, stability, function, and pathogenesis. *Cell*. 2021;184:4857-73.
38. Pinheiro F, Santos J, Ventura S. AlphaFold and the amyloid landscape. *J Mol Biol*. 2021;433:167059.
39. Ragonis-Bachar P, Axel G, Blau S, Ben-Tal N, Kolodny R, Landau M. What can AlphaFold do for antimicrobial amyloids? *Proteins*. 2024;92:265-81.
40. Louros N, Schymkowitz J, Rousseau F. Mechanisms and pathology of protein misfolding and aggregation. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2023;24:912-33.
41. Scheckel C, Aguzzi A. Prions, prionoids and protein misfolding disorders. *Nat Rev Genet*. 2018;19:405-18.
42. Taglialegna A, Lasa I, Valle J. Amyloid structures as biofilm matrix scaffolds. *J Bacteriol*. 2016;198:2579-88.
43. Van Gerven N, Van der Verren SE, Reiter DM, Remaut H. The role of functional amyloids in bacterial virulence. *J Mol Biol*. 2018;430:3657-84.
44. Chapman MR, Robinson LS, Pinkner JS, Roth R, Heuser J, Hammar M, et al. Role of *Escherichia coli* curli operons in directing amyloid fiber formation. *Science*. 2002;295:851-5.
45. Deshmukh M, Evans ML, Chapman MR. Amyloid by design: Intrinsic regulation of microbial amyloid assembly. *J Mol Biol*. 2018;430:3631-41.
46. Dueholm MS, Petersen SV, Sønderkær M, Larsen P, Christiansen G, Hein KL, et al. Functional amyloid in *Pseudomonas*. *Mol Microbiol*. 2010;77:1009-20.
47. Taglialegna A, Navarro S, Ventura S, Garnett JA, Matthews S, Penades JR, et al. Staphylococcal Bap proteins build amyloid scaffold biofilm matrices in response to environmental signals. *PLoS Pathog*. 2016;12:e1005711.
48. El Mammeri N, Hierrezuelo J, Tolchard J, Cámara-Almirón J, Caro-Astorga J, Álvarez-Mena A, et al. Molecular architecture of bacterial amyloids in *Bacillus* biofilms. *FASEB J*. 2019;33:12146-63.
49. Rayan B, Barnea E, Khokhlov A, Upcher A, Landau M. Differential fibril morphologies and thermostability determine functional roles of *Staphylococcus aureus* PSMa1 and PSMa3. *Front Mol Biosci*. 2023;10:1184785.
50. Evans ML, Chorell E, Taylor JD, Åden J, Göthesson A, Li F, et al. The bacterial curli system possesses a potent and selective inhibitor of amyloid formation. *Mol Cell*. 2015;57:445-55.
51. Chen SG, Stribinskis V, Rane MJ, Demuth DR, Gozal E, Roberts AM, et al. Exposure to the functional bacterial amyloid protein curli enhances alpha-synuclein aggregation in aged Fischer 344 rats and *Caenorhabditis elegans*. *Sci Rep*. 2016;6:34477.
52. Wang C, Lau CY, Ma F, Zheng C. Genome-wide screen identifies curli amyloid fibril as a bacterial component promoting host neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2021;118:e2106504118.
53. Goya ME, Xue F, Sampedro-Torres-Quevedo C, Arnaouteli S, Riquelme-Dominguez L, Romanowski A, et al. Probiotic *Bacillus subtilis* protects against alpha-synuclein aggregation in *C. elegans*. *Cell Rep*. 2020;30:367-80.
54. Sampson TR, Challis C, Jain N, Moiseyenko A, Ladinsky MS, Shastri GG, et al. A gut bacterial amyloid promotes alpha-synuclein aggregation and motor impairment in mice. *eLife*. 2020;9:e53111.
55. Meng L, Liu C, Li Y, Chen G, Xiong M, Yu T, et al. The yeast prion protein Sup35 initiates alpha-synuclein pathology in mouse models of Parkinson's disease. *Sci Adv*. 2023;9:eadj1092.
56. Schmit KJ, Garcia P, Sciortino A, Aho VTE, Pardo-Rodriguez B, Thomas MH, et al. Fiber deprivation and microbiome-borne curli shift gut bacterial populations and accelerate disease in a mouse model of Parkinson's disease. *Cell Rep*. 2023;42:113071.
57. Iglesias V, de Groot NS, Ventura S. Computational analysis of candidate prion-like proteins in bacteria and their role. *Front Microbiol*. 2015;6:1123.
58. Seira Curto J, Dominguez Martinez A, Sotillo Sotillo P, Serrat Garcia M, Fernandez MR, Sanchez de Groot N. Microbiome-derived prion-like proteins and their potential to trigger cognitive dysfunction. *bioRxiv*. 2023;doi:10.1101/2023.10.19.563052.
59. Vendrell-Fernández S, Lozano-Picazo P, Cuadros-Sánchez P, Tejero-Ojeda MM, Giraldo R. Conversion of the OmpF porin into a device to gather amyloids on the *E. coli* outer membrane. *ACS Synth Biol*. 2022;11:655-67.
60. Taleb NN. El cisne negro: El impacto de lo altamente improbable. Ed. Paidós Ibérica. 2011; ISBN: 9788449326622.
61. Giraldo R, Fernández-Tresguerres ME. Twenty years of the pPS10 replicon: Insights on the molecular mechanism for the activation of DNA replication in iteron-containing bacterial plasmids. *Plasmid*. 2004;52:69-83.
62. Gasset-Rosa F, Díaz-López T, Lurz R, Prieto A, Fernández-Tresguerres ME, Giraldo R. Negative regulation of pPS10 plasmid replication: Origin pairing by zipping-up DNA-bound RepA monomers. *Mol Microbiol*. 2008;68:560-72.
63. Giraldo R, Fernández-Tornero C, Evans PR, Díaz-Orejas R, Romero A. A conformational switch between transcriptional repression and replication initiation in the RepA dimerization domain. *Nat Struct Biol*. 2003;10:565-71.
64. Díaz-López T, Lages-Gonzalo M, Serrano-López A, Alfonso C, Rivas G, Díaz-Orejas R, et al. Structural changes in



- RepA, a plasmid replication initiator, upon binding to origin DNA. *J Biol Chem.* 2003;278:18606-16
65. Díaz-López T, Dávila-Fajardo C, Blaesing F, Lillo MP, Giraldo R. Early events in the binding of the pPS10 replication protein RepA to single iteron and operator DNA sequences. *J Mol Biol.* 2006;364:909-20.
66. Giraldo R, Andreu JM, Díaz-Orejas R. Protein domains and conformational changes in the activation of RepA, a DNA replication initiator. *EMBO J.* 1998;17:4511-26.
67. Molina-García L, Gasset-Rosa F, Moreno-del Álamo M, Fernández-Tresguerres ME, Moreno-Díaz de la Espina S, Lurz R, et al. Functional amyloids as inhibitors of plasmid DNA replication. *Sci Rep.* 2016;6:25425.
68. Giraldo R. Defined DNA sequences promote the assembly of a bacterial protein into distinct amyloid nanostructures. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:17388-93.
69. Torreira E, Moreno-del Álamo M, Fuentes-Perez ME, Fernández C, Martín-Benito J, Moreno-Herrero F, et al. Amyloidogenesis of bacterial prionoid RepA-WH1 recapitulates dimer to monomer transitions of RepA in DNA replication initiation. *Structure.* 2015;23:183-9.
70. Pantoja-Uceda D, Oroz J, Fernández C, de Alba E, Giraldo R, Laurents DV. Conformational priming of RepA-WH1 for functional amyloid conversion detected by NMR spectroscopy. *Structure.* 2020;28:336-47.
71. Gasset-Rosa F, Maté MJ, Dávila-Fajardo C, Bravo J, Giraldo R. Binding of sulphonated indigo derivatives to RepA-WH1 inhibits DNA-induced protein amyloidogenesis. *Nucleic Acids Res.* 2008;36:2249-56.
72. Fernández C, Núñez-Ramírez R, Jiménez M, Rivas G, Giraldo R. RepA-WH1, the agent of an amyloid proteinopathy in bacteria, builds oligomeric pores through lipid vesicles. *Sci Rep.* 2016;6:23144.
73. Fernández C, González-Rubio G, Langer J, Tardajos G, Liz-Marzán LM, Giraldo R, et al. Nucleation of amyloid oligomers by RepA-WH1 prionoid-functionalized gold nanorods. *Angew Chem Int Ed.* 2016;55:11237-41.
74. Moreno-del Álamo M, Moreno-Díaz de la Espina S, Fernández-Tresguerres ME, Giraldo R. Pre-amyloid oligomers of the proteotoxic RepA-WH1 prionoid assemble at the bacterial nucleoid. *Sci Rep.* 2015;5:14669.
75. Giraldo R. Optogenetic navigation of routes leading to protein amyloidogenesis in bacteria. *J Mol Biol.* 2019;431:1186-202.
76. Gasset-Rosa F, Giraldo R. Engineered bacterial hydrophobic oligopeptide repeats in a synthetic yeast prion, [REP-PSI⁺]. *Front Microbiol.* 2015;6:311.
77. Harvey ZH, Chen Y, Jarosz DF. Protein-based inheritance: Epigenetics beyond the chromosome. *Mol Cell.* 2018;69:195-202.
78. Molina-García L, Giraldo R. Enabling stop codon read-through translation in bacteria as a probe for amyloid aggregation. *Sci Rep.* 2017;7:11908.
79. Fernández-Tresguerres ME, Moreno-Díaz de la Espina S, Gasset-Rosa F, Giraldo R. A DNA-promoted amyloid proteinopathy in *Escherichia coli*. *Mol Microbiol.* 2010;77:1456-69.
80. Molina-García L, Giraldo R. Aggregation interplay between variants of the RepA-WH1 prionoid in *Escherichia coli*. *J Bacteriol.* 2014;196:2536-42.
81. Schramm FD, Schroeder K, Jonas K. Protein aggregation in bacteria. *FEMS Microbiol Rev.* 2020;44:54-72.
82. Gasset-Rosa F, Coquel AS, Moreno-del Álamo M, Chen P, Song X, Serrano AM, et al. Direct assessment in bacteria of prionoid propagation and phenotype selection by Hsp70 chaperone. *Mol Microbiol.* 2014;91:1070-87.
83. Fernández C, Giraldo R. Modulation of the aggregation of the prion-like protein RepA-WH1 by chaperones in a cell-free expression system and in cytomimetic lipid vesicles. *ACS Synth Biol.* 2018;7:2087-93.
84. Yuan AH, Hochschild A. A bacterial global regulator forms a prion. *Science.* 2017;355:198-201.
85. Jager K, Orozco-Hidalgo MT, Springstein BL, Joly-Smith E, Papazotos F, McDonough EK, et al. Measuring prion propagation in single bacteria elucidates a mechanism of loss. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2023;120:e2221539120.
86. Molina-García L, Moreno-del Álamo M, Botias P, Martín-Moldes Z, Fernández M, Sánchez-Gorostiaga A, et al. Outlining core pathways of amyloid toxicity in bacteria with the RepA-WH1 prionoid. *Front Microbiol.* 2017;8:539.
87. Calabrese G, Molzahn C, Mayor T. Protein interaction networks in neurodegenerative diseases: From physiological function to aggregation. *J Biol Chem.* 2022;298:102062.
88. Revilla-García A, Fernández C, Moreno-del Álamo M, de los Ríos V, Vorberg IM, Giraldo R. Intercellular transmission of a synthetic bacterial cytotoxic prion-like protein in mammalian cells. *mBio.* 2020;11:e02937-19.

Si desea citar nuestro artículo:

De la microbiota como “cisne negro”: El extraño caso de los amiloides bacterianos y la neurodegeneración

Rafael Giraldo Suárez

An Real Acad Farm (Internet).

An. Real Acad. Farm. Vol. 90. nº 1 (2024) · pp. 83-96

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2023.90.01.04>



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Adicciones y enfermedades neurodegenerativas: Dianas comunes en la búsqueda de nuevas terapias

Addictions and neurodegenerative diseases: Common targets in the search for new therapies

Gonzalo Herradón Gil-Gallardo

Universidad San Pablo CEU

e-mail: herradon@ceu.es

Discurso de ingreso como académico institucional de la RANF

Recibido el 6 de noviembre de 2023; aceptado el 8 de noviembre de 2023

Disponible en Internet el 31 de marzo de 2024

PALABRAS CLAVE

Alcohol
anfetamina
pleiotrofina
neuroinflamación
adicción
neurodegeneración

RESUMEN

La Pleiotrofina (PTN) es un factor neurotrófico para las neuronas dopaminérgicas cuya expresión se encuentra aumentada en el cerebro de pacientes alcohólicos, en roedores tras la administración de amfetamina y en pacientes con distintas enfermedades neurodegenerativas. La PTN limita los efectos neurotóxicos de las amfetaminas en el circuito nigroestriatal, que en el ser humano pueden llevar a causar la enfermedad de Parkinson. Además, la PTN limita los efectos reforzadores del alcohol.

La PTN es un inhibidor endógeno del receptor de membrana Proteína Fosfatasa de Tirosinas Z1 (PTPRZ1, también conocido como RPTPB/ζ o Fosfacano). Hemos demostrado que se pueden reproducir los efectos de la PTN con inhibidores selectivos del receptor RPTPB/ζ que obtuvimos a través de un programa de diseño racional de fármacos. El compuesto líder inhibidor de RPTPB/ζ, MY10, disminuye significativamente el consumo de alcohol en modelos animales y regula la respuesta neuroinmune a esta droga, logrando bloquear la disminución de la neurogénesis hipocampal producida por el alcohol, poniendo de manifiesto importantes diferencias entre sexos.

Se ha demostrado que RPTPB/ζ es un punto de anclaje clave para las redes perineuronales (PNNs) en la superficie celular, las cuales desempeñan un papel importante en la adicción al alcohol. En el hipocampo juegan un papel fundamental en la neurogénesis y el aprendizaje, lo que sugiere que los efectos de MY10 sobre el consumo de alcohol y la disminución de la neurogénesis hipocampal inducida por esta droga, podrían estar mediados por las acciones de la inhibición de RPTPB/ζ sobre las PNNs.

KEYWORDS

Alcohol
amphetamine
pleiotrophin
neuroinflammation
addiction
neurodegeneration

ABSTRACT

Pleiotrophin (PTN) is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons whose levels of expression are increased in the brain of alcoholic patients, in rodents after the administration of amphetamine and in patients with different neurodegenerative diseases. PTN limits the neurotoxic effects of amphetamines in the nigrostriatal pathway which, in humans, can lead to Parkinson's disease. Additionally, PTN limits the rewarding effects of alcohol.

PTN is an endogenous inhibitor of the Receptor Protein Tyrosine Phosphatase Z1 (PTPRZ1, also known as RPTPB/ζ or Phosphacan). We have shown that the effects of PTN can be reproduced with selective inhibitors of RPTPB/ζ that we obtained through a rational drug design program. The leading RPTPB/ζ inhibitory compound, MY10, significantly reduces alcohol consumption in animal models and regulates the neuroimmune response to this drug, blocking as a result the decrease in hippocampal neurogenesis produced by alcohol, revealing important differences between sexes.

RPTPB/ζ has been shown to be a key anchor for cell surface perineuronal nets (PNNs), which play an important role in alcohol addiction. In the hippocampus PNNs play a fundamental role in neurogenesis and learning, suggesting that the effects of MY10 on alcohol consumption and the decrease in hippocampal neurogenesis induced by this drug could be mediated by the actions of RPTPB/ζ inhibition on the PNNs.

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

ISSN: 1697-4271 E-ISSN: 1697-428X/Derechos Reservados © 2024 Real Academia Nacional de Farmacia.

Este es un artículo de acceso abierto



1. INTRODUCCIÓN

Para realizar este discurso de ingreso, la elección del tema no fue difícil ya que opté por abordar los diferentes trabajos de investigación que hemos llevado a cabo desde el año 2006, en el cual me incorporé a la Facultad de Farmacia de la Universidad San Pablo CEU, en su área de Farmacología. Intentaré resumir el viaje llevado a cabo durante estos 17 años por nuestro grupo de investigación NEUROFAN, Neurofarmacología de las adicciones y los trastornos degenerativos, que es uno de los 18 grupos de investigación en España que forman la Red de Atención Primaria en Adicciones.

El nombre de nuestro grupo de investigación resume precisamente esa andadura, desde su comienzo en el estudio de las adicciones con sustancia hasta cómo estas pueden ser la causa del desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer. Intentaré resumir la transición de nuestros primeros proyectos, estudiando las bases biológicas de las drogodependencias, a nuestros proyectos actuales, traslacionales y que han conllevado el descubrimiento de nuevas dianas y el desarrollo de nuevas moléculas con potencial farmacológico para el tratamiento de los trastornos adictivos y las enfermedades neurodegenerativas con marcado componente neuroinflamatorio.

Tras acabar la licenciatura en Farmacia en la Universidad San Pablo CEU en 1999, comencé mi tesis doctoral en el laboratorio de Farmacología del Dr. Luis Fernando Alguacil en dicha Universidad. El profesor Alguacil, mi primer mentor y al que tanto debo, me introdujo en el estudio de la vulnerabilidad individual a los efectos adictivos de las drogas. Finalizada la tesis doctoral, y tras un año trabajando en el programa de descubrimiento de nuevas dianas farmacológicas en dolor neuropático, dirigido por la Dra. Inmaculada Silos-Santiago en Millenium Pharmaceuticals en Cambridge, Massachusetts, realicé una estancia posdoctoral en The Scripps Research Institute en La Jolla, California, en el laboratorio del Dr. Thomas Deuel.

El Dr. Deuel fue el descubridor a finales del siglo pasado de la citoquina Pleiotrofina (PTN), cuyo mecanismo de acción estudiamos durante mis tres años de estancia en su laboratorio. La PTN es un factor de crecimiento que debe su nombre a las numerosas y variadas funciones que ejerce dependiendo del órgano o tejido y del contexto, fisiológico o patológico. Para hacernos una idea, en este mismo foro de la Real Academia Nacional de Farmacia, hace sólo unos meses, presentábamos las vías de señalización de la PTN y su importancia en el metabolismo óseo. Por la naturaleza de este discurso, me centraré en las acciones de esta proteína en el sistema nervioso central.

2. LA PLEIOTROFINA MODULA LOS EFECTOS DE LAS DROGAS DE ABUSO

2.1. ANFETAMINA

Al volver en 2006 al laboratorio de Farmacología de la Universidad San Pablo CEU, leí un trabajo publicado recientemente por Le Grevés (1) en el que demostraba la sobreexpresión de esta citoquina en el cerebro de ratas tras una administración de anfetamina y lo tomé como una señal para empezar una nueva línea de investigación que partiría de la fusión de los conocimientos que adquirí durante mis etapas pre- y posdoctorales. La hipótesis era que, tratándose la PTN de un factor neurotrófico, el aumento de sus niveles de expresión se produce para proteger al cerebro de los efectos dañinos de la anfetamina. Afortunadamente, durante mi primer año como profesor en la Universidad, el Ministerio de Ciencia e Innovación me concedió el primer proyecto para lanzar esta línea de investigación, la cual nos generó muchas satisfacciones y ramificaciones que hemos podido seguir estudiando gracias a la financiación continuada de este Ministerio con 6 proyectos de investigación.

A finales del siglo pasado y comienzos del presente, distintos grupos de investigación entre los que se encontraban el grupo de Jean Luc Cadet, en el NIH, y el de Rosario Moratalla, en el CSIC, describieron las lesiones producidas por derivados anfetamínicos como la metanfetamina y el MDMA en el circuito dopaminérgico nigroestriatal de roedores (2,3). El análisis de los efectos neurotóxicos de estas sustancias en esta vía rindió unos resultados similares a los que se pueden observar en los modelos tradicionales de enfermedad de Parkinson en pequeños roedores, con su característica denervación dopaminérgica del cuerpo estriado y la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra.

La metanfetamina y el MDMA son derivados mucho más neurotóxicos que la propia anfetamina, de la cual se conocía su capacidad para producir denervación dopaminérgica estriatal sin afectar a los cuerpos de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra. Un daño dopaminérgico, por tanto, reversible. En estudios llevados a cabo por mi primera doctoranda, Esther Gramage, analizamos los efectos de la anfetamina en el cerebro de ratones normales y de ratones carentes de PTN, los ratones knockout de pleiotrofina, que muy generosamente nos envió el Dr. Deuel desde Scripps para establecer su colonia en el animalario de la Universidad San Pablo CEU. Estudiando mediante inmunohistoquímica en el cuerpo estriado el marcaje de tirosina hidroxilasa, marcador dopaminérgico al ser la enzima limitante en la síntesis de dopamina, observamos que la denervación dopaminérgica estriatal producida por anfetamina era mayor en los ratones



knockout que en los ratones normales (4). En colaboración con la Dra. Rosario Moratalla, fue aún más importante descubrir que la anfetamina sí producía un descenso del número de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra en el ratón knockout de pleiotrofina, mientras que no afectaba a dicha región cerebral en los ratones normales (4), lo cual demostró que la PTN era un factor importante para la protección contra el daño dopaminérgico producido por anfetamina y nos llevó a sugerir que defectos en la vía de señalización de la PTN podrían contribuir al desarrollo de la enfermedad de Parkinson en pacientes consumidores de este tipo de sustancias (5).

A pesar de todas las evidencias acumuladas en modelos de roedores por nuestro grupo y muchos otros como los ya mencionados, no se prestó la debida atención a estos trabajos con la excusa habitual de la poca traslación de los modelos animales a lo que puede ocurrir en humanos consumidores de anfetaminas. Sin embargo, en el año 2012, Callaghan y colaboradores (6) publicaron un estudio muy robusto con más de 40.000 pacientes, en el cual describían que los pacientes abusadores de metanfetamina tenían más del doble de riesgo de desarrollar la enfermedad de Parkinson que los pacientes control o que los pacientes que abusaban de cocaína, una sustancia menos neurotóxica. En 2015, Curtin y colaboradores, en otro estudio llevado a cabo en Utah con más de 3000 pacientes, describieron que los hombres que abusan de anfetaminas tienen el doble de riesgo de desarrollar la enfermedad de Parkinson, mientras que las mujeres tienen 7 veces más riesgo de desarrollar esta enfermedad que sus respectivos controles.

En conjunto, nuestros resultados en modelos animales eran tan claros que nos llevaron a la idea de la potenciación farmacológica de la vía de señalización de la PTN como estrategia neuroprotectora no sólo en pacientes con trastornos adictivos, sino en enfermedades neurodegenerativas de diverso origen. Sin embargo, fue una idea que tardamos todavía unos años en explorar ya que el estado del consumo de sustancias en la población española nos llevó a abordar el problema más acuciante que constituía el trastorno por uso de alcohol y, especialmente, los efectos del consumo de esta droga durante la adolescencia.

2.2. Alcohol

Diversos trabajos del grupo del profesor David Nutt, fueron pioneros en definir un análisis multicriterio fiable para clasificar las drogas de abuso según el daño global que infligen (7). Este artículo seminal publicado en 2010 en *The Lancet*, puso de manifiesto que el alcohol es la droga más dañina que existe si tenemos en cuenta todo el espectro de daños físicos, psicológicos y sociales que una droga puede causar al

individuo que la consume y a otros, especialmente en su entorno. Para que se hagan una idea, la puntuación global del daño que causa el alcohol al propio consumidor y a otros fue de 72 puntos, mientras que la puntuación alcanzada por la heroína y el crack de cocaína, segunda y tercera drogas más dañinas, fue de 55 y 54 puntos respectivamente (7).

Al comienzo de nuestros estudios con el alcohol, lo primero que nos planteamos fue si la pleiotrofina se sobre-expresa en el cerebro tras su consumo, al igual que ocurría con las anfetaminas. Comprobamos que una única dosis moderada de alcohol, reforzadora, pero no sedante, ya producía una sobreexpresión significativa de la pleiotrofina en la corteza prefrontal de ratones (8). A continuación, diseñamos una serie de estudios para determinar el posible papel modulador de la PTN en los efectos inducidos por el alcohol en el cerebro y nos planteamos una importante cuestión: ¿Se sobre-expresa esta proteína únicamente como mecanismo de defensa por sus efectos neuroprotectores o es también capaz de modular los efectos conductuales de esta droga?

Para dar respuesta a esta pregunta, utilizamos dos modelos de ratones modificados genéticamente: el ratón knockout de PTN y el ratón con sobreexpresión transgénica de esta citoquina en cerebro, que caracterizamos junto a un consorcio de Universidades y empresas gracias a la consecución de un Proyecto CENIT. En estos estudios, llevados a cabo en gran parte por la entonces doctoranda Marta Vicente, utilizamos el modelo de condicionamiento preferencial al sitio usando una caja de dos compartimentos. En este modelo, el ratón recibe una administración de la droga y es confinado en el compartimento blanco durante un breve periodo de tiempo, lo cual le permite asociar los efectos de la droga con ese entorno. Se llevan a cabo tres sesiones de este condicionamiento en tres días consecutivos. Al día siguiente del último condicionamiento, sin recibir la administración de la droga, se permite explorar libremente al animal y se registra el tiempo que permanece en cada compartimento. El incremento del tiempo de estancia en el compartimento asociado a la droga respecto a la estancia basal que se mide antes del proceso de condicionamiento se relaciona con el potencial de abuso de una sustancia y sus efectos reforzadores. Con estos ensayos, demostramos por primera vez que el ratón knockout de PTN es más vulnerable a los efectos reforzadores del alcohol que los ratones control. De hecho, una dosis de alcohol que no llega a ser reforzante en ratones, 1 g/kg, causó un condicionamiento muy significativo en los ratones knockout de PTN, sin llegar a tener ningún efecto en los ratones control (8). Además, nos resultó muy sorprendente comprobar que el ratón con sobreexpresión de PTN en cerebro era incapaz de



desarrollar con una dosis reforzante de alcohol, 2 g/kg, el condicionamiento preferencial al sitio que caracteriza a las drogas de abuso (8). Estos resultados, unidos a los ya comentados con anfetamina, nos llevaron a hipotetizar que la PTN se sobre-expresa en cerebro tras la administración de drogas de abuso como la anfetamina y el alcohol no sólo para conferir neuroprotección contra los efectos neurotóxicos de las drogas, sino para modular los efectos comportamentales de las mismas. En este sentido, en un estudio de condicionamiento preferencial al sitio con anfetamina, pudimos fundamentar aún más esta hipótesis al comprobar que cinco días después del último condicionamiento con anfetamina el ratón knockout de PTN seguía sin extinguir la conducta de búsqueda de esta droga, mientras que los ratones control ya habían comenzado la extinción del condicionamiento (9).

Ahora sí, con todas estas evidencias, resultaba inaplazable embarcarnos en la investigación de la potenciación farmacológica de la vía de señalización de la pleiotrofina como posible nueva estrategia terapéutica en el tratamiento de adicciones y en la prevención de las secuelas del consumo de drogas en el sistema nervioso central. Para el desarrollo de esta investigación, obtuvimos en 2015 nuestro primer proyecto del Plan Nacional Sobre Drogas del Ministerio de Sanidad, y comenzamos una fructífera colaboración con el grupo de la Dra. Beatriz de Pascual-Teresa para poner en marcha un programa de diseño racional de nuevos fármacos basado en el mecanismo de acción de la pleiotrofina, tomando como diana su receptor, el Receptor Proteín Tirosín Fosfatasa β/ζ , al que me referiré a partir de ahora con su acrónimo RPTPB/ ζ .

2.2.1. RPTPB/ ζ como diana en el trastorno por uso de alcohol

El Dr. Thomas Deuel había descrito unos años antes que la pleiotrofina era un ligando inhibidor endógeno de RPTPB/ ζ (10). Este receptor pertenece a la familia de receptores transmembrana con actividad fosfatasa en su dominio intracelular D1. Es importante señalar que RPTPB/ ζ se encuentra principalmente expresado en el sistema nervioso central en áreas importantes en el circuito de recompensa y el consumo de alcohol, como la corteza prefrontal o la amígdala (11).

Pleiotrofina, al unirse a este receptor, induce su dimerización inactivando su actividad fosfatasa, y dando como resultado el incremento en los niveles de fosforilación de los sustratos de este receptor (10). Dos de los sustratos que describimos en el laboratorio del Dr. Deuel fueron la quinasa Fyn (12) y la quinasa del linfoma anaplásico ALK (13), ambas de gran relevancia en el contexto de nuestro trabajo actual ya que los grupos de la Dra. Dorit Ron en la Universidad de

California San Francisco y de la Dra. Amy Lasek en la Universidad de Illinois en Chicago han demostrado su importancia en la regulación del consumo de alcohol y los efectos adictivos de esta droga.

Con todo ello, comenzamos el programa de desarrollo de compuestos inhibidores de RPTPB/ ζ con potencial farmacológico con el fin de reproducir las acciones de PTN en el sistema nervioso central. Al comienzo del proyecto, el 4-trifluorometilsulfonilbencil 4-trifluorometilsulfonilfenil éter era el único inhibidor de RPTPB/ ζ descrito, aunque con un bajo grado de selectividad por esta fosfatasa (14). Por ello, seleccionamos este compuesto para llevar a cabo su síntesis, y la de análogos estructurales diseñados utilizando técnicas computacionales para mejorar su potencia y selectividad. Llevamos a cabo el diseño, la síntesis y la evaluación biológica de 20 compuestos inhibidores de RPTPB/ ζ . Entre ellos, se eligió MY10 como el compuesto de mayor interés, basándonos en criterios de potencia y selectividad tras todas las pruebas realizadas, así como su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica (BHE). Mediante *docking*, técnica de modelado de complejos ligando-receptor, estudiamos su modo de unión a RPTPB/ ζ (15). El compuesto MY10 se une al dominio activo intracelular con actividad fosfatasa, de tal manera que bloquea el acceso de los sustratos para su defosforilación.

Estudiamos los efectos de MY10 en ensayos in vivo en modelos animales de consumo de alcohol por atracón (binge drinking), entre otros. Para esta tarea, iniciamos una colaboración financiada por el Plan Nacional Sobre Drogas y el National Institute on Drug Abuse del NIH con el grupo de la Dra. Amy Lasek en la Universidad de Illinois en Chicago. Utilizamos el modelo denominado Drinking in the Dark (DID), en el cual los animales pueden elegir beber de una botella con alcohol al 20% o de una botella de agua, durante un corto periodo de tiempo en horario nocturno, cuando los animales están más activos. Con este modelo, pudimos demostrar que MY10 reducía significativamente el consumo de alcohol en ratones adultos y su preferencia por la botella de alcohol en lugar de la de agua (16). En experimentos de condicionamiento preferencial al sitio similares a aquellos que he mencionado anteriormente, pudimos demostrar que el tratamiento con MY10 bloquea los efectos reforzadores del alcohol (16).

Utilizando cultivos celulares de neuronas dopaminérgicas, estudiamos el mecanismo molecular que subyace a estos efectos de MY10. Comprobamos lo que ya habían descrito otros autores, que el alcohol produce un aumento de la fosforilación en tirosinas de ALK que conllevan su activación, la cual se sabe que contribuye a un mayor consumo de alcohol. El tratamiento único con MY10 también causó este incremento en la fosforilación de ALK en neuronas dopaminérgicas. Sin embargo, cuando se realizó el



tratamiento concomitante con MY10 y alcohol pudimos observar que se bloqueaba ese incremento de la fosforilación de ALK que cada uno de estos tratamientos por separado era capaz de propiciar (16). Estos resultados nos llevaron a hipotetizar que el tratamiento simultáneo con MY10 y alcohol produce tal incremento de fosforilación y activación de ALK que conlleva su internalización en neuronas y su destrucción como mecanismo compensatorio, lo que contribuiría al efecto beneficioso de MY10 sobre el consumo de alcohol y los efectos reforzadores de esta droga.

Dados los prometedores resultados obtenidos con MY10, probamos su posible eficacia para reducir los efectos reforzadores del alcohol en ratones knockout de pleiotrofina, que constituyen un modelo genético de mayor vulnerabilidad a los efectos comportamentales del alcohol. En estos estudios, demostramos que el compuesto MY10 también es capaz de rescatar a estos ratones de los exacerbados efectos reforzadores del alcohol que experimentan (17).

Un paso fundamental en el desarrollo preclínico de fármacos es demostrar que el compuesto de interés es eficaz en distintas especies. Por ello, en colaboración con el grupo del Dr. José Antonio López Moreno en la Universidad Complutense de Madrid, evaluamos la eficacia de MY10 en ratas y en un modelo diferente de consumo por atracón que incorporaba la conducta operante de estos animales. En este modelo, la rata tiene que accionar una palanca para autoadministrarse alcohol, lo cual permite evaluar los efectos farmacológicos de los compuestos no sólo sobre el consumo de alcohol sino sobre la compulsión característica del consumo descontrolado. En estos estudios, demostramos que los efectos de MY10 cruzan especies, ya que este compuesto también logró disminuir el consumo de alcohol en sesiones de atracón (18), un efecto que además se vio más claramente tras las administraciones repetidas del compuesto, lo que sugiere su potencial en tratamientos crónicos.

3. PLEIOTROFINA, UN NUEVO FACTOR MODULADOR DE LA NEUROINFLAMACIÓN

Aunque hasta ahora me he centrado hasta el momento en la importancia del eje PTN/RPTPB/ ζ en la modulación de los efectos conductuales de la anfetamina y el alcohol, y de los efectos neurotóxicos de la anfetamina, me gustaría mencionar otra línea de investigación que llevamos a cabo en nuestro grupo por su importante relación con los trabajos que resumiré a continuación. Esta línea consiste en el estudio de la vía de señalización de la pleiotrofina como reguladora de la respuesta neuroinmune en procesos fisiológicos y patológicos.

La neuroinflamación es un proceso caracterizado por la activación de células microgliales y astrocitos que se

desencadena, fundamentalmente, para limitar un posible daño en el sistema nervioso central (19). Sin embargo, si se cronifica puede contribuir a dicho daño y a la neurodegeneración que se observa en múltiples patologías caracterizadas por un estado de neuroinflamación crónica, aunque esta sea de baja intensidad. Dado que la pleiotrofina se encuentra sobre-expresada en el cerebro en este tipo de patologías, desde enfermedades neurodegenerativas hasta la adicción a diferentes drogas, pretendimos estudiar si PTN regula la respuesta neuroinflamatoria a distintos estímulos.

En estudios llevados a cabo principalmente por la entonces doctoranda Rosalía Fernández, demostramos por primera vez que la sobreexpresión cerebral de PTN potencia la respuesta neuroinflamatoria en un modelo de endotoxemia inducida por la administración del lipopolisacárido, LPS. En dichos estudios, los ratones con sobreexpresión transgénica de PTN en cerebro presentaron una mayor respuesta microglial tras la administración de LPS y un aumento significativamente mayor de citoquinas proinflamatorias en el cerebro (20).

Otra situación patológica en la que se observa una neuroinflamación crónica de baja intensidad, que ha sido relacionada con una mayor susceptibilidad a desarrollar procesos neurodegenerativos, es el síndrome metabólico. Para abordar el posible papel de PTN en este contexto, comenzamos hace más de 10 años una colaboración con el grupo de la Dra. M^a del Pilar Ramos de la Facultad de Farmacia de la Universidad San Pablo CEU. Entre otros, esta colaboración ha llevado al hito de describir el papel modulador del eje PTN/RPTPB/ ζ en la resistencia a la insulina y el metabolismo energético (21).

En esta línea, recientemente, hemos utilizado un modelo de obesidad inducida por dieta para desencadenar un síndrome metabólico en ratones y poder estudiar su implicación en procesos neurodegenerativos en cerebro. Los experimentos llevados a cabo en gran parte por el doctorando Héctor Cañequé en los ratones knockout de PTN rindieron resultados importantes. Mientras que los ratones normales desarrollaron una potente respuesta neuroinflamatoria a la dieta rica en grasa, así como alteraciones en marcadores clave de la biogénesis mitocondrial, los ratones knockout de PTN, sorprendentemente, no presentaron ningún signo de estos efectos dañinos de la dieta rica en grasa en el cerebro (22). Estos estudios, junto a otros muchos previos, nos llevaron a describir el eje PTN/RPTPB/ ζ como un nuevo regulador de la neuroinflamación independientemente del contexto patológico o el estímulo que la desencadena.

Precisamente, las respuestas neuroinmunes juegan un papel muy importante en el consumo crónico de



alcohol, la dependencia de esta droga y las recaídas en su consumo (23). Se ha observado que la activación de la respuesta inflamatoria como consecuencia del alcohol provoca alteraciones del comportamiento a largo plazo y daño cerebral (24). El alcohol actúa sobre el receptor TLR4 (toll-like receptor four), activa esta vía de señalización en células gliales y contribuye a la liberación de citoquinas y moduladores proinflamatorios, lo cual potencia la respuesta inmune, la neuroinflamación y el daño resultante a corto y largo plazo, incluyendo secuelas neurofisiológicas, cognitivas y conductuales (25), así como neurotoxicidad y neurodegeneración (26).

Los efectos del alcohol sobre la respuesta inmune durante la adolescencia son aún más relevantes. Esta respuesta inflamatoria y los efectos comportamentales del alcohol durante esta etapa difieren de forma significativa entre sexos, siendo más acentuados en mujeres (27-29). Estos efectos del consumo de alcohol durante la adolescencia en el cerebro pueden ser duraderos dependiendo del tipo de consumo, sobre todo en casos de episodios de atracón periódicos, es decir, lo que se ha dado en llamar el botellón de fin de semana. En este sentido, el consumo excesivo de alcohol durante la adolescencia se puede traducir en déficits cognitivos en la edad adulta (30).

Estos efectos nocivos tan importantes del consumo de alcohol durante la adolescencia hay que ponerlos en el contexto del tipo de consumo que hacen los adolescentes y de su prevalencia. La cantidad de alcohol consumida por los adolescentes es mayor que la de los adultos, aunque beban menos frecuentemente. La edad media del comienzo de consumo de alcohol en España es 14 años, y hay que tener en cuenta que las personas que comienzan a beber alcohol antes de los 15 años tienen 4 veces más probabilidades de ser diagnosticadas con un trastorno por uso de alcohol en algún momento de sus vidas. En este sentido, es importante señalar que el 10% de los hombres y más del 20% de las mujeres de 14 años ha consumido alcohol por atracón durante el último mes. En los últimos 12 meses, entre el 70 y el 80% de los adolescentes en nuestro país ha bebido alcohol. En los últimos 30 días, el 23% de los adolescentes se ha emborrachado, es decir, ha sufrido una intoxicación etílica, y el 28% ha consumido alcohol en forma de atracón. Los datos, obtenidos de la Encuesta sobre uso de drogas en Enseñanzas Secundarias en España del Plan Nacional Sobre Drogas (2022), hablan por sí solos.

Dado que, como he comentado, el eje PTN/RPTPB/ ζ es un potente regulador de la respuesta neuroinflamatoria en distintos procesos patológicos, con un nuevo proyecto concedido por el Plan Nacional Sobre Drogas en 2019, nos propusimos probar la siguiente hipótesis: La modulación farmacológica del receptor RPTPB/ ζ regula la respuesta neuroinflamatoria

a la ingesta de alcohol durante la adolescencia y el daño cerebral consiguiente. Además, dado que hasta ese momento sólo habíamos demostrado que la inhibición de RPTPB/ ζ con MY10 reduce el consumo agudo de alcohol por atracón en ratas y ratones adultos, nos planteamos estudiar si el tratamiento con este inhibidor también reduciría el consumo crónico de esta droga y en ratones adolescentes.

Con el fin de modelizar en animales lo que ocurre mayoritariamente con el consumo de alcohol durante la adolescencia en humanos, utilizamos dos paradigmas experimentales. En el primero de ellos, ratones adolescentes de ambos sexos eran expuestos a una única dosis elevada de alcohol que rendía unos niveles de alcohol en sangre similares a los de una intoxicación etílica con pérdida de conciencia en el ser humano (31). Numerosos grupos habían descrito con anterioridad que la intoxicación aguda con etanol de ratones adolescentes causaba una disminución muy significativa de la neurogénesis en el hipocampo, un área cerebral clave en procesos de memoria y aprendizaje. Este efecto del alcohol se ha relacionado con los déficits cognitivos a largo plazo tras el consumo por atracón durante la adolescencia. En experimentos llevados a cabo en gran medida por la doctoranda Milagros Galán, confirmamos este extremo dado que los ratones adolescentes machos y hembras sometidos a la administración de una única dosis elevada de alcohol presentaron una disminución muy significativa del marcaje de doblecortina en hipocampo, un marcador de neuronas inmaduras en pleno proceso de neurogénesis. Sin embargo, los ratones de ambos sexos que fueron tratados una hora antes de la administración de alcohol con MY10 no presentaron este descenso de la neurogénesis, por lo que concluimos que la inhibición farmacológica de RPTPB/ ζ previene completamente los efectos neurotóxicos del alcohol en el hipocampo adolescente, protegiendo la neurogénesis característica de esta etapa vital (31).

En el segundo tipo de ensayo, tratamos de modelizar el consumo mayoritario que realizan los adolescentes, es decir, el consumo periódico, los fines de semana, de grandes cantidades de alcohol. Para ello, utilizamos un modelo crónico de acceso intermitente a alcohol durante un mes, en el que los animales eran tratados con el inhibidor de RPTPB/ ζ MY10 antes de cada sesión de bebida voluntaria de alcohol (32). En este modelo, los ratones beben voluntariamente alcohol de forma episódica llegando a unos niveles plasmáticos de alcohol similares a los que se encuentran en el humano tras un atracón sin pérdida de conciencia. Los resultados de estos estudios fueron muy llamativos y pusieron de manifiesto grandes diferencias entre sexos en cuanto a los determinantes neurobiológicos del consumo de alcohol y sus secuelas. El tratamiento crónico con MY10 produjo un descenso muy significativo



del consumo de alcohol en adolescentes machos durante el mes que duró el acceso episódico a esta droga (32). Sin embargo, en las hembras, que consumieron más alcohol que los machos de acuerdo con lo publicado en la literatura, no presentaron ningún efecto significativo del tratamiento con MY10 sobre el consumo de alcohol. En este modelo, además, se mide la preferencia de los roedores por el alcohol dado que se les deja elegir entre la botella que contiene alcohol al 20% y una botella con agua. De nuevo, el tratamiento con MY10 disminuyó significativamente la preferencia por el alcohol en machos, pero no en hembras (32).

Cuando analizamos en profundidad los cerebros de estos ratones, encontramos que el consumo crónico de alcohol que, como he comentado, da lugar en cada episodio de bebida a unos niveles plasmáticos de alcohol más moderados que los observados en el modelo de intoxicación etílica, produjo un descenso de la neurogénesis hipocampal sólo en ratones macho, no en hembras. De nuevo, el tratamiento con MY10 antes de cada una de las sesiones de consumo de alcohol bloqueó este efecto neurotóxico del alcohol en ratones macho (32). Cuando analizamos en profundidad la respuesta microglial en el hipocampo al consumo crónico de alcohol, encontramos un resultado muy interesante, una correlación significativa entre el tamaño de las células de microglía, reflejo de su estado de activación, y la pérdida de neurogénesis hipocampal observada en ratones macho. Sin embargo, esta correlación no existe en el caso de los ratones que fueron tratados con MY10 antes de cada sesión de consumo de alcohol (32).

En conjunto, los resultados obtenidos en el modelo de intoxicación aguda y en el modelo de consumo crónico intermitente de alcohol, demuestran que la inhibición farmacológica de RPTPB/ ζ previene el daño que produce esta droga durante la adolescencia en un área cerebral imprescindible en tareas de memorias y aprendizaje, el hipocampo. En el caso del modelo crónico de acceso intermitente a alcohol, probablemente, sea necesario utilizar una dosis mayor de MY10 en hembras para conseguir la reducción del consumo de alcohol que 60 mg/kg de MY10 produce en los ratones macho. Una vez más, se demuestra la necesidad incontestable de probar cualquier nuevo compuesto con potencial farmacológico en ambos sexos, algo que la comunidad científica hemos dejado de lado durante demasiado tiempo.

En un artículo divulgativo que publiqué a comienzos de este año en *The Conversation*, del cual se hicieron eco muchos medios de comunicación en distintos países, traté de explicar las consecuencias del consumo de alcohol durante la adolescencia de la siguiente manera: “La respuesta del sistema inmune que provoca el consumo de alcohol conlleva la activación de procesos inflamatorios que provocan alteraciones del comportamiento a largo plazo y daño cerebral. La

neuroinflamación inducida por el alcohol se ha relacionado con los efectos neurotóxicos y neurodegenerativos de esta droga, que son mucho más marcados durante la adolescencia. Los científicos llevamos alertando sobre estos efectos del alcohol durante décadas. En modelos animales, se observa perfectamente cómo el consumo por atracón durante la adolescencia (botellón, en el ser humano) promueve la patología de Alzheimer en el adulto joven. Esto es esperable porque el consumo excesivo de alcohol en un corto espacio de tiempo ataca los progenitores neuronales que abundan en diversos nichos en el cerebro adolescente. Estas células se encuentran en espera de convertirse en neuronas e integrarse en las redes neuronales del cerebro cuando se necesitan, por ejemplo, durante el envejecimiento. Si disminuimos estas reservas durante la adolescencia, este mecanismo de defensa contra el envejecimiento queda mermado. Es razonable pensar que patologías neurodegenerativas asociadas con este proceso aceleren su aparición” (artículo completo en <https://theconversation.com/consumo-de-alcohol-en-jovenes-y-riesgo-de-demencia-estamos-mirando-para-otro-lado-195756>).

Ya está perfectamente demostrada la asociación del consumo de riesgo de alcohol en adultos con el desarrollo de demencia temprana (33). Sin embargo, no somos capaces de considerar que cuanto más pronto es el inicio del consumo de alcohol mayor es el riesgo de desarrollar demencias, lo cual está demostrado en modelos animales (34,35). En mi opinión, debemos aprender de nuestros propios errores, como el comentado al comienzo de este discurso cuando la comunidad científica desdeñó la posibilidad de que el consumo abusivo de anfetaminas pudiera causar la enfermedad de Parkinson, y entender el riesgo de un aumento importante de la incidencia de demencias y otras enfermedades neurodegenerativas en edades tempranas tras un consumo excesivo de alcohol durante la adolescencia. Sólo así podremos actuar con medidas eficaces para disminuir el consumo de alcohol durante esa etapa vital para el desarrollo cerebral.

Actualmente, los fármacos para disminuir el consumo de alcohol presentan una eficacia mejorable tanto en la limitación del consumo como en la prevención de las recaídas en el mismo. Es muy importante encontrar nuevas dianas y desarrollar nuevos tratamientos que sirvan de ayuda real a las medidas sociales y familiares que se deberían llevar a cabo para limitar las consecuencias del consumo de alcohol durante la adolescencia. En este sentido, y antes de concluir con algunas perspectivas futuras en la investigación de nuevos tratamientos del trastorno por uso de alcohol, es necesario hacer esta breve reflexión que tiene que ver con el marco legal y social de esta droga: Conociendo que el cerebro humano no termina de desarrollarse por completo hasta aproximadamente los



21 años, ¿cómo es posible que la edad legal de comienzo de consumo de alcohol sea 18 años?

Me gustaría terminar este discurso comentando cómo el conocimiento de la nueva diana de la que he hablado hoy aquí, RPTPB/ ζ , nos puede llevar al descubrimiento de otras dianas y nuevos tratamientos mediante el estudio de los mecanismos implicados en la disminución del consumo de alcohol que produce MY10 en ratones. Hace sólo unos meses, Sinha y colaboradores han demostrado que este receptor, RPTPB/ ζ , es un punto de anclaje clave para las redes perineuronales en la superficie celular (36). Las redes perineuronales son estructuras de matriz extracelular que se forman alrededor del soma y las dendritas proximales de las neuronas. En regiones como la corteza o la ínsula, áreas clave en el consumo de alcohol, la mayoría de las redes perineuronales se condensan alrededor de las interneuronas GABAérgicas y tienen un impacto importante en la plasticidad de estas neuronas (37) lo que, a su vez, afecta al equilibrio sináptico excitatorio/inhibitorio (38,39). Así, se ha demostrado que las redes perineuronales también desempeñan un papel importante en la adicción al alcohol y otras drogas, que alteran estas redes y, con ello, ese equilibrio sináptico (40,41). En conjunto, las evidencias existentes sugieren que la regulación farmacológica de los efectos del alcohol sobre las redes perineuronales puede contribuir a restaurar la conectividad funcional en distintas áreas cerebrales al restablecer ese equilibrio excitatorio/inhibitorio (42,43).

4. CONCLUSIÓN Y PERSPECTIVAS FUTURAS

El hecho de que RPTPB/ ζ sea un punto de anclaje fundamental para las redes perineuronales nos hace hipotetizar que los efectos de su inhibidor MY10 sobre el consumo de alcohol, la neuroinflamación, la disminución de la neurogénesis hipocampal inducida por esta droga y, posiblemente, el daño cognitivo, están relacionados con las acciones de la inhibición de RPTPB/ ζ sobre las redes perineuronales. De hecho, en estudios preliminares de marcaje de estas redes, hemos observado que una única administración de MY10 aumenta la intensidad de estas redes en el hipocampo de ratones macho, pero no en hembras, lo cual apoya nuestra hipótesis dadas las diferencias en los efectos de MY10 en ambos sexos (32).

Durante los próximos años, pretendemos confirmar esta hipótesis, lo cual no sólo nos permitirá avanzar en el conocimiento de los mecanismos moleculares detrás del efecto de la inhibición de RPTPB/ ζ con MY10 sobre el consumo de alcohol y sus acciones neuroprotectoras en hipocampo, sino también definir la modulación farmacológica de las redes perineuronales como nueva estrategia terapéutica en el trastorno por uso de alcohol y las consecuencias a largo plazo del consumo de alcohol en la adolescencia.

Nota:

El texto de este artículo se corresponde, *in extenso*, con la ponencia que fue expuesta bajo el mismo título por el autor, en su toma de posesión como académico correspondiente, celebrada en la Real Academia Nacional de Farmacia el día 3 de octubre de 2023.

5. REFERENCIAS

1. Le Grevès P. Pleiotrophin gene transcription in the rat nucleus accumbens is stimulated by an acute dose of amphetamine. *Brain Res Bull.* 2005;65(6):529-32.
2. Cadet JL, Ali S, Epstein C. Involvement of Oxygen-based Radicals in Methamphetamine-induced Neurotoxicity: Evidence from the Use of CuZnSOD Transgenic Mice. *Ann N Y Acad Sci.* 1994;738(1):388-91.
3. Granado N, Ares-Santos S, Oliva I, O'Shea E, Martin ED, Colado MI, et al. Dopamine D2-receptor knockout mice are protected against dopaminergic neurotoxicity induced by methamphetamine or MDMA. *Neurobiol Dis.* 2011;42(3):391-403.
4. Gramage E, Rossi L, Granado N, Moratalla R, Herradón G. Genetic inactivation of Pleiotrophin triggers amphetamine-induced cell loss in the substantia nigra and enhances amphetamine neurotoxicity in the striatum. *Neuroscience.* 2010;170(1):308-16.
5. Gramage E, Herradón G. Connecting Parkinsons Disease and Drug Addiction: Common Players Reveal Unexpected Disease Connections and Novel Therapeutic Approaches. *Curr Pharm Des.* 2011. 17(5):449-61.
6. Callaghan RC, Cunningham JK, Verdichevski M, Sykes J, Jaffer SR, Kish SJ. All-cause mortality among individuals with disorders related to the use of methamphetamine: A comparative cohort study. *Drug Alcohol Depend.* 2012;125(3):290-4.
7. Nutt DJ, King LA, Phillips LD, Independent Scientific Committee on Drugs. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet Lond Engl.* 2010;376(9752):1558-65.
8. Vicente-Rodríguez M, Pérez-García C, Ferrer-Alcón M, Uribarri M, Sánchez-Alonso MG, Ramos MP, et al. Pleiotrophin differentially regulates the rewarding and sedative effects of ethanol. *J Neurochem.* 2014;131(5):688-95.
9. Gramage E, Putelli A, Polanco MJ, González-Martín C, Ezquerro L, Alguacil LF, et al. The neurotrophic factor pleiotrophin modulates amphetamine-seeking behaviour and amphetamine-induced neurotoxic effects: Evidence from pleiotrophin knockout mice. *Addict Biol.* 2010;15(4):403-12.
10. Meng K, Rodríguez-Peña A, Dimitrov T, Chen W, Yamin M, Noda M, et al. Pleiotrophin signals increased tyrosine phosphorylation of beta-catenin through inactivation of the intrinsic catalytic activity of the receptor-type protein tyrosine phosphatase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(6):2603-8.
11. Cressant A, Dubreuil V, Kong J, Kranz TM, Lazarini F, Launay JM, et al. Loss-of-function of PTPR γ and ζ , observed in sporadic schizophrenia, causes brain region-specific deregulation of monoamine levels and



- altered behavior in mice. *Psychopharmacology* (Berl). 2017;234:575-87.
12. Pariser H, Ezquerra L, Herradon G, Perez-Pinera P, Deuel TF. Fyn is a downstream target of the pleiotrophin/receptor protein tyrosine phosphatase B/ζ-signaling pathway: Regulation of tyrosine phosphorylation of Fyn by pleiotrophin. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;332(3):664-9.
 13. Pérez-Pinera P, Zhang W, Chang Y, Vega JA, Deuel TF. Anaplastic Lymphoma Kinase Is Activated Through the Pleiotrophin / Receptor Protein-tyrosine Phosphatase B / ζ Signaling Pathway. *J Biol Chem*. 2007;282(39):28683-90.
 14. Huang P, Ramphal J, Wei J, Liang C, Jallal B, McMahon G, et al. Structure-based design and discovery of novel inhibitors of protein tyrosine phosphatases. *Bioorg Med Chem*. 2003;11(8):1835-49.
 15. Pastor M, Fernández-Calle R, Di Geronimo B, Vicente-Rodríguez M, Zapico JM, Gramage E, et al. Development of inhibitors of receptor protein tyrosine phosphatase B/ζ (PTPRZ1) as candidates for CNS disorders. *Eur J Med Chem*. 2018;144:318-29.
 16. Fernández-Calle R, Vicente-Rodríguez M, Pastor M, Gramage E, Di Geronimo B, Zapico JM, et al. Pharmacological inhibition of Receptor Protein Tyrosine Phosphatase B/ζ (PTPRZ1) modulates behavioral responses to ethanol. *Neuropharmacology*. 2018;137:86-95.
 17. Fernández-Calle R, Gramage E, Zapico JM, de Pascual-Teresa B, Ramos A, Herradón G. Inhibition of RPTPB/ζ blocks ethanol-induced conditioned place preference in pleiotrophin knockout mice. *Behav Brain Res*. 2019;369.
 18. Calleja-Conde J, Fernández-Calle R, Zapico JM, Ramos A, de Pascual-Teresa B, Bühler KM, et al. Inhibition of Receptor Protein Tyrosine Phosphatase B/ζ Reduces Alcohol Intake in Rats. *Alcohol Clin Exp Res*. 2020;44(5):1037-45.
 19. Herradon G, Pilar Ramos-Alvarez M, Gramage E. Connecting meta-inflammation and neuroinflammation through the PTN-MK-RPTPB/ζ axis: Relevance in therapeutic development. *Front Pharmacol*. 2019;10:1-13.
 20. Fernández-Calle R, Vicente-Rodríguez M, Gramage E, Pita J, Pérez-García C, Ferrer-Alcón M, et al. Pleiotrophin regulates microglia-mediated neuroinflammation. *J Neuroinflammation*. 2017;14(1):1-10.
 21. Sevillano J, Sánchez-Alonso MG, Zapatería B, Calderón M, Alcalá M, Limones M, et al. Pleiotrophin deletion alters glucose homeostasis, energy metabolism and brown fat thermogenic function in mice. *Diabetologia*. 2019;62(1):123-35.
 22. Cañeque-Rufo H, Sánchez-Alonso MG, Zuccaro A, Sevillano J, Ramos-Álvarez M del P, Herradón G. Pleiotrophin deficiency protects against high-fat diet-induced neuroinflammation: Implications for brain mitochondrial dysfunction and aberrant protein aggregation. *Food Chem Toxicol*. 2023;172:113578.
 23. Crews FT, Vetreno RP. Neuroimmune Basis of Alcohol-Induced Brain Damage. *Int Rev Neurobiol*. 2014;118:315-57.
 24. Pascual M, Balaño P, Aragón CMG, Guerri C. Cytokines and chemokines as biomarkers of ethanol-induced neuroinflammation and anxiety-related behavior: role of TLR4 and TLR2. *Neuropharmacology*. 2015;89:352-9.
 25. Pascual M, Montesinos J, Guerri C. Role of the innate immune system in the neuropathological consequences induced by adolescent binge drinking. *J Neurosci Res*. 2018;96(5):765-80.
 26. Coleman LG, Crews FT. Innate Immune Signaling and Alcohol Use Disorders. *Handb Exp Biol*. 2018;248:369-96.
 27. Orio L, Antón M, Rodríguez-Rojo IC, Correás Á, García-Bueno B, Corral M, et al. Young alcohol binge drinkers have elevated blood endotoxin, peripheral inflammation and low cortisol levels: neuropsychological correlations in women. *Addict Biol*. 2018;23(5):1130-44.
 28. Crews FT, Robinson DL, Chandler LJ, Ehlers CL, Mulholland PJ, Pandey SC, et al. Mechanisms of Persistent Neurobiological Changes Following Adolescent Alcohol Exposure: NADIA Consortium Findings. *Clin Exp Res*. 2019;43(9):1806-22.
 29. Guerri C, Pascual M. Impact of neuroimmune activation induced by alcohol or drug abuse on adolescent brain development. *Int J Dev Neurosci*. 2019;77(August 2018):89-98.
 30. Coleman LG, He J, Lee J, Styner M, Crews FT. Adolescent binge drinking alters adult brain neurotransmitter gene expression, behavior, brain regional volumes, and neurochemistry in mice. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011;35(4):671-88.
 31. Galán-Llario M, Rodríguez-Zapata M, Gramage E, Vicente-Rodríguez M, Fontán-Baselga T, Ovejero-Benito MC, et al. Receptor protein tyrosine phosphatase B/ζ regulates loss of neurogenesis in the mouse hippocampus following adolescent acute ethanol exposure. *NeuroToxicology*. 2023;94:98-107.
 32. Galán-Llario M, Rodríguez-Zapata M, Fontán-Baselga T, Gramage E, Vicente-Rodríguez M, Zapico JM, et al. Inhibition of RPTPB/ζ reduces chronic ethanol intake in adolescent mice and modulates ethanol effects on hippocampal neurogenesis and glial responses in a sex-dependent manner. *Neuropharmacology*. 2023;227:109438.
 33. Kilian C, Klinger S, Rehm J, Manthey J. Alcohol use, dementia risk, and sex: a systematic review and assessment of alcohol-attributable dementia cases in Europe. *BMC Geriatr*. 2023;23(1):246.
 34. Spear LP. Effects of adolescent alcohol consumption on the brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2018;19:197-214.
 35. Barnett A, David E, Rohlman A, Nikolova VD, Moy SS, Vetreno RP, et al. Adolescent Binge Alcohol Enhances Early Alzheimer's Disease Pathology in Adulthood Through Proinflammatory Neuroimmune Activation. *Front Pharmacol*. 2022;13(884170).
 36. Sinha A, Kawakami J, Cole KS, Ladutska A, Nguyen MY, Zalmai MS, et al. Protein-protein interactions between tenascin-R and RPTPB/ζ/phosphacan are critical to maintain the architecture of perineuronal nets. *J Biol Chem*. 2023;104952.
 37. Reichelt AC, Hare DJ, Bussey TJ, Saksida LM. Perineuronal Nets: Plasticity, Protection, and Therapeutic Potential. *Trends Neurosci*. 2019;42(7):458-70.



38. Carceller H, Gramuntell Y, Klimczak P, Nacher J. Perineuronal Nets: Subtle Structures with Large Implications. *The Neuroscientist*. 2022; Carulli D, Verhaagen J. *Molecular Sciences An Extracellular Perspective on CNS Maturation: Perineuronal Nets and the Control of Plasticity*. *Int J Mol Sci* . 2021;22(5).
39. Lasek AW. Effects of Ethanol on Brain Extracellular Matrix: Implications for Alcohol Use Disorder. *Alcohol Clin Exp Res*. 1 de octubre de 2016;40(10):2030-42.
40. Lasek AW, Chen H, Chen WY. Releasing Addiction Memories Trapped in Perineuronal Nets. *Trends Genet*. 2018;34(3):197-208.
41. Hensch TK, Fagiolini M. Excitatory-inhibitory balance and critical period plasticity in developing visual cortex. *Prog Brain Res*. 2005;147:115-24.
42. Dannenhoffer CA, Gómez-A A, Macht VA, Jawad R, Sutherland EB, Vetreno RP, et al. Impact of adolescent intermittent ethanol exposure on interneurons and their surrounding perineuronal nets in adulthood. *Alcohol Clin Exp Res*. 2022;46(5):759-69.

Si desea citar nuestro artículo:

**Addicciones y enfermedades neurodegenerativas:
Dianas comunes en la búsqueda de nuevas terapias**

Gonzalo Herradón

An Real Acad Farm (Internet).

An. Real Acad. Farm. Vol. 90. nº 1 (2024) · pp. 97-106

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2023.90.01.05>



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Seguimiento farmacoterapéutico a pacientes polimedcados

Pharmaceutical care to polimedicated patients

Chaxiraxi Morales Marrero¹, Susana Abdala Kuri¹, Adama Peña Vera¹, Alexis M. Oliva Martín² y Sandra Dévora Gutiérrez¹

¹Departamento de Medicina Física y Farmacología, Unidad Farmacología y Farmacognosia Facultad de Farmacia Universidad de La Laguna.

²Departamento de Ingeniería Química y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia Universidad de La Laguna.

e-mail: sabdala@ull.edu.es

Premio CINFa del Concurso Científico 2023 de la RANF

Recibido el 5 de noviembre de 2023; aceptado el 28 de noviembre de 2023

Disponible en Internet el 31 de marzo de 2024

PALABRAS CLAVE

SPD
SFT
Farmacia comunitaria
Servicios profesionales
farmacéuticos asisten-
ciales
atención farmacéutica

RESUMEN

Los servicios profesionales farmacéuticos asistenciales contribuyen a un mejor control de los problemas de salud, sobre todo en pacientes polimedcados, y a una optimización de los recursos sanitarios, lo cual conlleva una menor prescripción de medicamentos y un menor número de visitas a los centros sanitarios. Formaron parte de este estudio 78 pacientes, siendo el sexo femenino el más prevalente, con una edad media $72,49 \pm 13,92$ años; de ellos, 60 pacientes eran mayores de 65 años y, por tanto, considerados pacientes geriátricos. Fueron incluidos en un servicio de sistemas personalizados de dosificación y, posteriormente, se realizó un seguimiento farmacoterapéutico. Se detectaron 450 problemas relacionados con los medicamentos siendo los más frecuentes los asociados al paciente: falta de conocimiento de uso, mala adherencia terapéutica, errores en la administración..., siendo la probabilidad de presentarlos mayor en el sexo masculino. Asociados a estos problemas con los medicamentos se detectaron 160 resultados negativos asociados a la medicación; solo 5 de ellos no fueron resueltos durante la fase estudio, los más frecuentes fueron los de ineffectividad no cuantitativa, es decir, aquellos que no se resuelven con una modificación de la dosis farmacológica sino incluyendo o eliminando otros principios activos. En conclusión, el servicio de sistema personalizado de dosificación precisa de una revisión de la medicación como, por ejemplo, el seguimiento farmacoterapéutico, ya que ambos permiten optimizar el tratamiento de los pacientes polimedcados, así como, un aumento del control de los problemas de salud.

KEYWORDS

SPD
SFT
Community Pharmacy
Professional
Pharmaceutical
Healthcare Services
Pharmaceutical Care

ABSTRACT

Professional pharmaceutical care services contribute to better health problem control, especially in polimedicated patients, and to the optimization of health resources, which leads to less medication prescription and fewer visits to healthcare centers. This study included 78 patients, with the female sex being the most prevalent, with an average age of 72.49 ± 13.92 years; of these, 60 patients were over 65 years of age and, herefore, considered geriatric patients. They were included in a personalized medication dispensing service and, subsequently, a pharmacotherapeutic follow-up was carried out. 450 medication-related problems were detected, the most frequent of which were associated with the patient: lack of knowledge of use, poor therapeutic adherence, administration errors, etc., with the probability of presenting them being higher in the male sex. Associated with these medication problems, 160 negative medication-related results were detected; only 5 of them were not resolved during the study phase, the most frequent being those of non-quantitative ineffectiveness, that is, those that are not resolved with a modification of the pharmacological dose but by including or eliminating other active ingredients. In conclusion, the personalized medication dispensing service requires a medication review, such as pharmacotherapeutic follow-up, as both allow the optimization of the treatment of polimedicated patients, as well as an increase in the control of health problems.

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

ISSN. 1697-4298/Derechos Reservados © 2024 Real Academia Nacional de Farmacia.

Este es un artículo de acceso abierto



1. INTRODUCCIÓN

El envejecimiento poblacional se caracteriza por cambios y transformaciones producidos por la interrelación de diferentes factores: genéticos (1), sociales y ambientales. Tiene como consecuencia el aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas y multimorbilidad, lo que condiciona al consumo de múltiples fármacos (2) y sus consecuentes problemas relacionados con los medicamentos (PRM).

Esta polimedicación, inherente a las enfermedades crónicas, se asocia al uso inapropiado de medicamentos, y a otros problemas como: disminución del cumplimiento terapéutico, mayor riesgo de efectos secundarios o de interacciones medicamentosas... todos ellos motivados por los cambios que ocurren en la farmacocinética o farmacodinamia de los medicamentos (3,4) debido a la edad.

El uso racional del medicamento implica que “los pacientes reciben la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un periodo de tiempo adecuado y al menor coste posible para ellos y para la comunidad (5)”.

En el RDL 1/2015, de 24 de julio se recoge que: “los farmacéuticos como responsables de la dispensación de medicamentos a los ciudadanos, velarán por el cumplimiento de las pautas establecidas por el médico responsable del paciente en la prescripción, y cooperarán con él en el seguimiento del tratamiento a través de los procedimientos de atención farmacéutica (6)”.

Las causas de fracaso del control de las patologías crónicas aumentan la polimedicación y con ello, la prevalencia de PRM. Los farmacéuticos, como parte del Sistema Nacional de Salud, comparten con los pacientes, médicos, otros profesionales y autoridades sanitarias, la misión de garantizar el uso seguro, efectivo y eficiente de los medicamentos (7,8).

El farmacéutico comunitario se caracteriza por una proximidad y accesibilidad que permite conocer la situación psicosocial, estado de salud y PRM que puedan presentar los pacientes. Su incorporación al equipo de atención primaria permite la detección precoz de PRM y/o RNM y con ello, sus consecuencias. Los servicios profesionales farmacéuticos asistenciales se definen como: “aquellas actividades sanitarias prestadas desde la farmacia comunitaria por un farmacéutico para la prevención de la enfermedad y la mejora tanto de la salud de la población como la de los destinatarios de los medicamentos y productos sanitarios (8,9)”. El SFT es una de estas actividades asistenciales, cuyo objetivo es la detección de PRM y/o RNM con el fin de mejorar la calidad de vida del paciente.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivos generales

Diseñar un modelo de servicio de sistemas personalizados de dosificación (SPD) asociado al seguimiento farmacoterapéutico (SFT).

2.2. Objetivos específicos

Describir las características sociodemográficas de los pacientes incluidos en el estudio.

Evaluar las enfermedades crónicas y polimedicación asociada al paciente.

Registrar los PRM más habituales en la población estudio.

Identificar y evaluar RNM que afecten a los resultados de la farmacoterapia.

3. METODOLOGÍA

3.1. Diseño del estudio:

Estudio descriptivo, prospectivo y longitudinal de una muestra de pacientes crónicos, usuarios habituales de la farmacia, incorporados a un programa de SPD-SFT durante dieciocho meses.

El cribado de pacientes susceptibles se realizaba en el momento de la dispensación de su medicación habitual; cualquier profesional de la oficina de farmacia, una vez detectado algún PRM, derivaba dichos pacientes a la farmacéutica investigadora. Tras ser emplazados de manera individual a la zona de atención personalizada, los pacientes eran evaluados bien para la resolución de dicho PRM o para ser incluidos en la población estudio.

3.1.1. Criterios de inclusión

Pacientes con problemas de gestión de su medicación, incorrecta administración, baja adherencia terapéutica y pacientes con más de 5 medicamentos de uso crónico.

3.1.2. Criterios de exclusión

Pacientes que, aun siendo usuarios de los SPD, continúen con mala adherencia terapéutica.

Pacientes que no firmen el consentimiento informado de cesión de datos.

Pacientes que con una edad menor a 18 años.

Tras finalizar la entrevista inicial con el paciente y realizar una revisión exhaustiva de su tratamiento, se ofrece el servicio SPD. Posteriormente, se confirma toda la medicación que toma el paciente, automedicación o prescripción médica y, tras una explicación de su correcto uso, la habilidad del paciente para manejar los blísters SPD.

Semanalmente, se entregará a cada paciente un nuevo blíster de SPD con la correspondiente medicación

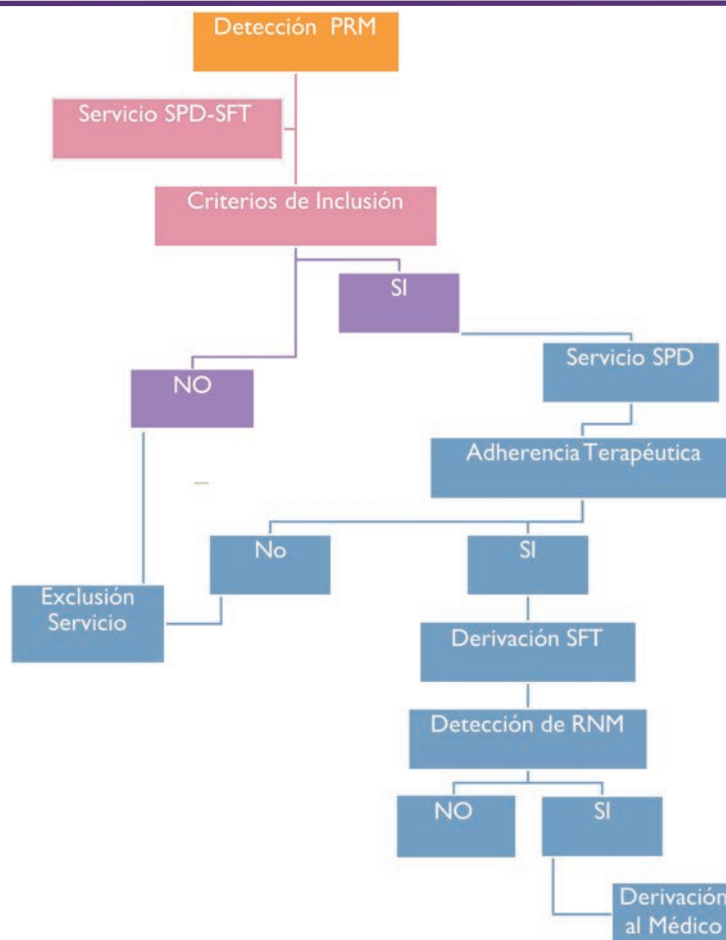


Figura 1. Flujo de trabajo

y se informará de la conveniencia de devolverlos vacíos en la siguiente entrega, con el fin de evaluar su adherencia.

Para realizar el SFT se utilizó la versión del Método Dáder 2007 (9). La descripción utilizada de PRM y RNM fue sustituida por dichos conceptos actualizados en la Guía Práctica de Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales (8) de una versión posterior al método.

Para la gestión del SPD-SFT fue necesario planificar el funcionamiento del servicio, por lo tanto, fue necesario proveer los recursos necesarios para su realización:

- Zona de atención personalizada (ZAP): espacio dentro de la oficina de farmacia separado del área de dispensación, para garantizar un ambiente de confidencialidad con el paciente.
- Zona de preparación y reacondicionamiento: espacio adecuado para la preparación de los SPD, en el cual no podrá realizarse otra actividad simultánea al acondicionamiento de los blísters.
- Zona de almacenamiento: espacio dedicado al almacenamiento de los medicamentos del paciente.

Material básico necesario para realización de SPD: blíster SPD, material de manipulación (pinzas, guantes, bandejas, cortadores...), material protector (mascarillas), rodillo sellador y etiquetas para identificación de SPD.

Solicitud de tratamiento de datos: consentimiento informado de cesión de datos en el que el paciente declara que conoce el estudio y que acepta formar parte de él.

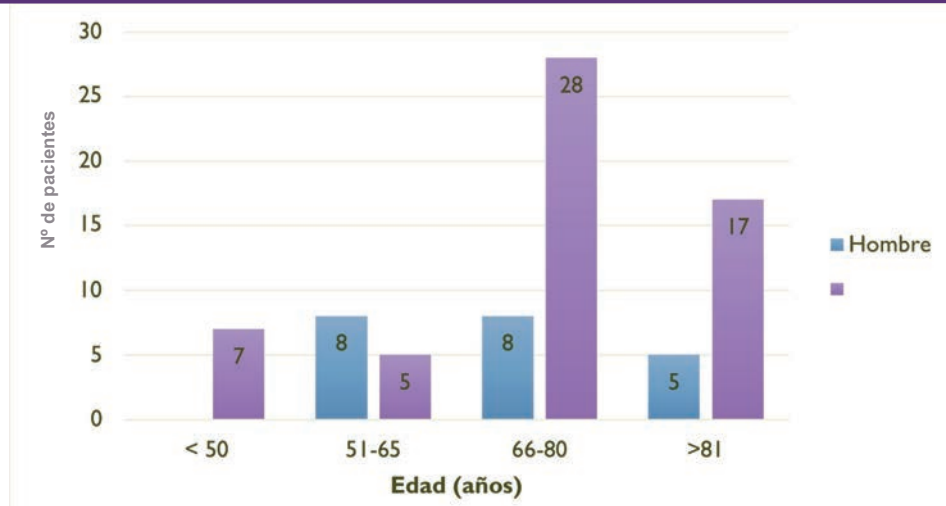
Hoja de la revisión de la medicación prescrita: modelo de registro donde se anota el plan de tratamiento del paciente y los datos más relevantes de la toma de medicamentos.

BotPlus: Base de datos de medicamentos del Consejo General de Colegios de Farmacéuticos y fuente de obtención de la información completa y actualizada de los medicamentos y productos sanitarios comercializados en España.

Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: esta aplicación permite realizar consultas, bajo diferentes criterios, para obtener distintos niveles de información de los medicamentos y principios activos.

NausiSPD: Software informático utilizado para la realización del SPD, así como la documentación necesaria para su realización.

El estudio se ha llevado a cabo de acuerdo con los principios éticos para investigaciones médicas en seres humanos expresados en la Declaración de Helsinki. El tratamiento y la cesión de datos de carácter personal de los pacientes participantes se adapta a lo dispuesto


Figura 2. Perfil demográfico de los pacientes

en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los derechos digitales.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Perfil sociodemográfico

La población estudio estaba formada por 78 pacientes estratificados en dos categorías: sexo y edad. El perfil demográfico destaca por un predominio del sexo femenino (73,08 %) frente al masculino (26,92 %), característica frecuente de numerosos estudios (1-4). La edad media de los pacientes fue de $72,49 \pm 13,92$ años; de ellos, 60 pacientes eran mayores de 65 años y, por tanto, considerados pacientes geriátricos (Tabla 1). Este grupo de pacientes geriátricos demuestra el aumento de la esperanza de vida, gracias a la reducción en la mortalidad por causas asociadas a conductas y hábitos de riesgo (5), enfermedades infecciosas (6), malos hábitos dietéticos y un número menor de medicamentos (7,8).

Atendiendo al tipo de convivencia (Tabla 1), el porcentaje de pacientes que vivían solos era de un

33,33 %, lo que corresponde a 19 mujeres y 7 hombres, de los cuales el 84,6 % eran mayores 65 años. Factores como la pérdida del cónyuge, la autopercepción negativa de la vejez, nuevos patrones culturales, la salida del hogar por parte de los hijos (9)... son desencadenantes de esta situación.

Con respecto a la convivencia con algún familiar, fueron 13 hombres y 33 mujeres los que convivían con su cónyuge y/o hijos, de ellos, el 72 % era paciente geriátrico. Por otro lado, 5 mujeres y 1 un hombre, convivían con alguien distinto del cónyuge o hijos.

La gestión de la medicación es una cuestión esencial para la población, sobre todo, en el adulto polimedicaado crónico. Las personas mayores de 65 años presentan una demanda asistencial en atención primaria 3 veces superior a la media (10,11), con una prescripción elevada de medicamentos que dificulta su correcta administración. En nuestro estudio, el 50 % de la población (Figura 3) declaró recibir ayuda con la medicación; de estos 39 pacientes, 32 recibían ayuda por parte de un familiar (cónyuge y/o hijo), mientras que los 7 restantes la recibían de alguien ajeno al núcleo familiar.

Variable		N (%)
Género	Mujer	57 (73,07)
	Hombre	21 (26,93)
Edad	Media	$72,48 \pm 13,92$
	< 65 años	60 (76,92)
	> 65 años	18 (23,08)
Convivencia	Sólo	26 (33,33)
	Sin ayuda	39 (50,00)
Ayuda con lamedicación	Familiar	32 (41,03)
	Cuidador u otros	7 (8,97)

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes

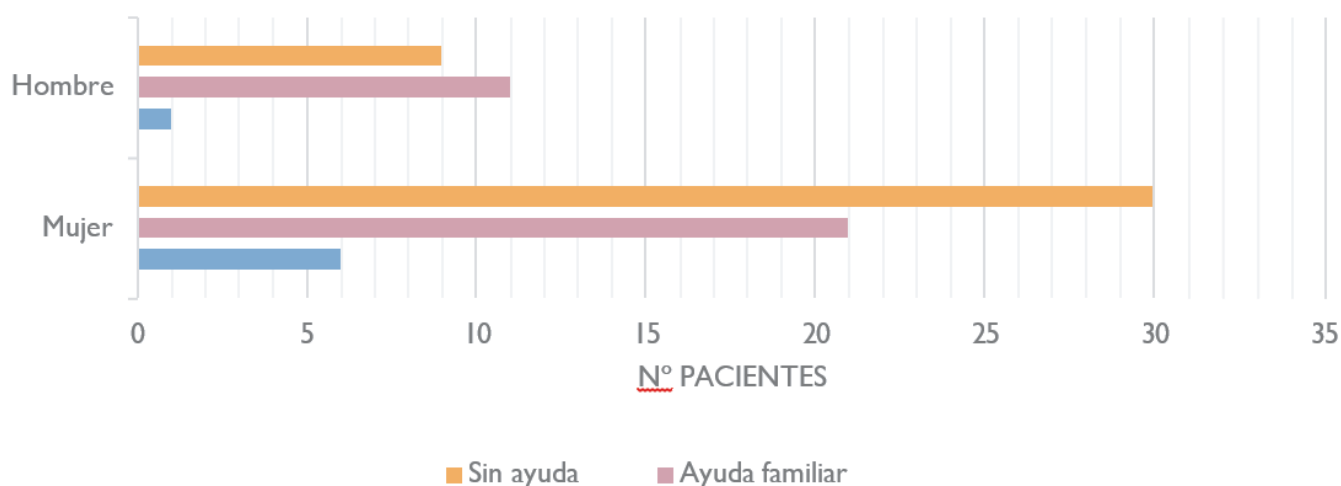


Figura 3. Gestión de la medicación

4.2. Enfermedades crónicas, polimedicación y medicamentos

4.2.1. Enfermedades crónicas

La enfermedad crónica se define como: “Una enfermedad de evolución lenta y larga duración (12)” y entre sus cualidades básicas se encuentra justamente la cronicidad (13). Dichas enfermedades, junto con el cáncer y las patologías respiratorias, matan alrededor de 40 millones de personas cada año según la OMS (14).

En nuestra población estudio, el número medio de enfermedades crónicas por paciente fue $4,25 \pm 1,49$ enfermedades; con respecto al sexo no se observaron diferencias significativas, el sexo femenino presentó un promedio de $4,25 \pm 1,51$ enfermedades crónicas frente a $4,25 \pm 1,49$ enfermedades crónicas presentes en el sexo masculino. Las enfermedades crónicas más prevalentes de la población estudio fueron las enfermedades metabólicas: hipertensión arterial en 57 pacientes, hipercolesterolemia familiar presente en 49 pacientes y diabetes mellitus en 48 casos, entre los cuales aproximadamente el 50 % son pacientes diabéticos insulino- dependientes (Figura 4).

En España, las enfermedades cardiovasculares como hipertensión arterial, hipercolesterolemia familiar o los accidentes cardiovasculares continúan siendo la primera causa de muerte y hospitalización (15) en pacientes adultos y primera causa de mortalidad prematura en Europa (16,17). La hipertensión arterial e hipercolesterolemia familiar son enfermedades cardiovasculares, pero también factores de riesgo cardiovascular cuya presencia o ausencia, junto con otros como por ejemplo la diabetes mellitus, pueden aumentar la probabilidad de tener un evento cardiovascular en un periodo de tiempo determinado, generalmente de 5 a 10 años (18-21).

Tras las enfermedades metabólicas, las enfermedades psiquiátricas se encuentran en segundo lugar en orden de prevalencia a razón de: depresión

severa e insomnio en 34 pacientes, ansiedad generalizada en 24, trastorno bipolar y alzhéimer en 8 (Figura 6). Hoy en día, estas patologías son consideradas la segunda causa de incapacidad en nuestro país, después de los trastornos del sistema musculoesquelético (22-24).

Todas las enfermedades psiquiátricas se encontraron en una mayor proporción en el sexo femenino. Esta característica coincide con numerosos estudios de nuestro país (25-28) que confirman la tendencia de aumento del diagnóstico de estas patologías; en mujeres menores de 65 años y, en caso de los hombres, una mayor prevalencia en la edad geriátrica.

Otras enfermedades presentes en la población de estudio fueron dolor crónico, hiperuricemia, hiperplasia benigna de próstata, párkinson e inmunosupresión. Si bien aparecieron con una frecuencia menor al resto de patologías crónicas se encontraron al menos en 5 pacientes de la población estudio.

4.2.2. Polimedicación

Otro de los criterios analizados en este estudio se refiere al número de medicamentos indicados para cada paciente. Si bien el plan de tratamiento único contiene los medicamentos de uso crónico y agudo para un mismo paciente, en este estudio se estratificó en cuatro niveles diferentes la cantidad de medicamentos indicados para enfermedades crónicas:

Nivel 1: igual o menor a 7 medicamentos.

Nivel 2: de 8 a 10 medicamentos, ambos inclusive.

Nivel 3 de 11 a 13 medicamentos, ambos inclusive.

Nivel 4: mayor o igual a 14 medicamentos.

Los niveles 2 y 3 son los que mayor número de pacientes incluyen, con 26 y 22 pacientes respectivamente. Los 15 pacientes restantes se encontraron en los niveles 1 y 4 (Figura 5).

El análisis del intervalo de medicamentos por edad y sexo y número de medicamentos (Tabla 2) puso de manifiesto que, en relación con la edad, aumentó el

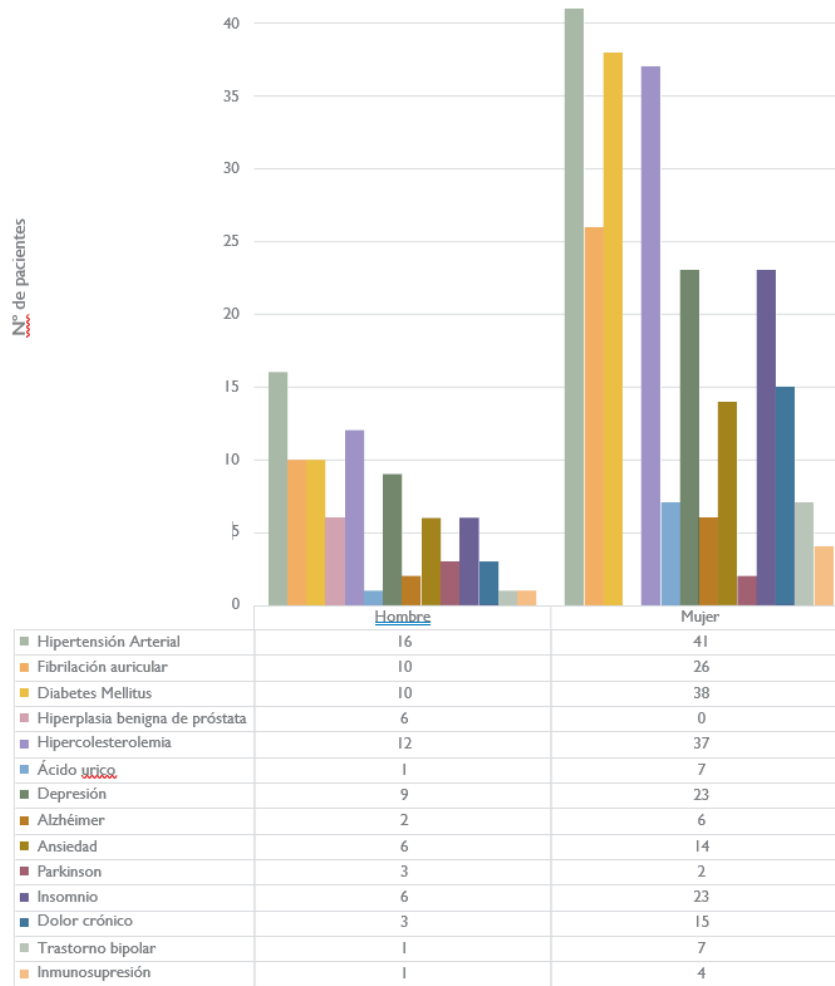


Figura 4. Enfermedades crónicas más frecuentes

nivel de polimedición. De esta forma, en el grupo de pacientes con una edad menor o igual a 50 años el nivel de polimedición más frecuente fue el nivel 1. Continuando con esta tendencia los pacientes con una edad comprendida entre 51 a 65 años el nivel de polimedición más frecuente fue el 1 en el caso de ser hombre y el nivel 3 para las mujeres.

El grupo de pacientes con edades comprendidas entre de 66 a 80 años fue el más numeroso. Las mujeres presentaron el nivel de polimedición 3 como el más frecuente, mientras que en los hombres se estableció

el nivel 2. Finalmente, en los pacientes mayores de 81 años, el nivel 2 fue el más frecuente e igual para ambos sexos.

4.3. Problemas relacionados con los medicamentos (PRM)

Actualmente, la prevalencia de enfermedades crónicas en nuestra sociedad aumenta de forma paralela al envejecimiento de la población. A pesar de la existencia de tratamientos eficaces para la mayoría de

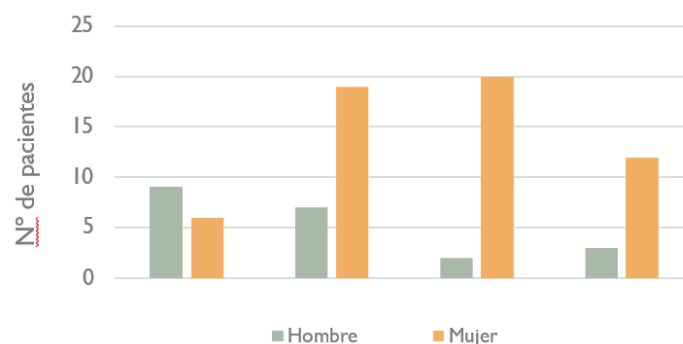


Figura 5. Estratificación de la cantidad de medicamentos prescritos



Nivel de polimedificación	Hombre				Mujer			
	1	2	3	4	1	2	3	4
≤50 (años)					3	1	2	1
51 a 65 (años)	5	1		2		1	2	2
66 a 80 (años)	3	4	1		1	7	11	9
≥81 (años)	1	2	1	1	1	11	5	

Tabla 2. Estratificación por sexo, edad y nivel de polimedificación

las patologías crónicas, en muchos casos no existe un buen control de la enfermedad, lo cual conlleva la utilización de recursos sanitarios adicionales y gastos evitables (29).

La Guía Práctica para los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales en la farmacia comunitaria estratifica 19 PRM que pueden sufrir los pacientes y que, por tanto, impiden alcanzar los objetivos de la farmacoterapia (30). En nuestro estudio, los autores hemos realizado una clasificación de los PRM en tres grupos dependiendo de su etiología (Tabla 3).

Durante la fase de estudio se detectaron un total de 450 PRM (Figura 6), de ellos, 109 se detectaron en los pacientes varones y 331 en las mujeres. De manera general, el promedio de PRM presente en cada paciente fue de $5,64 \pm 2,69$; si los analizamos por sexo, en el caso de ser mujer se estableció en $5,42 \pm 2,70$ PRM y para los hombres $6,40 \pm 2,60$ y, por lo tanto, la probabilidad de sufrir algún PRM de manera individual resultó superior en el sexo masculino.

El análisis de los PRM se realizó en base a la última actualización del Documento Consenso del Foro de Atención Farmacéutica Farmacia Comunitaria, que cuenta con un mayor número de categorías de PRM como, por ejemplo, desabastecimiento de medicamentos, falta de conocimiento de uso, falta de conciliación entre los diferentes niveles asistenciales o falta de adherencia entre otros. Por esta razón, los valores promedio de PRM por paciente de nuestro

estudio fueron superiores a los encontrados en otras publicaciones (31-35).

La edad fue otro de los factores que influyó en la probabilidad de sufrir algún PRM. Las mujeres con una edad inferior a 50 años presentaron un promedio $5,14 \pm 3,23$ PRM, mientras que el grupo de edad de 51 a 65 años ascendió a $8,2 \pm 2,77$ PRM. Por otra parte, los pacientes de 66 a 80 años presentaron un promedio de $5,39 \pm 2,46$ PRM y, para los pacientes mayores de 81 años, el promedio se estableció en $5,42 \pm 3,56$ PRM (Tabla 4).

Al analizar los posibles factores causantes de la aparición de PRM se observó que la cantidad de medicamentos que toma un paciente de forma crónica fue determinante en la presencia de PRM.

En este sentido, aquellos pacientes de nivel de polimedificación 1 presentaron un promedio de $4,5 \pm 2,79$ PRM; esta proporción aumentó de manera considerable cuanto mayor polimedicación presentaba el paciente. Así, aquellos con un nivel de polimedificación 2 presentaron un promedio de $5,29 \pm 2,53$ PRM, incrementándose a $5,95 \pm 2,90$ PRM en los pacientes con nivel de polimedificación 3, hasta alcanzar $6,86 \pm 2,19$ PRM en aquellos que presentaron un nivel de polimedificación 4, con lo cual la polifarmacia se asoció con un mayor riesgo de efectos adversos e interacciones.

Otros estudios obtuvieron la misma relación y afirmaron que la probabilidad de presentar PRM

PRM asociados al paciente	PRM asociado al profesional	PRM sanitario asociado a la medicación
Administración errónea	Contraindicación	Alta probabilidad de efectos adversos
Características personales	Dosis, pauta o duración no adecuada	Interacción farmacológica
Conservación inadecuada	Duplicidad	Desabastecimiento
Errores en la utilización	Errores en la dispensación	
Falta de conocimiento de uso	Errores en la prescripción	

Tabla 3. Clasificación de los problemas relacionados con los medicamentos

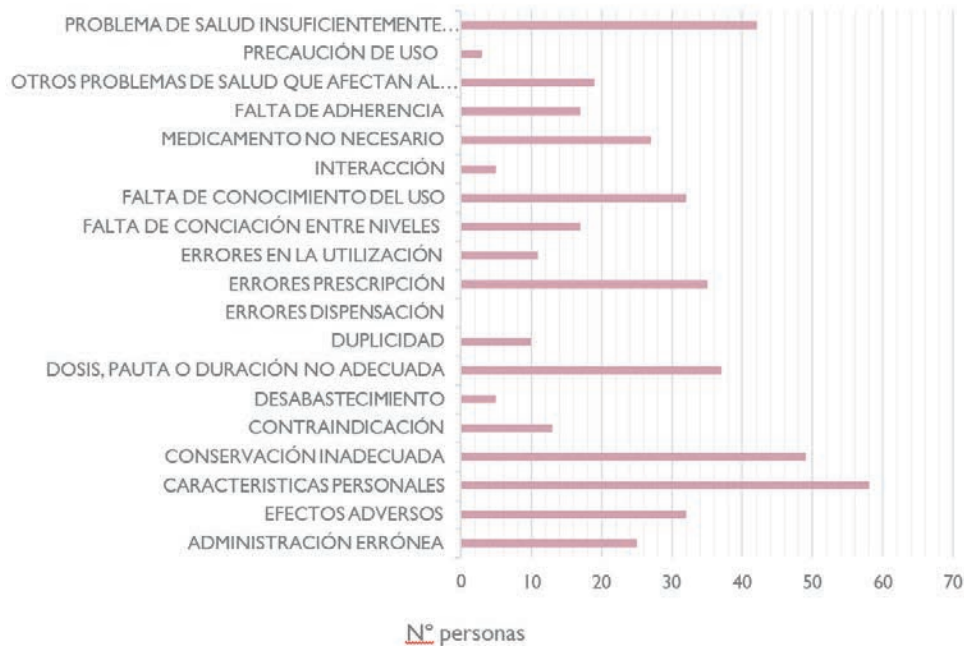


Figura 6. Problemas relacionados con los medicamentos

aumenta al 50 % cuando el paciente toma 5 medicamentos y al 100 % cuando toma más de 7 medicamentos. Esta afirmación coincide con los resultados de nuestro estudio, puesto que el promedio de PRM aumentó en relación con el nivel de polimedición (32-35).

4.3.1. Sobre PRM asociados al paciente

Los PRM asociados al paciente fueron los más prevalentes. Ascendieron a un total de 214 PRM (Figura 7), el 48,63 % de los PRM totales. De ellos, 169 debidos a una incorrecta gestión por parte del paciente fueron resueltos una vez detectados.

De la población estudio, 4 mujeres y 1 hombre no presentaron estos PRM asociados al paciente. Las características principales en estos casos fueron presentar un nivel de polimedición 1 ó 2 en su plan de tratamiento único y un promedio de PRM era inferior al establecido en el promedio general.

Las características personales que afectaban negativamente al tratamiento, como la disminución de la capacidad de atención y/o comprensión y los factores socioculturales fueron los más prevalentes. Aparecieron

en 58 pacientes, de los cuales 14 son hombres y el resto mujeres; resultado que coincide con otros estudios donde este PRM ha sido el segundo más prevalente y además se afirma que esta conducta negativa estaba motivada, en la mayoría de los casos, por conceptos erróneos sobre los efectos de la medicación o por alguna razón externa (32).

La conservación inadecuada de la medicación resultó ser el siguiente PRM asociado al paciente más frecuente, más de la mitad de los pacientes (13 hombres y 36 mujeres) quienes almacenaban sus medicamentos en zonas del hogar con cambios bruscos de humedad y temperatura, lo cual puede alterar las características del medicamento y por ende su actividad farmacológica (36,37).

El tercer PRM frecuente fue la falta de conocimiento del uso de los medicamentos, que fue detectado en 9 hombres y 23 mujeres que no sabían cómo ni cuándo tomar su medicación, lo cual puede limitar el control del problema de salud o contribuir a un mayor gasto sanitario para abordar la salud del paciente.

Se observó en un alto porcentaje de desconocimiento en la administración conjunta de medicamentos y

Edad	Promedio PRM	Nivel de polimedición	Promedio PRM
≤50 años	5,14 ± 3,23 PRM	1	4,5 ± 2,79 PRM
51-65 años	8,2 ± 2,77 PRM	2	5,29 ± 2,53 PRM
66-80 años	5,39 ± 2,46 PRM	3	5,95 ± 2,90 PRM
≥81 años	5,42 ± 3,56 PRM	4	6,86 ± 2,19 PRM

Tabla 4. Promedio de PRM por paciente

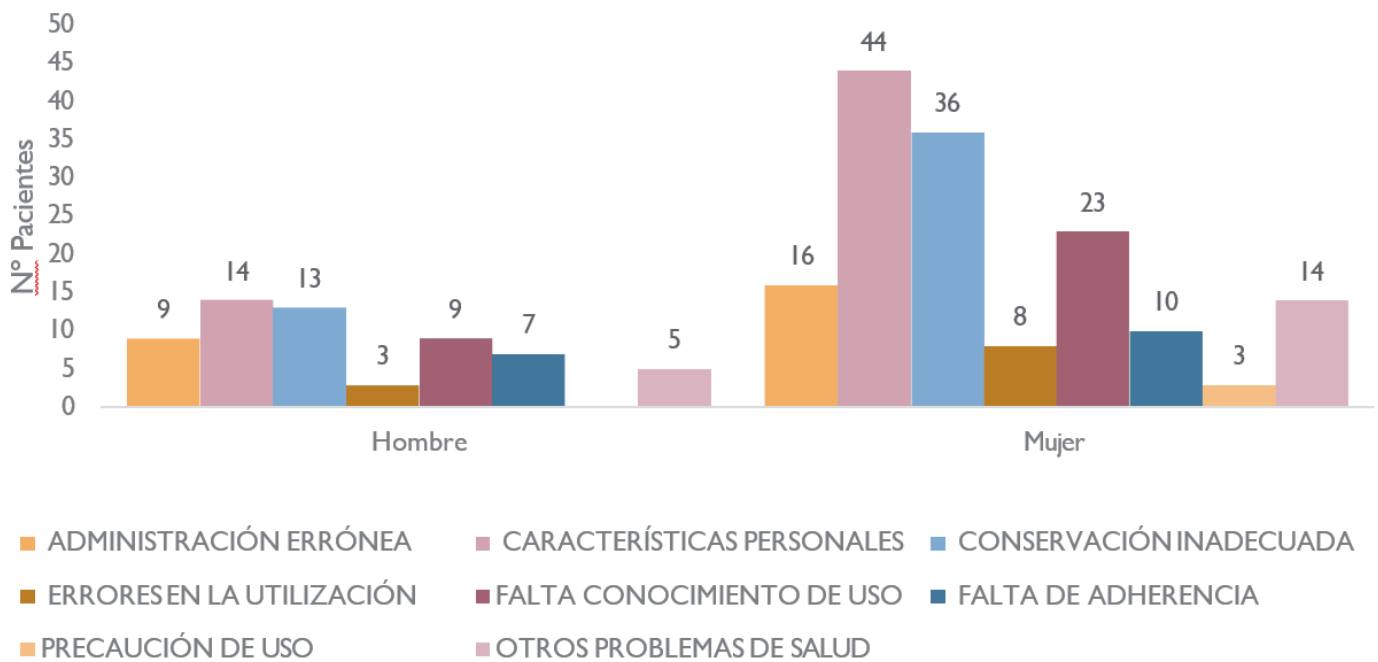


Figura 7. PRM asociados al paciente

alimentos o en las normas correctas de administración. Los resultados concordaron con lo publicado en el estudio de Salazar y colaboradores quienes pusieron de manifiesto que el desconocimiento de la indicación terapéutica, pauta posológica, forma de administración y duración del tratamiento suelen ser los PRM más prevalentes y que, al menos, 1 de ellos estaba presente en el 60 % de su población estudio. En este sentido, sugieren que el farmacéutico comunitario está capacitado para detectar estas carencias de información sobre el tratamiento, al objeto de evitar que afecten negativamente, no solo a los resultados terapéuticos previstos, sino también a la seguridad de los medicamentos (38).

El resto de PRM asociados al paciente relacionados con error de utilización (14,10 %), falta de adherencia (21,79 %), otros problemas de salud (24,35 %) y precaución en el uso de la medicación (3,84 %) aparecieron con una probabilidad inferior al 30 % en los 73 pacientes que presentaban PRM.

El nivel de polimedición afectó la presencia de esta clase de PRM. Las diferentes pautas posológicas asociadas a una mayor cantidad de medicamentos, el deterioro cognitivo y las características del propio paciente relacionadas con aspectos socioculturales aumentaron la probabilidad de padecer alguno de estos PRM.

Los 14 pacientes (5 mujeres y 9 hombres) con un nivel 1 de polimedición presentaron un promedio de $2,35 \pm 1,98$ de estos PRM por paciente. En aquellos pacientes con un número de medicamentos prescritos superior, el promedio de estos PRM aumentó ligeramente, pero afectó de manera similar al nivel 2 y 3 de polimedición, a razón de $2,81 \pm 1,52$ PRM y $2,81 \pm$

$1,36$ PRM, respectivamente. El último grupo de pacientes con un nivel de polimedición 4 mostró un promedio de estos PRM mayor, $2,86 \pm 1,06$ PRM.

La aparición de estos PRM pareció estar inversamente relacionada con la edad de los pacientes objeto de estudio, lo cual se puede explicar porque muchas de estas patologías crónicas son prevalentes a ciertas edades y, por lo tanto, los pacientes geriátricos llevan un mayor tiempo conviviendo con ellas.

En este sentido, las 4 pacientes con una edad inferior a 50 años presentaron el promedio más elevado de los grupos de edad, $3 \pm 2,16$ PRM asociados al paciente, aunque ninguna de ellas presentó un deterioro cognitivo que aumentara la probabilidad de padecer estos PRM, pero sí falta de adherencia, conocimiento de uso, factores socioculturales y una conservación inadecuada de la medicación.

El siguiente grupo de edad con mayor número de PRM asociados al paciente fueron las 15 mujeres y 2 hombres mayores de 81 años que presentaron un promedio de $2,58 \pm 1,12$ PRM; la mayoría de estos pacientes sí presentaron características personales, tales como administración errónea de la medicación asociada añadido a una conservación inadecuada o una falta de conocimiento de uso, que afectaban negativamente a su tratamiento.

Los 10 pacientes con una edad comprendida entre 51 y 65 años presentaron un promedio de $2,4 \pm 0,69$ PRM. Este dato fue similar al del grupo de pacientes con edades comprendidas entre 66 y 80 años, que fue de $2,04 \pm 0,72$ PRM.

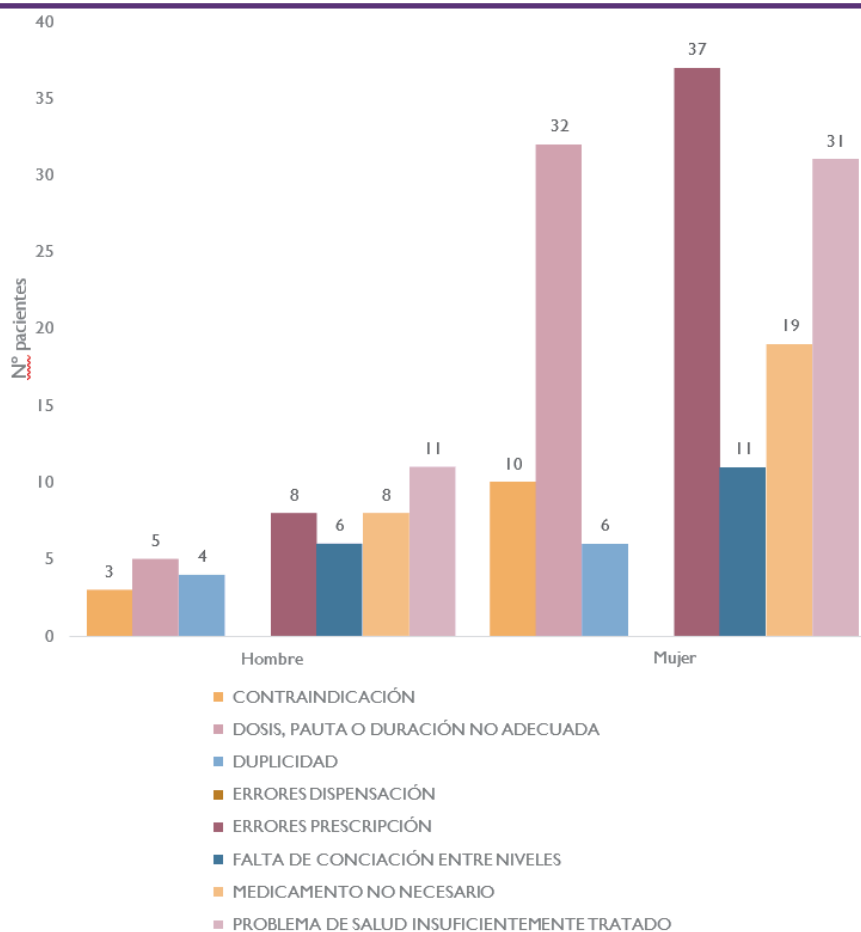


Figura 8. PRM asociados al profesional sanitario

4.3.2. Sobre PRM asociados al profesional sanitario

Tal como se puede observar en la figura 8, en la población objeto de este estudio se pudieron detectar 191 PRM asociados al profesional sanitario, de los que solo 170 PRM fueron resueltos. Del total de pacientes analizados, 4 mujeres y 1 hombre no presentaron ningún PRM asociado al profesional sanitario.

Los errores de prescripción fueron el PRM asociado al profesional sanitario más frecuente (57,69 %), presente en 37 mujeres y 8 hombres, debido sobre todo a la eliminación de medicamentos crónicos del plan de terapéutico electrónico, formas farmacéuticas inadecuadas y prescripciones potencialmente inapropiadas, PRM que actualmente son frecuentes en numerosos estudios (39-41).

Los problemas de salud insuficientemente tratados fueron en este apartado el siguiente PRM más frecuente. Al inicio del estudio un total de 42 pacientes, 11 hombres y 31 mujeres, presentaron valores de presión arterial y glucemia elevados, a pesar de tener instaurado el tratamiento correspondiente; otras patologías como el insomnio, ansiedad y depresión fueron patologías insuficientemente tratadas, patologías que hoy en día contribuyen a un mayor gasto sanitario.

La dosis, pauta o duración no adecuada fue el tercer PRM más frecuente (47,43 %). La duración de tratamientos superiores a las indicadas en las fichas técnicas como, por ejemplo, uso de benzodiazepinas de forma crónica, pautas posológicas superiores a las indicaciones terapéuticas y dosis no adaptadas a la edad se presentaron en 37 pacientes, de los que 5 eran hombres y 32 mujeres.

La prescripción de medicamentos no necesarios ocupó el tercer lugar en esta clase de PRM, que estuvo presente en 17 pacientes, de los que el 35,29 % eran hombres y el resto mujeres; este PRM se manifestó con mayor prevalencia en aquellos pacientes cuyo motivo de prescripción era tratar una reacción adversa. La falta de conciliación de niveles se manifestó durante nuestro estudio en 17 pacientes, 11 mujeres y 6 hombres, como consecuencia de la descoordinación entre el alta hospitalaria y el mayor número de visitas a centros sanitarios privados.

Los errores de dispensación como PRM asociados al profesional sanitario no estuvieron presentes en este estudio debido, principalmente, al avance de la tecnología. El uso actual de la receta electrónica, tanto para usuarios del Servicio Canario de Salud como de las mutualidades permitió un cotejo individual a través del código datamatrix, único para cada envase y que, por lo tanto, evita errores en el momento de la dispensación.



La información proporcionada por el farmacéutico en dicho momento, todos los pacientes fueron informados de sus patologías y medicamentos en el momento de entrega del primer blíster SPD, así como la comprobación de la correcta manipulación de este, y las dudas posteriores fueron resueltas durante el proceso asistencial.

El sexo no pareció establecer diferencia entre la presencia o ausencia de dichos PRM asociados al profesional sanitario, dado que las mujeres manifestaron un promedio de $2,83 \pm 1,43$ PRM, y los hombres $2,64 \pm 1,72$ PRM.

Finalmente, la polimedición sí afectó de manera positiva a la presencia de PRM asociados al profesional sanitario, ya que se observó que estos PRM disminuían al aumentar el número de medicamentos prescritos y, por lo tanto, a mayor número de enfermedades crónicas y profesionales sanitarios necesarios para poder abordarlas.

Aunque era de esperar que el aumento de prescriptores en un mismo paciente aumentara el riesgo de padecer estos PRM asociados a posibles contraindicaciones, duplicidades terapéuticas, falta de conciliación entre niveles, etc., en esta población estudio disminuyó su prevalencia. En este sentido, las 5 mujeres que presentaron un nivel de polimedición 1, su promedio de PRM asociado al profesional sanitario era $3,4 \pm 1,51$ PRM. En los pacientes con un nivel de polimedición 2, el promedio descendía hasta $3 \pm 1,67$ PRM. Continuando con esta tendencia los pacientes con un nivel de polimedición 3, el promedio se estableció en $2,86 \pm 1,43$ PRM y, finalmente, en aquellos con un nivel de polimedición 4, el promedio disminuyó a $2,40 \pm 1,53$ PRM. Por ello, se puede afirmar que a mayor número de profesionales sanitarios inherentes a la pluripatología que abordan al paciente disminuye la probabilidad de presentar algunos de estos PRM asociados al profesional sanitario.

4.3.3. Sobre PRM asociados al medicamento

Los PRM asociados al medicamento (Figura 9) fueron los que menor prevalencia presentaron; se describieron un total de 45 PRM (10,22 %) en 37 pacientes, 30 mujeres y

7 hombres, de los cuales 42 fueron resueltos. El valor máximo de PRM presente en los pacientes fue de 4.

La presencia de efectos adversos en los pacientes fue el PRM asociado a la medicación más frecuente, descrito en 32 pacientes de los que 20 eran mujeres.

El desabastecimiento de medicamentos es un nuevo PRM asociado a la medicación incluido en la actual Guía Práctica de Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales y cuya prevalencia va en aumento en los últimos años. La Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios define la situación de desabastecimiento de un medicamento o problema de suministro como: “la situación en la que la disponibilidad del fármaco en el circuito farmacéutico es inferior a las necesidades (42,43)”. En nuestra población estudio, este PRM asociado al medicamento se presentó en 3 pacientes mujeres que precisaron de una derivación al médico de atención primaria solicitando la sustitución de su tratamiento terapéutico para el control de su problema de salud.

Las interacciones medicamento-medamento pueden ser, en algunos casos, de tipo beneficioso y prescritas por el médico con esa condición en el paciente, pero en otros casos pueden ser perjudiciales y afectar negativamente al paciente. En nuestra población estudio se detectaron un gran número de interacciones farmacológicas, la mayoría de ellas con efecto beneficioso en el paciente (44). Tan solo 3 de ellas se clasificaron como graves al afectar negativamente a la salud de algunas pacientes, que mantenían como característica común un plan de tratamiento con un nivel de polimedición 3 o superior.

En nuestro estudio, el nivel de polimedición no pareció influir en la probabilidad de presentar o no un PRM asociado a la medicación, a pesar de que se esperara que pacientes con niveles elevados de polimedición presentaran mayor prevalencia de dichos PRM.

La edad de los pacientes, en cambio, sí estableció una probabilidad ligeramente superior de presentar un PRM asociado a la medicación. Los 9 pacientes mayores de 81 años presentaron el mayor promedio de este apartado, a razón de $1,44 \pm 1,03$ PRM por persona.

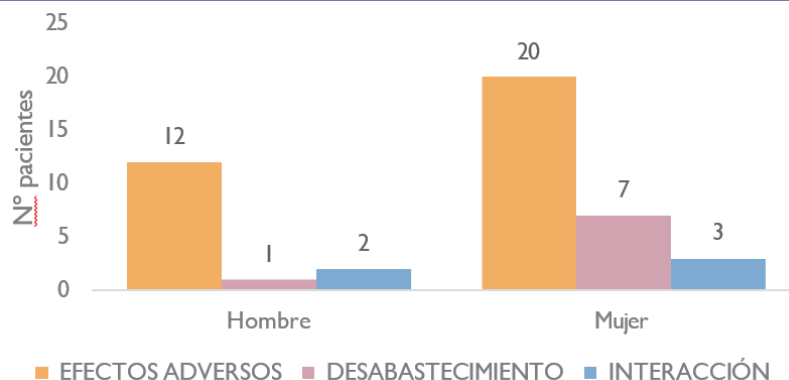


Figura 9. PRM asociados al medicamento



Todos los pacientes menores de 50 años presentaron un único PRM y, aquellos con edades comprendidas entre 51 y 65 años o aquellos con una edad entre 66 y 80 años, mostraron un promedio intermedio de $1,25 \pm 0,7$ PRM y de $1,05 \pm 0,24$ PRM, respectivamente.

4.4. Resultados negativos asociados a la medicación (RNM)

La polimedicación asociada a un gran número de enfermedades crónicas puede dar lugar, en muchas ocasiones, a RNM. Estos RNM se definen como “resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso de los medicamentos (45)”.

En nuestra población estudio se detectaron RNM en el 71,79 % de los pacientes, 40 de ellos mujeres y 16 hombres. Tal como se refleja en la figura 15, durante los meses que duró el estudio se detectaron 161 RNM relacionados, principalmente, con patologías cardiovasculares y psiquiátricas. De ellos, 5 no fueron resueltos.

Al distinguir entre sexos, en el caso de las mujeres se detectaron 119 RNM y se comprobó que, 7 de cada 10, presentaron al menos un RNM. Por el contrario, en el caso de los hombres se detectaron 42 RNM, aunque en este caso la probabilidad de presentar un RNM era mayor, 8 cada 10 hombres.

El número máximo de RNM por paciente se estableció en 7 y únicamente lo presentó 1 mujer. Para los hombres, en cambio, el número máximo de RNM fue de 5, presente en 2 de ellos.

Ambos sexos coincidieron en presentar un plan de tratamiento farmacoterapéutico con un nivel de

polimedicación superior o igual a 3, factor otros autores ya han relacionado con una mayor probabilidad de sufrir un RNM (45-47).

En cuanto a los medicamentos de uso crónico, el grupo que contuvo menos pacientes fueron aquellos con un plan de tratamiento farmacoterapéutico con un nivel de polimedicación 1, compuesto por 7 hombres y 4 mujeres. De ellos, el subgrupo de 50 y 65 años fue el que mayor número de RNM presentó, 14 RNM en 5 hombres y 1 mujer y, a continuación, el subgrupo de 66 a 80 años al presentar 3 pacientes y un total de 10 RNM.

Los pacientes con un nivel de polimedicación 2 presentaron 45 RNM en total. 11 hombres y 34 mujeres formaron parte de este grupo, de los cuales ninguno tenía una edad igual o inferior a 50 años. El subgrupo de 51 y 65 años fue el que presentó el mayor número de RNM por paciente. Los pacientes con una edad comprendida entre 66 a 80 años o mayores de 81 fueron los grupos más prevalentes, aunque el promedio de RNM por paciente fue menor al grupo anteriormente mencionado.

Los 17 pacientes con un nivel de polimedicación 3 fueron aquellos que mayor número de RNM presentaron, 49 RNM. Este subgrupo estuvo constituido por 2 hombres y 15 mujeres. El subgrupo de 66 a 80 años presentó 26 RNM, estableciéndose como el subgrupo que mayor cantidad de RNM presentó, aunque el promedio de RNM por paciente era el mismo que presentaban, también, los pacientes con una edad igual o mayor de 81 años.

Los 3 hombres y 8 mujeres con un nivel de polimedicación 4 presentaron 37 RNM. En este nivel se estableció uno de los mayores promedios de RNM por paciente, a excepción de la mujer con un nivel de

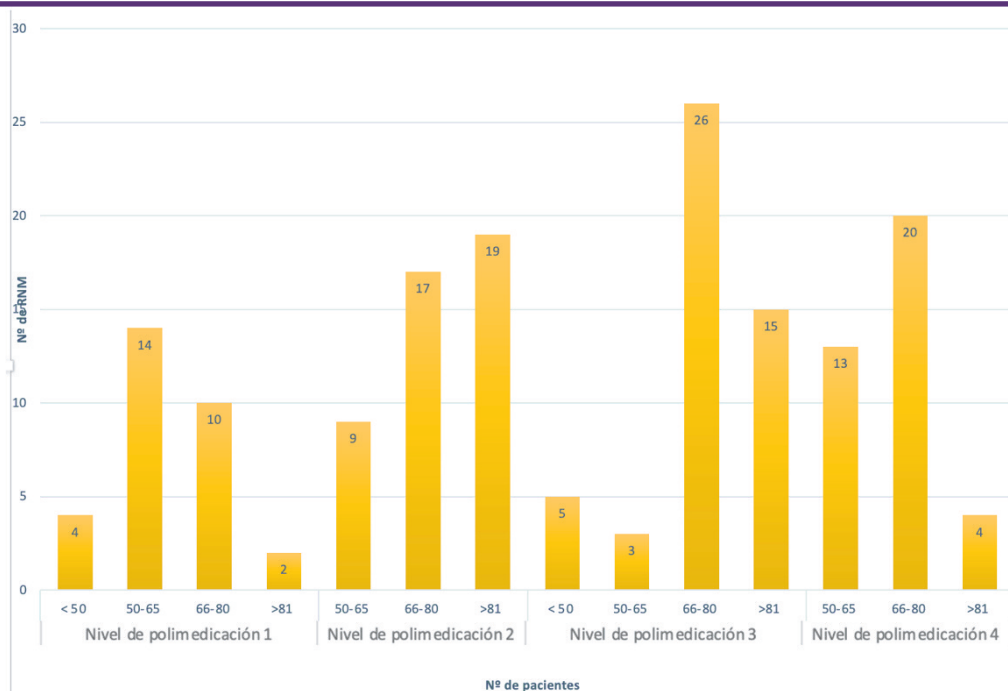


Figura 10. Resultados negativos asociados a la medicación



polimedicación 1 que presentó 6 RNM. De los 3 hombres, 2 de ellos eran de edad comprendida entre 50 y 65 años, mientras que el tercero era superior a 81 años. Las mujeres de este subgrupo se caracterizaron por ser menores de 80 años; 7 presentaron una edad comprendida entre 66 y 80 años, mientras que solo 1 tenía entre 50 y 65 años. El mayor número de RNM por paciente en este subgrupo fue de 5 RNM.

El sexo y la edad no fueron factores influyentes en la probabilidad de aparición de RNM, cuya explicación podría ser la propia metodología de la investigación, que establecía como criterio de inclusión ser polimedicado y presentar PRM o RNM. Este resultado coincidió con lo publicado por autores como Santamaría y colaboradores, quienes afirmaron que no existían diferencias estadísticamente significativas entre estos factores y que era necesario restar importancia al tipo de enfermedad y a la complejidad del tratamiento farmacológico (48,49). Dichos resultados establecían que el comportamiento del paciente ante su salud y su tratamiento farmacológico sí fueron factores que estaban relacionados con la aparición de un RNM.

Por otro lado, autores como Baena (50), Alessandro (51), Pérez (52) y colaboradores afirmaron que la edad y número de medicamentos estaban asociados con la aparición de RNM, siendo el número de medicamentos el que podría aumentar el riesgo en un mayor porcentaje.

4.4.1. Sobre RNM de ineffectividad

Los RNM de ineffectividad se definen como: “situaciones en las que el paciente sufre un problema de salud y éste se asocia a una ineficacia cuantitativa, o no, de la medicación (53)”.

En nuestra población estudio este fue el RNM más prevalente estableciéndose por encima del 50 %, 85 RNM (Tabla 5). Dichos RNM de ineffectividad se detectaron en 47 pacientes con un promedio de $1,77 \pm 1,13$ RNM, diferente entre ambos sexos, $1,61 \pm 1,12$ RNM para los hombres y $1,81 \pm 1,15$ RNM para las mujeres.

El RNM de ineffectividad no cuantitativa, es decir, el que no se asocia a la dosis farmacológica fue el más prevalente, presente en el 70 % de los casos. Del total de pacientes que presentaron RNM de ineffectividad 7 de ellos, 4 mujeres y 3 hombres, presentaron ambos RNM de ineffectividad. Los RNM de ineffectividad se asociaron a 2 PRM: problemas de salud insuficientemente tratados o dosis, pautas y duración no adecuada.

Los RNM de ineffectividad relacionados con enfermedades cardiovasculares se detectaron y se resolvieron más rápido que el resto de RNM relacionados con otras patologías. Esto fue posible debido a que los parámetros bioquímicos que deben controlarse en estas patologías pueden ser medidos en la farmacia comunitaria.

Entre las 35 mujeres con algún RNM de ineffectividad solo 1 de ellas presentó una edad inferior a 50 años y 2 RNM relacionados con el trastorno bipolar.

Por otro lado, las 4 mujeres de 50 a 65 años presentaron $1,75 \pm 0,5$ RNM relacionados con HTA, DM y, con menor prevalencia, depresión. Al igual que el anterior subgrupo, las mujeres entre 66 y 80 años presentaron un promedio similar de RNM relacionados con las enfermedades metabólicas. Por último, las 9 mujeres mayores de 81 años presentaron $2 \pm 1,56$ RNM; todos relacionados con enfermedades metabólicas.

En el sexo masculino, 13 hombres presentaron RNM de ineffectividad; 8 de ellos con una edad de 50 a 65 años y un promedio de $1,5 \pm 1,06$ RNM relacionados con enfermedades cardiovasculares y psiquiátricas. Solo 1 hombre de entre 66 y 80 años presentó 2 RNM, ambos relacionados con enfermedades metabólicas, HTA y DM. Por último, los 4 hombres mayores de 81 años presentaron 7 RNM de ineffectividad y un promedio de $1,75 \pm 1,5$ RNM por paciente también relacionados con enfermedades cardiovasculares.

En nuestro caso, los RNM de ineffectividad asociados a enfermedades cardiovasculares se justifican porque la investigación se realizó posterior a la pandemia Covid-19, la cual llevó inherente un mayor sedentarismo, una disminución de las visitas a los

	RNM no cuantitativo	RNM cuantitativo
Hombre	13	8
50-65 años	8	4
66-80 años		2
>81 años	5	2
Mujer	46	18
< 50 años	2	
50-65 años	6	1
66-80 años	24	13
>81 años	14	4
Total RNM	59	26

Tabla 5. Resultados negativos asociados a la medicación de ineffectividad



	Cuantitativo	No cuantitativo
Hombre	4	7
50-65 años	1	2
66-80 años	3	3
> 81 años		2
Mujer	11	19
< 50 años	1	1
50-65 años	2	4
66-80 años	7	9
> 81 años	1	5
Total RNM	15	26

Tabla 6. Resultado negativo asociado a la medicación de inseguridad

centros de atención primaria y, por ello, un mayor control de los parámetros bioquímicos en las farmacias comunitarias.

4.4.2 Sobre RNM de inseguridad

Los RNM de inseguridad se definen como: “situaciones en las que el paciente sufre un problema de salud y éste se asocia a una inseguridad cuantitativa, o no, de la medicación (53)”.

En nuestra población estudio (Tabla 6) 29 pacientes presentaron RNM de inseguridad, 21 mujeres y 8 hombres, principalmente relacionados con 2 PRM: dosis, pautas o duración no adecuadas y a las características personales del paciente.

Los principales síntomas presentes en los pacientes de nuestra población estudio fueron los síntomas extrapiramidales (taquicardia, sudoración, agitación, temblor...) asociados a la prescripción de antidepresivos que afectó a 2 mujeres, disminución del filtrado glomerular asociada a los nuevos anticoagulantes orales, en 1 hombre y 1 mujer y, finalmente, el caso más prevalente, la somnolencia diurna asociada a la prescripción de benzodiazepinas en 4 mujeres.

Los RNM de inseguridad estuvieron presentes en 21 mujeres, con un promedio de $1,42 \pm 0,59$ RNM. Las 2 mujeres menores de 50 años se caracterizaron por 1 RNM asociado a la dosis, pautas o duración no adecuada. En cambio, las 4 mujeres con una edad entre 51 y 65 años presentaron $1,5 \pm 0,57$ RNM asociados a enfermedades del estado de ánimo. Este dato fue similar al obtenido con las 10 mujeres de edad comprendida entre 66 y 80 años, cuyo promedio fue de $1,6 \pm 0,67$ RNM, el mayor de todos y asociado a sus características personales. Por último, las 5 mujeres mayores de 81 años presentaron $1,2 \pm 0,44$ RNM.

Un total de 8 hombres presentaron $1,37 \pm 0,74$ RNM de inseguridad. De ellos, 3 hombres de entre 51 y 65 años presentaron 1 único RNM asociado a las características personales del paciente, al igual que otros 2 pacientes mayores de 81 años. Los 3 pacientes

restantes, con una edad entre 66 y 80 años, presentaron 6 RNM en total y un promedio de $2,00 \pm 1,00$ RNM asociados, en estos casos, a dosis, pautas o duración no adecuada.

4.4.3. Sobre RNM de necesidad

Los RNM de necesidad se definen como: “aquellas situaciones en las que en un paciente existe un problema de salud éste necesita un tratamiento farmacológico y no lo recibe o, por el contrario, se utiliza un medicamento que el paciente no necesita (53)”. Este RNM fue el menos prevalente en la población estudio, pues estuvo presente en 25 pacientes del total, 7 hombres y 18 mujeres (Tabla 7).

Estos pacientes presentaron 17 RNM de necesidad, asociados a problemas de salud insuficientemente tratados y 18 RNM de no necesidad. Algunos de ellos fueron detectados después de resolver un RNM de inseguridad. La resolución de estos RNM de inseguridad contribuyó a una reducción de los medicamentos indicados para el control de las reacciones adversas al tratamiento. Los pacientes que presentaron ambos RNM de necesidad fueron 3: 2 mujeres y 1 hombre.

Las 18 mujeres de este grupo se caracterizaron por presentar RNM de no necesidad, al contrario que los hombres. Las mujeres menores de 50 años presentaron un promedio de $2,00 \pm 0,70$ RNM, mientras que para el grupo de edad comprendido entre 51 y 65 años estuvieron presentes 3 mujeres y 4 hombres, con un promedio de $2,00 \pm 1,00$ y $1,50 \pm 1,00$ RNM, respectivamente.

El grupo de pacientes entre 66 y 80 años fue el que mayor número de mujeres contuvo, al estar compuesto por 8 y un promedio de $1,25 \pm 0,46$ RNM, mientras que en el sexo masculino se encontró solo 1 hombre con 1 RNM. Los pacientes mayores de 81 años, 5 mujeres y 2 hombres se caracterizaron por presentar, cada uno de ellos, 1 único RNM.



Tabla 7. Resultados negativos asociados a la medicación de necesidad

	Necesario	No necesario
Hombre	6	3
51 -65 años	5	1
66 - 80 años		
> 81 años	1	
		2
Mujer	11	15
< 50 años	4	1
51 -65 años	3	3
66 - 80 años	2	8
> 81 años	2	3
Total RNM	17	18

5. CONCLUSIONES

Formaron parte del servicio SPD-SFT un total de 78 pacientes. La edad media fue $72 \pm 13,92$ años; siendo el 76,92% pacientes mayores de 65 años.

El número de enfermedades crónicas fue $4,25 \pm 1,49$ enfermedades similar para ambos sexos. Las enfermedades metabólicas fueron las más prevalentes, siendo la hipertensión arterial, la más frecuente. Entre las enfermedades psiquiátricas destacó: la depresión y el insomnio.

Se detectaron un total de 450 PRM durante la fase estudio. El promedio de PRM se estableció en $5,64 \pm 2,69$ PRM por paciente, siendo en esta ocasión superior en los hombres.

Con respecto a los RNM, se detectaron 161 RMM en el 71,79% de la población estudio. En el sexo femenino 7 de cada 10 mujeres presentaba al menos 1 RNM, porcentaje superior en el caso de los hombres, 8 de cada 10. El nivel de polimedicación fue el factor que más influyó en la aparición de estos RNM en el paciente.

El 65% de los pacientes retornó la encuesta de satisfacción, de ellos: el 94% afirmó que los blísteres SPD disminuyen la complejidad de la pauta posológica, esto se traduce como una reducción del número de errores en la manipulación de los medicamentos e intoxicaciones involuntarias asociadas a su administración.

6. REFERENCIAS

- García D, Lores D, Dupotey NM, et al. Problemas relacionados con medicamentos en adultos mayores hipertensos. *Pharmaceutical Care España*. 2021 Junio 13;23(3):219-35.
- Menéndez L, Izaguirre A, Tranche S, et al. Prevalencia y factores asociados de fragilidad en adultos mayores de 70 años en la comunidad. *Atención Primaria*. 2021;53(10):102128. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2021.102128>.
- Pérez AM. Análisis de la repercusión familiar en el paciente pluripatológico complejo. 2020. Disponible en: <http://uvadoc.uva.es/handle/10324/41824>.
- Santos MI. Predictores de polimedicación, uso de medicamentos potencialmente inapropiados y fármacos psicotrópicos en ancianos. 2020. Disponible en: <http://uvadoc.uva.es/handle/10324/42726>.
- García JM, Grande R. Cambios en las diferencias por sexo en la esperanza de vida en España (1980-2012): descomposición por edad y causa. *Gaceta Sanitaria*. 2018;32:151-7.
- Lodeiro AR. Esperanza de vida al nacer. Contribuciones y desafíos de la microbiología. *Revista Argentina de Microbiología*. 2020;52(2):85-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ram.2020.03.001>.
- Bas AM, Aniorte CL. El régimen de copago de la prestación farmacéutica y su impacto en las mujeres pensionistas. *Revista Derecho social y empresa*. 2019;(10):65-85.
- Peris JF, Fernández E, Bravo P, et al. Reflexión sobre la prestación farmacéutica en centros sociosanitarios: entendiendo la realidad para cubrir las necesidades. *Farmacia Hospitalaria*. 2016;40(4):302-15.
- Ferrari V. Soledad en la vejez: el adulto mayor y su entorno social como agentes de cambio. 2015.
- Miquel I. Aplicaciones para la gestión de la medicación de las personas mayores. Una revisión bibliográfica.
- Duran T, Salazar B, Cruz JE, et al. Sensory and cognitive functions, gait ability and functionality of older adults. *Revista Latino Americana de Enfermagem*. 2020 Junio 1;28. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/1518-8345.3499.3282>.
- Barret E. Epidemiología de las enfermedades infecciosas y epidemiología de enfermedades crónicas: separadas y desiguales. *OPS Boletín Epidemiológico*; 4 (4), 1983. 1983.
- Ledón L. Enfermedades crónicas y vida cotidiana. *Revista cubana de salud pública*. 2011;37:488-99.
- Organización Mundial de la Salud. *Enfermedades No Transmisibles*. Who. 2017.
- Banegas J, Villar F, Graciani A, et al. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España. *Revista Española de Cardiología Suplementos*. 2006;6(7).
- Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al. *European Society*



- of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2019. *European Heart Journal*. 2020;41(1):12-85.
17. Kunstmann S, Gainza F. Herramientas para la estimación del riesgo cardiovascular. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2018;29(1):6-11.
 18. Areiza M, Osorio E, Ceballos M, et al. Conocimiento y factores de riesgo cardiovascular en pacientes ambulatorios. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2018;25(2):162-8. Disponible en: [10.1016/j.rccar.2017.07.011](https://doi.org/10.1016/j.rccar.2017.07.011).
 19. Olaiz G, Rojas R, Barquera S, et al. Encuesta nacional de salud 2000. Tomo; 2003.
 20. Piniés J, Gonzalez F, Arteagoitia J. Escalas de cálculo del riesgo cardiovascular para pacientes con diabetes. ¿Qué son y de qué nos sirven? *Avances en Diabetología*. 2015;31(3):102-12. Disponible en: [10.1016/j.avdiab.2015.02.001](https://doi.org/10.1016/j.avdiab.2015.02.001).
 21. Leal M, Abellán J, Ríos E, et al. Información sobre el riesgo cardiovascular a hipertensos seguidos en atención primaria. ¿Mejora nuestra eficacia? *Atención Primaria*. 2006;38(2):102-6. Disponible en: [10.1157/13090433](https://doi.org/10.1157/13090433).
 22. Umbria M, Rafel J, Aluja MP, et al. Enfermedad cardiovascular en España: Estudio epidemiológico descriptivo 1999-2010.
 23. Romero M, Avendaño J, Vargas R, et al. Diferencias según sexo en los factores asociados a hipertensión arterial en el Perú: Análisis de la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar 2017. In: *Anales de la Facultad de Medicina*. UNMSM. Facultad de Medicina; 2020. p. 33-9.
 24. Vicente M, Terradillos M, Capdevila L, et al. La incapacidad temporal en España por algunas enfermedades psiquiátricas. (Trastornos esquizofrénicos, trastorno bipolar y trastornos ansiosos, depresivos y adaptativos). *Revista Médica de Chile*. 2013;141(2).
 25. Basterra V. Evolución de la prevalencia de alto riesgo de trastornos mentales en población adulta española: 2006-2012. *Gaceta Sanitaria*. 2017;31(4):324-6. Disponible en: [dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2017.01.004](https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2017.01.004).
 26. Guzmán J, Flordelís E, Fabrega J, et al. Tendencias en las hospitalizaciones psiquiátricas de personas mayores de 65 años. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*. 2020;55(4):201-5. Disponible en: [10.1016/j.regg.2020.02.004](https://doi.org/10.1016/j.regg.2020.02.004).
 27. Catalá F, Génova R, Álvarez E, et al. Carga de enfermedad en adolescentes y jóvenes en España. *Revista de Psiquiatria y Salud Mental*. 2013;6(2):80-5. Disponible en: [10.1016/j.rpsm.2012.07.002](https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2012.07.002).
 28. Niu H, Álvarez I, Guillén F, et al. Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis. *Neurología*. 2017;32(8):523-32. Disponible en: [10.1016/j.nrl.2016.02.016](https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.02.016).
 29. Calvo B, Gastelurrutia MÁ, Urionagüena A, et al. Oferta de servicios de atención farmacéutica: clave para un nuevo modelo de servicios de salud. *Atención Primaria*. 2022;54(1):102198. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2021.102198>.
 30. Guía práctica para los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales en la Farmacia Comunitaria. Foro de Atención Farmacéutica-Farmacia Comunitaria (Foro AF-FC). Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2019.
 31. Espinoza J, Ortega A, Prior P, et al. Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en un hospital de Xalapa, Veracruz. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. 2017;48(1):48-55.
 32. Villagra C. Determinación de problemas relacionados a medicamentos en adultos mayores hospitalizados en el servicio de medicina interna de un hospital de alta complejidad. 2017. Universidad de Chile.
 33. Aguirre B. Efecto del seguimiento farmacoterapéutico sobre los problemas relacionados con medicamentos de pacientes hipertensos atendidos en la farmacia Aguirre-Trujillo, 2013. 2017. Universidad de Chimbote.
 34. Salamano M, Palchik V, Botta C, et al. Seguridad del paciente: aplicación de gestión de calidad para prevenir errores de medicación en el circuito de uso de medicamentos. *Revista de Calidad Asistencial*. 2013;28(1):28-35. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cali.2012.05.004>.
 35. Editha HT, Ismary A, Evelyn P. Problemas relacionados con medicamentos en adultos mayores hospitalizados. Centro de Investigaciones sobre Longevidad, Envejecimiento y Salud, 2015. In: *Cuba Salud* 2018. 2018.
 36. Cabanillas Y. Polifarmacia y reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados en el hospital militar central. Periodo 2015-2016. 2017. Universidad Inca Garcilaso de la Vega.
 37. Carrizosa B. Nuevas tendencias en la predicción de la estabilidad de medicamentos. 2017. Universidad Computense de Madrid.
 38. Sousa S. Conocimiento del uso de la medicación en los pacientes crónicos polimedicados. 2019. Universidad de Sevilla.
 39. Ibáñez L, Uthurry N, Cámara R, et al. Conocimiento del paciente sobre su medicación: relación entre el conocimiento y la percepción de efectividad y seguridad del tratamiento. *Farmacéuticos comunitarios*. 2016;8(1):24-31.
 40. Gaspar J, Jambrina A, Cereza G, et al. Proyecto 'Red de farmacias centinela de Cataluña': detección de tres casos graves de error de medicación desde las farmacias centinela de Cataluña. *Farmacéuticos comunitarios*. 10(Suplemento 1):60.
 41. Romero E, Samartín M, Martín A, et al. Equipos multidisciplinares comprometidos: detección de problemas relacionados con los medicamentos a través de la continuidad asistencial. *Farmacia Hospitalaria*. 2016;40(6):529-43.
 42. Estévez D, Rodríguez A, Naudin E, et al. Dispensación de fentanilo y tapentadol en farmacia comunitaria: adherencia farmacoterapéutica en dolor no oncológico. *Farmacéuticos comunitarios*. 2021;13(1):32-59.
 43. Blundell D, Sánchez B, Gómez R, et al. Resultados del servicio de farmacovigilancia en una farmacia comunitaria. *Farmacéuticos comunitarios*. 2020;12(4):30-6.



44. Rodríguez M, Sánchez R. Desabastecimiento de medicamentos en España. Un problema de salud. *Atención Primaria*. 2019;51(10):599.
45. Vázquez AO, Pedroza C, Uribe A, et al. Estudio piloto: Impacto del farmacéutico en la identificación y evaluación de interacciones potenciales fármaco-fármaco en prescripciones de pacientes hospitalizados de Medicina Interna. *Revista Biomédica*. 2021;32(1):1-11.
46. Degayón V, Pérez F, Murillo J, et al. Resultados negativos asociados a la medicación en los pacientes con fibrilación auricular permanente atendidos en un servicio de urgencias hospitalario. *Emergencias: Revista de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias*. 2016;28(2):75-82.
47. Martínez M, Flores M, Espejo J, et al. Resultados negativos asociados a la medicación que son causa de visita al servicio de urgencias de un centro de atención primaria. *Atención Primaria*. 2012;44(3):128-35. DOI: 10.1016/j.aprim.2011.02.017.
48. Martínez L. Efecto del servicio de seguimiento farmacoterapéutico sobre la salud de un grupo de pacientes crónicos polimedicados en una farmacia comunitaria. *Pharmaceutical Care España*. 2016; 18(3):97-106.
49. Maurandi M. Eficacia de la dispensación en el conocimiento de los pacientes sobre sus medicamentos y en la detección de resultados negativos de la medicación en Murcia. 2017. Universidad de Granada.
50. Santamaría A, Redondo C, Baena M, et al. Resultados negativos asociados con los medicamentos como causa de ingreso hospitalario. *Farmacia Hospitalaria*. 2009; 33(1):12-25.
51. Baena M, Faus M, Farjado P, et al. Medicine-related problems resulting in emergency department visits. 2006; 62:387-93. DOI: 10.1007/s00228-006-0116-0.
52. Franceschi A, Tuccori M, Bocci G, et al. Drug therapeutic failures in emergency department patients: A university hospital experience. *Pharmacological Research*. 2004; 49 (1): 85-91. DOI: 10.1016/j.phrs.2003.08.001.
53. Menéndez C, Bermejo T, Silvera E, et al. Resultados negativos asociados al uso de los medicamentos que motivan el ingreso hospitalario. *Farmacia Hospitalaria*. 2011; 35(5): 236- 43.



ANEXO

**DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS**

Dra. CONSUELO MARIA RODRIGUEZ JIMENEZ. [Secretaria técnica](#) del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (Provincia de Santa Cruz de Tenerife),

CERTIFICA

Que este Comité en la reunión de fecha 21/12/2021 {Acta 20/2021 Ordinaria VIRTUAL}, ha evaluado la propuesta del promotor: CHAXIRAXI DE LA CRUZ-MORALES MARRERO, para que se realice el Estudio Observacional con código de protocolo del promotor SPD-SFT2122 versión 3, 27 de diciembre, titulado: "Optimización de un servicio de sistemas personalizados de dosificación y seguimiento farmacoterapéutico en la farmacia comunitaria.", considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.

El procedimiento para obtener el consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para los sujetos, el consentimiento informado, versión 3, 21-22, y el plan de reclutamiento de sujetos previstos son adecuados.

La capacidad del investigador y sus colaboradores y las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Se han evaluado las compensaciones económicas previstas y su posible interferencia con el respeto a los postulados éticos.

Se cumplen los preceptos éticos formulados en el Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Por tanto, este considera que se trataría de un estudio observacional con medicamentos (G&ro) de carácter prospectivo y emite dictamen FAVORABLE para la realización de dicho estudio:

-CHAXIRAXI DE LA CRUZ-MORALES MARRERO

Secretaria Técnica del
Complejo Hospitalario Universitario de Canarias



Si desea citar nuestro artículo:
**Seguimiento farmacoterapéutico
a pacientes polimedicados**

Chaxiraxi C. Morales, Sandra Dévora Gutiérrez,
Susana Abdala Kuri, Adama Peña Vera
y Alexis M. Oliva Martín

An Real Acad Farm (Internet).

An. Real Acad. Farm. Vol. 90. nº 1 (2024) · pp. 107-124

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2023.90.01.06>



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Gut microbiota composition in pediatric population with obesity: a systematic review

Composición de la microbiota intestinal en población pediátrica con obesidad: una revisión sistemática

Amelia Marti del Moral, Irene Canas y Hana Tamez

Universidad de Navarra

e-mail: amarti@unav.es

Recibido el 6 de noviembre de 2023; aceptado el 8 de noviembre de 2023

Disponible en Internet el 31 de marzo de 2024

KEYWORDS

Obese
Overweight
Adolescents
Children
Microbiota
Intervention studies
Observational studies

ABSTRACT

The increasing prevalence of obesity among children and adolescent's wide is a public health problem, resulting from the interaction of genetic, environmental and lifestyle factors. Obesity can lead to dysbiosis of the gut microbiota. This systematic review aims to gather scientific information available on the composition of gut microbiota in children/ adolescents with overweight/obesity. Research studies were identified through a scientific database (PubMed). The key words used were "Obese" OR "Overweight" AND "adolescent" OR "children" AND "microbiota". Observational and intervention studies in children/adolescents having either overweight or obesity were included in this review, belonging to the last ten years - from December 2012 to October 2022. The initial search resulted in 409 references, 379 of them were excluded because the participants had major pathologies other than obesity or overweight. From the remaining articles, others were excluded due to not providing information on the number of participants, or not including data on microbiota composition. A total of 16 articles were selected: 12 observational studies and 4 intervention studies. Among the observational studies that compared overweight/obesity vs. normal weight or metabolically unhealthy obese vs. metabolically healthy obese children/adolescents, at least two studies found higher levels of *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidales*, *Adlercreutzia*, *Bifidobacterium*, *Escherichia coli*, and *Clostridium*. Moreover, lower abundances of *Bacteroidetes*, *Verrucomicrobia*, *Bacteroides*, and *Akkermansia* were observed. Regarding intervention studies consisting of supplementation of oligofructose- enriched inulin and a weight reduction program, higher proportions of *Actinobacteria* were observed after the intervention. *Clostridia* was also found in higher abundances after interventions that used a combined strength and endurance training program and a weight reduction program. The findings suggest that obesity decreased microbiota diversity and increases species associated with inflammation. The results are consistent with previous studies in adults. This information will be useful for designing dietary interventions to prevent or reverse dysbiosis in individuals with obesity.

PALABRAS CLAVE

Obesidad
Sobrepeso
Adolescentes
Niños
Microbiota
Estudios de intervención
Estudios observacionales

RESUMEN

La creciente prevalencia de obesidad en niños y adolescentes es un problema de salud pública, resultado de la interacción de factores genéticos, ambientales y de estilo de vida. La obesidad puede provocar una disbiosis de la microbiota intestinal. Esta revisión sistemática tiene como objetivo recopilar información científica disponible sobre la composición de la microbiota intestinal en niños/adolescentes con sobrepeso/obesidad. Los estudios de investigación se identificaron a través de una base de datos científica (PubMed). Las palabras clave utilizadas fueron "obeso" O "Sobrepeso" Y "adolescente" O "niños" Y "microbiota". En esta revisión se incluyeron estudios observacionales y de intervención en niños/adolescentes con sobrepeso u obesidad, pertenecientes a los últimos diez años, de diciembre de 2012 a octubre de 2022. La búsqueda inicial resultó en 409 referencias, de las cuales 379 fueron excluidas porque los participantes tenían patologías mayores además de la obesidad o el sobrepeso. De los artículos restantes, se excluyeron otros por no proporcionar información sobre el número de participantes o por no incluir datos sobre la composición de la microbiota. Se seleccionaron un total de 16 artículos: 12 estudios observacionales y 4 estudios de intervención. Entre los estudios observacionales que compararon el sobrepeso/obesidad frente al peso normal o los niños y adolescentes obesos metabólicamente no saludables frente a los obesos metabólicamente sanos, al menos dos estudios encontraron niveles más altos de Firmicutes, Proteobacterias, Bacteroidales, Adlercreutzia, Bifidobacterium, Escherichia coli y Clostridium. Además, se observaron menores abundancias de Bacteroidetes, Verrucomicrobia, Bacteroides y Akkermansia. En cuanto a los estudios de intervención consistentes en suplementación con inulina enriquecida con oligofructosa y un programa de reducción de peso, se observaron mayores proporciones de Actinobacteria después de la intervención. Los clostridios también se encontraron en mayor abundancia después de las intervenciones que utilizaron un programa combinado de entrenamiento de fuerza y resistencia y un programa de reducción de peso. Los hallazgos sugieren que la obesidad disminuye la diversidad de la microbiota y aumenta las especies asociadas con la inflamación. Los resultados son consistentes con estudios previos en adultos. Esta información será útil para diseñar intervenciones dietéticas que prevengan o reviertan la disbiosis en individuos con obesidad.

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

ISSN: 1697-4271 E-ISSN: 1697-428X/Derechos Reservados © 2024 Real Academia Nacional de Farmacia.

Este es un artículo de acceso abierto



1. INTRODUCTION

1.1. Gut microbiota

The human microbiome consists of bacteria, viruses, fungi, protozoa, and archaea that colonize the gastrointestinal tract, as well as other parts of the body such as airways and skin. From the first days of life, it gradually matures and develops accordingly to individual growth (1). Currently, there are more than 1000 defined species that can be grouped into five predominant phyla: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Verrucomicrobia*, *Actinobacteria* and *Proteobacteria* (2).

Postnatal intestinal colonization is determined by complex factors, some of which include the mother's diet during pregnancy and lactation, the type of delivery, early skin-to-skin contact, weaning period, use of antibiotics during infancy, environment, and family members living in the same household (3,4). The colonization of the neonate by microbes is the beginning of a lifelong human-microbe symbiosis (5). While human-specific gut microbiome composition can differ, the variation itself is considered physiological in the context of a healthy gut microbiota according to age, sex, ethnicity, climate, and lifestyle -dietary-habits, among others (2).

The human microbiota helps maintain health and well-being. More importantly, our microbes have metabolic activities and can synthesize important metabolites that can have an effect in the host (6). They participate in the control of our metabolism, how we digest and store nutrients. They can metabolize bile salts which affect our fat metabolism, synthesize vitamin K which helps in coagulation, degrade protein to amino acids, ferment polysaccharides which we cannot digest, and produce short chain fatty acids (SCFA) (6). Some of them, such as butyrate and propionate, can provide energy to epithelial cells and induce satiety (2). Moreover, there is evidence that our intestinal bacteria are capable of producing serotonin, melatonin, acetylcholine, and gamma-aminobutyric acid (GABA) which affect appetite regulation or body weight (6).

In obesity (OB) and its associated comorbidities, the composition of gut microbiota and intestinal epithelial barrier functions are altered, which is known as "dysbiosis" (7-10). Dysbiosis can be defined as a decrease in microbial diversity, reduced beneficial bacteria, and an increase in proinflammatory species (bacteria that become pathogenic under certain conditions) (10). While there is no clear understanding of a "healthy" colonic microbiota, several gut microbiota species may be associated with OB (11). Specifically, several gut microbiota metabolites could participate in the induction of a low-grade chronic

inflammation (4,12,13). Targeting gut microbiota composition through dietary interventions can be considered a therapy option for reversing dysbiosis in patients with OB caused by diet.

1.2. Obesity and overweight in pediatric populations

OB is derived from a positive energy imbalance between energy consumed and energy expended maintained over time. It is a disease characterized by excessive fat accumulation and a low -grade chronic inflammation that presents a risk to health (14). Globally there has been an increase in the intake of high-energy-dense foods that are high in sugars and fats, and a decrease in physical activity (15).

Since pediatric populations are continuously growing it is difficult to apply the adult fixed value of 25 or 30 kg/m² of body mass index (BMI) as the overweight (OW) or OB criteria. The World Health Organization (WHO) recommended the use of BMI-SDS or BMI z-score as a measure of relative adjusted weight for the child's age and sex. The interpretation cutoffs are as follows: OW: > + 1 SD (equivalent to BMI 25 kg/m² at 19 years), OB: > 2 SD (equivalent to BMI 30 kg/m² at 19 years) (16).

In the United States, childhood OB has tripled since 1980 for adolescents and doubled for children (17). In the European Region, according to WHO report, one in three children aged 6-9 years had OW or OB (18). In the study on nutrition, physical activity, child development and OB in Spain (ALADINO) report, the figures for Spain were 23,3% of children with OW and 17,2% with OB (19). According to the Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI), OW and OB affect 29% of children aged 7-9 years old in the European region (20).

Pediatric OB is associated with serious consequences for health and social life and is a global public health challenge due to its relationship with premature death and disability in adulthood (18). Children who are OB are more likely to suffer from glucose intolerance, non-alcoholic fatty liver disease, dyslipidemia, hypertension, and cardiovascular disease (21). Considering that childhood OB persists into adulthood, prevention is essential for amelioration of this global problem. There are a variety of treatments for OB, mainly lifestyle modifications, medication, education, and counseling. Recent studies have proven that family implication, as well as intensive counseling in combination with behavior and lifestyle changes (diet and exercise) are the most effective strategies for weight loss.

The objective of this systematic review is to summarize the evidence on gut microbiota composition in a pediatric population with OW or OB. This knowledge could be useful for designing strategies to prevent or treat microbiota dysbiosis.



2. METHODS

This systematic review followed the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses (PRISMA) statement criteria for its elaboration. Relevant studies were identified through a search in the scientific database PubMed, and the studies included were published between December 2012 and October 2022. The key words used for the literature search were “Obese” OR “Overweight” AND “adolescent” OR “children” AND “microbiota”. Table 1 illustrates the criteria used to search for the selected articles.

This review included randomized and non-randomized control trials and intervention studies in children/adolescents, with either OW or OB. Studies were excluded if they: a) did not include children/adolescents with OW or OB; b) involved patients diagnosed with diseases such as autism, diabetes, or suffering from other relevant health conditions; or c) were not performed in human subjects. Studies that did not analyze microbiota composition were not included. Figure 1 depicts how the selection of articles was made. The initial search (which included the following filters: Child: 6-12 years old and adolescent 13-18 years old) resulted in 409 references, of which 379 were excluded after reading the title due to participants having other pathologies but not OW or OB (Fig. 2.) Thirty full articles were chosen for further screening. Two articles were excluded because they did not provide any information on the number of participants. Later, 12 out of 28 articles were excluded because they did not include any data on microbiota composition. Finally, 16 articles were selected for this systematic review: 12 observational studies and 4 intervention studies (3 randomized and 1 non-randomized)..

To classify children or adolescents into OW or OB categories, studies used the following indicators: BMI (22-26) BMI-z score (27-32), or BMI percentile (33-35). For the gut microbiota sample analysis, all studies (22-33,35-38) used fecal samples and gut microbiota was analyzed by 16S rRNA sequencing.

3. RESULTS AND DISCUSSION

Sixteen articles were selected for this systematic review: 12 observational studies and 4 intervention studies (3 randomized and 1 non-randomized).

The information on gut microbiota of children and adolescents with OW or OB from 12 observational studies is included in tables 2, while tables 4 highlights the interesting findings. A total of 1,481 participants, male and females, from the following countries: Spain (26), Brazil (25) Mexico (22,23), Poland (33), Korea (34), Czech Republic (37), China (24,27,28,35) and Netherlands (29).

Regarding intervention studies, Tables 3 provide a description of the changes in gut microbiota composition after interventions. In addition, Table 5, presents the most interesting findings from these studies. They included 161 participants, males, and females, from the following countries: Spain (38), Mexico (30), Canada (31), and South Korea (32). The intervention duration ranged from 6 to 16 weeks with an average of 10 and a half weeks. Four types of intervention related to lifestyle modifications were identified in relation to diet and physical activity.

The 1st study ran for 16 weeks in pediatric subjects with OW and OB. Participants were given an oligofructose-enriched inulin (OI; 8 g/day) or maltodextrin (a placebo with an isocaloric dose) which was the control group once a day (38).

The 2nd study consisted of a 12-week combined strength and endurance training program with 2

Publication date	From 2009 to 2022.
Key words	Microbiota, overweight, obesity, children, and adolescents.
Data base	PubMed
Subjects	Child 6-12 years old and Adolescent 13-18 years old.
Publication type	Cohort study and clinical trials
Anthropometric parameters	BMI, BMI Z-score, BMI percentiles
Samples and technique	Fecal samples, 16S rRNA sequencing

Table 1: Criteria for including articles in this systematic review

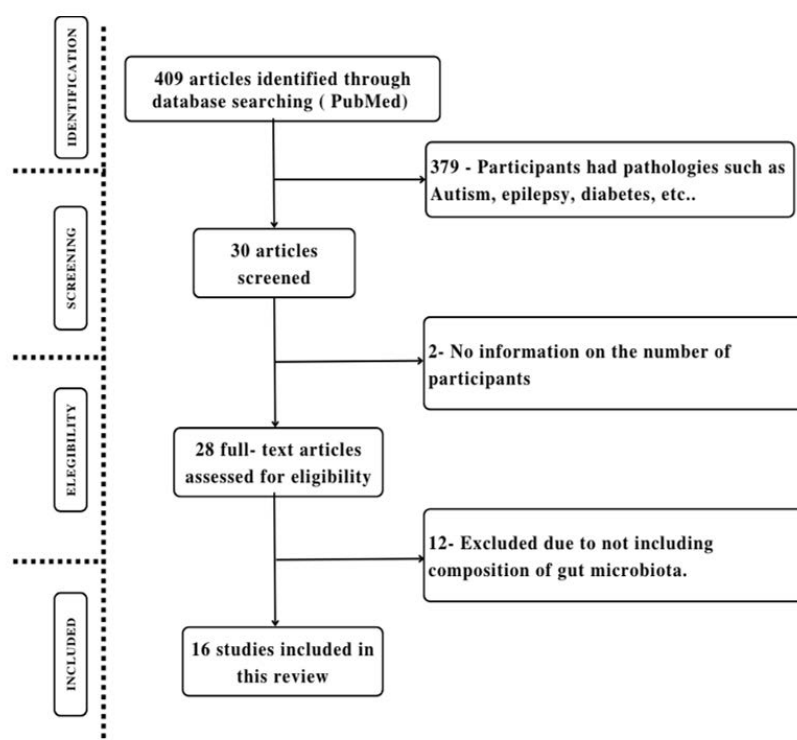


Figure 1. Flow diagram of the article selection process for this systematic review

sessions /week in OB subjects compared to a control group (normal weight) (30).

The 3rd study ran for 6 weeks, combining physical activity (150 min/ week) and a dietary intervention (increasing fruit and vegetable consumption, replacing refined carbohydrates with whole grains, and limiting the consumption of sugar added to processed food and sugar-sweetened beverages) in OB subjects (31).

The 4th study was an 8-week weight reduction program with 3 visits receiving counseling from dietitians, personal trainers, research nurses, and pediatric clinicians, in which OB participants were allocated in either a fat loss group or fat gain group, compared to normal- weight children (32).

The results from the observational and intervention studies (Table 2 and Table 3) will be discussed in terms of taxonomic classifications separated by phylum, order, family, genus, and species. In the results, we will discuss the most significant findings -those that had similar outcomes at least in 2 independent studies-, which are presented in Table 4 and Table 5.

3.1. Observational Studies

First, we will comment on the baseline results combining observational and intervention studies regarding the phylum level analysis of gut microbiota. A higher abundance of *Firmicutes* in children/adolescents with OB compared to normal weight in six studies was found, from which 5 were observational (23,26-28,33) and one was an

intervention study (31). *Firmicutes* levels in adults have also been described to be increased (39) and related to increased consumption of food rich in animal fat in children (33). This bacterium is positively correlated with serum tumor necrosis factor alpha (TNF-alfa) which is closely related to inflammatory levels. (28).

Notably, four studies; three observational (27,33,34), and one intervention study (32), reported a lower abundance of *Bacteroidetes* in children/adolescents with OW/OB when compared to normal weight. *Bacteroidetes* increase energy absorption (27) and a negative relationship between their dominance and body weight is found in adults with OW/OB (33). Results in this review of low levels of *Bacteroidetes* and high levels of *Firmicutes* are supported by previous adult studies, which indicate a higher *Firmicutes*: *Bacteroidetes* ratio related to OB and inflammation levels (34,40-42).

Four studies; two observational (23,26) and two intervention studies (30,31) indicated a higher abundance of *Proteobacteria* in children/adolescents with OW/OB when compared to normal weight (23,30,31) and metabolically unhealthy obese (MUO) compared to metabolically healthy obese (MHO) (26). In adult studies low abundance of this phylum have been associated with a healthy intestinal microbiota (39). Recent studies have focused on the identification of *Proteobacteria*, which might be implicated in the genesis of endotoxemia and in the development of metabolic disorders (44). It can be concluded that



Proteobacteria can be a potentially pathogenic species that induces potentially high inflammatory burdens (45).

Two observational studies; one in children/adolescents with OW/OB when compared to normal weight (28) and the other in metabolically unhealthy obese vs. metabolically healthy obese children/adolescents (26), found *Verrucomicrobia* in lower abundances. Some research works suggest that *Verrucomicrobia* could play an important role in maintaining a healthy gut microbiota, as it is found to be in less abundance in gut microbiota of adults with OB, and that weight loss resulted in an increase in *Verrucomicrobia* abundance (46)

Regarding the order-level analysis of gut microbiota, the relevant findings were that three observational studies found a higher abundance of *Bacteroidales* in children/adolescents with OB when compared to normal weight (23,35) and in metabolically unhealthy obese vs. metabolically healthy obese (26). One study also found the same results in adults with OB (47).

At genus's level analysis of gut microbiota, two studies found a lower abundance of *Bifidobacterium* in children/adolescents with OW/OB compared to those with normal weight subjects (33,35). Similarly, *Bifidobacterium* is found in lower concentrations in adults with OB (28,31,38,48). *Bifidobacterium* is considered a common beneficial bacterium in the human body (31,35,48) and has been linked to inhibiting cholesterol absorption and reducing the risk of OW/OB in childhood (31). Additionally, *Bifidobacterium* has been shown to improve digestive health by reducing constipation (49), and to stimulate the immune system, thereby helping protect against infections and diseases (50). Moreover, *Bifidobacterium* may reduce obesity-associated inflammation by restoring the lymphocyte macrophage balance and reducing the abundance of *Firmicutes* (28)

Three studies showed a higher relative abundance of *Blautia*; with two observational studies in children/adolescents with OW/OB compared to normal weight (23,28), and one intervention study in children/adolescents with OB compared to normal weight (32). In adult studies, the abundance of *Blautia* was significantly higher in individuals with OB compared to normal weight in adults, and positively associated with OB and metabolic syndrome (51).

Two studies described a higher abundance of *Clostridium* in children/adolescents with OW/OB compared to normal weight (23,33). Higher *Clostridium* levels are found in children with weight gain (33). In adult studies *Clostridium* has also been found to be higher abundance in OB subjects (39), involved in regulating energy metabolism and influencing weight gain (52). *Clostridium* has been related to eating food rich in animal fat (33) which has a potential to induce weight gain, systemic inflammation, and metabolic alterations (53).

Lactobacillus was described to have higher abundance in three studies with children/adolescents with OW/OB compared to normal weight (23,28,33). Higher levels of *Lactobacillus* have been found in OB adults than in normal weight (48). Some species belonging to this genus have been indeed associated with OB whereas others have been found to be associated with weight loss in humans (48).

Akkermansia was reported in lower abundance in two studies of children/adolescents with OW/OB compared to normal weight (29) and in metabolically unhealthy obese vs. metabolically healthy obese children/adolescents (26). *Akkermansia* was found in higher abundances in OB adults (39) and associated with leanness in both adult and children's studies (26). A lower abundance is associated with a higher risk of metabolic disease and developing one or more cardiovascular diseases (26).

In the species level, two studies reported a higher abundance of *Escherichia coli* in children/adolescents with OW/OB compared to normal weight (26,37). Some studies suggest this species may be associated with OB in adults as it has been found to increase body weight and adiposity and induce impaired glucose intolerance (54). Additionally, research has suggested that *Escherichia coli* may contribute to maternal obesity during the perinatal period by exacerbating inflammation-induced gut epithelial barrier leak, which can in turn lead to metabolic dysregulation (55). The membrane of *Escherichia coli* contains a lipopolysaccharide (LPS), which is found in gram negative bacteria (56). High levels of LPS in the bloodstream and intestine can trigger systemic inflammation (56), and can directly and indirectly contribute to the inflammatory reaction in adipose tissue during OB (57).

3.2. Intervention Studies

At the phylum-level analysis, two studies found a higher proportion of *Actinobacteria* after intervention. In study 1°, which used supplementation with oligofructose enriched inulin compared to a placebo group, a higher abundance of *Actinobacteria* was observed after the intervention (38). Similarly, study 4°, which implemented a weight reduction program in children/adolescents with OB compared to normal weight subjects, also reported a higher proportion of *Actinobacteria* (32). Certain species of *Actinobacteria* such as *Bifidobacterium*, have been found to have potential health benefits in adults. *Bifidobacterium* can help improve gut health, enhance immune function and protect against infection. Additionally, it can break down fiber, providing energy and promoting intestinal health (58).



Table 2: Summary of observational studies on microbiota composition in children/adolescents with OW/OB. Abbreviations MHO, MUH, OB and OW.

Reference year and country	Characteristics of subjects	Microbiota phylum in obese subjects	Microbiota class in obese subjects	Microbiota order in obese subjects	Microbiota family in obese subjects	Microbiota genus in obese subjects	Microbiota species in obese subjects
Nirmalkar et al (2018) Mexico (23)	Children/adolescents 76 normal weight subjects and 96 OB subjects n=172	<i>Actinobacteria</i> ↓ <i>Bacteroidetes</i> ↑ <i>Cyanobacteria</i> ↑ <i>Eliusimicrobia</i> ↑↑ <i>Firmicutes</i> ↑ <i>Proteobacteria</i> ↑ <i>Streptophyta</i> ↑		Bacteroidales ↑	<i>Coriobacteriaceae</i> ↑↑ <i>Eliusimicrobiaceae</i> ↑ <i>Gemellaceae</i> ↑↑ <i>Leuconostocaceae</i> ↑ <i>Mogibacteriaceae</i> ↑ <i>Peptostreptococcaceae</i> ↑	<i>Adlercreutzia</i> ↑↑ <i>Bifidobacterium</i> ↑ <i>Blautia</i> ↑ <i>Bradyrhizobium</i> ↑ <i>Clostridium</i> ↑ <i>Collinsella</i> ↑↑↑ <i>Coproccoccus</i> ↑ <i>Dickeya</i> ↑ <i>Gemella</i> ↑↑ <i>Lactobacillus</i> ↑ <i>Lactococcus</i> ↑↑↑ <i>Prevotella</i> ↑ <i>Propionimonas</i> ↑ <i>Stenotrophomonas</i> ↑↑ <i>Succinivibrio</i> ↑	<i>C. Portiera</i> ↑
Lopez – Contreras (2017) Mexico (22)	Children 67 normal weight subjects and 71 OB subjects N= 138						<i>B. eggerthii</i> ↑ <i>B. plebeius</i> ↑
Barczynska R. et al (2018) Poland (33)	Children/adolescents (6-15 years old) 20 normal weight subjects and 10 OW n=30	<i>Bacteroidetes</i> ↓↓ <i>Firmicutes</i> ↑				<i>Bacteroides</i> ↓↓ <i>Bifidobacterium</i> ↓ <i>Clostridium</i> ↑ <i>Lactobacillus</i> ↑ <i>Prevotella</i> ↓↓	
Shin et al (2020) Korea (34)	Children/adolescents 24 normal weight subjects and 22 OB subjects n=46	<i>Bacteroidetes</i> ↓↓	<i>Bacteroidia</i> ↓↓	<i>Bacteroidales</i> ↓↓	<i>Bacteroidaceae</i> ↓↓ <i>Lachnospiraceae</i> ↑ <i>Leptotrichiaceae</i> ↓ <i>Odoribacteraceae</i> ↓ <i>Porphyromonadaceae</i> ↓ <i>Rikenellaceae</i> ↓↓ <i>Staphylococcaceae</i> ↓	<i>Actinomyces</i> ↑ <i>Devosia</i> ↓↓ <i>Romboutsia</i> ↑↑ <i>Weissella</i> ↑	<i>B. ovatus</i> ↓
Jaimes et al (2021) Czech Republic (37)	Children/adolescents normal weight subjects, OW and OB n=52				<i>Enterobacteriaceae</i> ↓↓	<i>Tyzzereia</i> ↑↑	<i>E. coli</i> ↑
Yuan et al. (2021) China (24)	Children/adolescents Metabolic healthy obese subjects 21 normal weight subjects and 42 OB Metabolic unhealthy obese subjects 23 OB n= 86	Metabolic healthy obese <i>Synergistetes</i> ↑ <i>Tenericutes</i> ↑	Metabolic healthy obese <i>Erysipetotrichales</i> ↑ <i>Deltaproteobacteria</i> ↑ <i>Mollicutes</i> ↑ <i>Synergistales</i> ↑ <i>Synergistia</i> ↑	Metabolic healthy obese <i>Desulfovibrionales</i> ↑ <i>Vibrionales</i> ↑	Metabolic healthy obese <i>Christensenellaceae</i> ↑ <i>Desulfovibrionaceae</i> ↑ <i>Odoribacteraceae</i> ↑ <i>Porphyromonadaceae</i> ↑ <i>Rikenellaceae</i> ↑ <i>Ruminococcaceae</i> ↑	Metabolic healthy obese <i>Adlercreutzia</i> ↑ <i>Alistipes</i> ↑ <i>Anaerostipes</i> ↑ <i>Anaerotruncus</i> ↑ <i>Bacteroides</i> ↑ <i>Desulfovibrio</i> ↑ <i>Gemmiger</i> ↑ <i>Odoribacter</i> ↑ <i>Oscillospira</i> ↑ <i>Parabacteroides</i> ↑ <i>Pyramidobacter</i> ↑ Metabolic unhealthy obese <i>Dorea</i> ↑ <i>Fusobacterium</i> ↑	
Liang et al. (2020) China (35)	Children 57 normal weight subjects and 42 children with OB n=99	<i>Verrucomicrobia</i> ↑	<i>Betaproteobacteria</i> ↑	<i>Bacteroidales</i> ↑ <i>Burkholderiales</i> ↑	<i>Alcaligenaceae</i> ↑ <i>Pasteurellaceae</i> ↑ <i>Prevotellaceae</i> ↑ <i>Rikenellaceae</i> ↑ <i>Veillonellaceae</i> ↑	<i>Akkermansia</i> ↑ <i>Bifidobacterium</i> ↓ <i>Lactobacillus</i> ↓ <i>Oscillospira</i> ↓	<i>A. muciniphila</i> ↑ <i>B. fragilis</i> ↓ <i>E. coli</i> ↓
Xu. et al (2012) China (27)	Children/adolescents 91 normal weight subjects, 62 OW and 22 OB subjects n= 175	<i>Bacteroidetes</i> ↓↓ <i>Firmicutes</i> ↑					
Hou et al (2017) China (28)	Children/adolescents 56 normal weight subjects and 87 OB n=143	<i>Firmicutes</i> ↑ <i>Lentisphaerae</i> ↓ <i>Verrucomicrobia</i> ↓				<i>Anaerotruncus</i> ↓ <i>Bacteroides</i> ↓ <i>Bifidobacterium</i> ↑ <i>Blautia</i> ↑ <i>Collinsella</i> ↑ <i>Coprobacillus</i> ↓ <i>Enterococcus</i> ↑ <i>Klebsiella</i> ↑ <i>Lactobacillus</i> ↑ <i>Parabacteroides</i> ↓ <i>Sutterella</i> ↑	



Mbakwa et al (2018) Netherlands (29)	Children 268 normal weight subjects and 27 OW subjects n=295						<i>Akkermansia</i> ↓ <i>Burkholderia</i> ↓	<i>M. formatexigens</i> ↓ <i>P. melaninogenica</i> ↓ <i>P. oralis</i> ↓ <i>S. bovis</i> ↑ <i>S. wadsworthensis</i> ↓↓
A. Ignacio et al (2015) Brazil (25)	Children 30 normal weight subjects, 30 OB and 24 OW subjects N=84							Obese <i>B. fragilis</i> ↑↑ <i>B. spp</i> ↓ <i>C. spp</i> ↑ <i>E. coli</i> ↑ <i>L. spp</i> ↑ <i>M.smithii</i> ↑
Alcazar et al. (2022) Spain (26)	Children/adolescents 106 MHO subjects and 85 MUH subjects N=191	MHO <i>Firmicutes</i> ↑ <i>Verrucomicrobia</i> ↑	MHO	MHO	MHO <i>Christensenellaceae</i> ↑↑	MHO	MHO	MHO
		MUO <i>Bacteroidetes</i> ↑↑ <i>Firmicutes</i> ↑ <i>Proteobacteria</i> ↑ <i>Verrucomicrobia</i> ↓	MUO	MUO <i>Bacteroidales</i> ↑	MUO	MUO	MUO <i>Akkermansia</i> ↓↓ <i>Bacteroides</i> ↑↑ <i>Coproccoccus</i> ↑	MUO <i>B. dorei</i> ↓

Table 3: Summary of intervention studies regarding changes in microbiota composition after lifestyle interventions in children/adolescents with OW/OB

Reference, year and country	Characteristics of sample	Type of intervention	Baseline phylum microbiota in obese subjects	Baseline class microbiota in obese subjects	Baseline genus microbiota in obese subjects	Microbiota phyla in obese subjects after the intervention	Microbiota class in obese subjects after intervention	Microbiota order in obese subjects after intervention	Microbiota family in obese subjects after intervention	Microbiota genus in obese subjects after intervention	Microbiota species in obese subjects after intervention
Nicolucci et al. (2017) Canada (38)	Children 20 isocaloric dose controls and 22 given prebiotics All subjects with OW or OB n= 42	Oligofructose-enriched inulin group (OI; 8 g/day) or maltodextrin placebo group (isocaloric dose; controls) once daily for 16 weeks				Prebiotic group <i>Actinobacteria</i> ↑↑				Prebiotic group <i>Bifidobacterium</i> ↑↑ Placebo group <i>Clostridium</i> ↓↓	Prebiotic group <i>Bifidobacterium</i> spp ↑ <i>Bacteroides vulgatus</i> ↓↓ <i>Bifidobacterium adolescentis</i> ↑ <i>Bifidobacterium longum</i> ↑ <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> ↓↓ <i>Ruminococcus gauvreauii</i> ↓↓
Quiroga et al. (2020) Spain (30)	Children 14 normal weight subjects and 39 OB subjects of which 25 followed the intervention n= 53	12-week combined strength and endurance training program (2 sessions / week).	<i>Actinobacteria</i> ↓ <i>Bacteroidia</i> ↑ <i>Betaproteobacteria</i> ↑ <i>Firmicutes</i> ↓ <i>Proteobacteria</i> ↑	<i>Actinobacteria</i> ↓ <i>Bacteroidia</i> ↑ <i>Betaproteobacteria</i> ↑ <i>Clostridia</i> ↓ <i>Gammaproteobacteria</i> ↑	<i>Akkermansia</i> ↓ <i>Bacteroides</i> ↓ <i>Bifidobacterium</i> ↓ <i>Clostridium</i> ↓ <i>Coproccoccus</i> ↓ <i>Paraprevotella</i> ↑ <i>Phascolarctobacterium</i> ↑ <i>Prevotella</i> ↑ <i>Streptococcus</i> ↓ <i>Blautia</i> ↓ <i>Faecalibacterium</i> ↓ <i>Alkaliphilus</i> ↓ <i>Dialister</i> ↓	<i>Proteobacteria</i> ↓	<i>Actinobacteria</i> ↑ <i>Clostridia</i> ↓ <i>Flavobacteriia</i> ↓ <i>Gammaproteobacteria</i> ↓			<i>Blautia</i> ↑ <i>Dialister</i> ↑ <i>Lachnospira</i> ↑ <i>Roseburia</i> ↑ <i>Veilonella</i> ↑ <i>Clostridium</i> ↓ <i>Alkaliphilus</i> ↓	
Morán-Ramos et al. (2022) México (31)	Children/adolescents 6 OB subjects n= 6	6-week diet and physical activity intervention (150 min/week)	<i>Bacteroidetes</i> ↑ <i>Firmicutes</i> ↑ <i>Proteobacteria</i> ↑							<i>Odoribacter</i> ↑	
Cho et al. (2021) South Korea (32)	Children/adolescents 17 subjects in the fat loss group and 19 in the fat gain group. All of which were OB 24 normal-weight children. n= 60	8-week weight reduction program. 3 visits from counseling from dietitians, exercise professionals, research nurses and pediatric clinician.	Fat loss group <i>Blautia</i> ↑ <i>Dorea</i> ↑ <i>Eubacterium</i> ↑ <i>Fuscatenibacter</i> ↑	Fat gain group <i>Bacteroidetes</i> ↓	Fat loss group <i>Blautia</i> ↑ <i>Dorea</i> ↑ <i>Eubacterium</i> ↑ <i>Fuscatenibacter</i> ↑ <i>Bacteroides</i> ↓ <i>Oscillibacter</i> ↓ <i>Parabacteroides</i> ↓	Fat loss group <i>Actinobacteria</i> ↓ <i>Bacteroidetes</i> ↓ <i>Firmicutes</i> ↑↑ <i>Proteobacteria</i> ↑ <i>Verrucomicrobia</i> ↑	Fat loss group <i>Bacteroidia</i> ↓ <i>Clostridia</i> ↑	Fat loss group <i>Bacteroidales</i> ↓ <i>Clostridiales</i> ↑	Fat loss group	Fat loss group <i>Bacteroides</i> ↓ <i>Romboutsia</i> ↑	Fat loss group <i>Eubacterium hallii</i> ↓

At the class-level analysis, a higher abundance of *Clostridia* was found in two studies after intervention. In the 2° study, which consisted of a combined strength and endurance training program in children with OB compared to normal weight subjects, a higher abundance of *Clostridia* was observed (30). Similarly, study 4°, which implemented a weight reduction program in children/adolescents with OB compared to normal weight, also reported a higher proportion of *Clostridia* (32).

Our article has limitations and strengths. One limitation is that we excluded subjects diagnosed with diseases such as autism, diabetes, or suffering from other relevant health conditions. Another limitation is that there were 16 articles that fulfill the inclusion criteria.

Notably, the strength of our work is based on the study design, a systematic review that compiles the evidence on microbiota composition in children with OW or OB. Out of 409 articles, 16 articles were selected for this systematic review. With regard to the results, it is worth mentioning that some of them are supported by previous findings in adult populations with obesity.

4. CONCLUSION

This systematic review compiled the evidence on the structural characteristics of gut microbiota in children and adolescents with OB or metabolically unhealthy obesity compared to those with normal weight, through observational and intervention studies. It's known that



OBSERVATIONAL AND BASELINE INTERVENTION STUDIES			
SPECIES	ABUNDANCE	REFERENCE	RESULTS IN ADULT STUDIES
<i>Firmicutes</i>	Higher ↑	(27,32-34)	=
<i>Bacteroidetes</i>	Lower ↓	(27,32-34)	=
Proteobacteria	Higher ↑	(22,26,30,31)	=
<i>Verrucomicrobia</i>	Lower ↓	-26.28	=
<i>Bacteroidales</i>	Higher ↑	(23,25,26)	=
<i>Bifidobacterium</i>	Lower ↓	-332.35	=
<i>Blautia</i>	Higher ↑	-23.28	=
<i>Clostridium</i>	Higher ↑	-232.33	=
<i>Lactobacillus</i>	Higher ↑	(23,33,38)	=
<i>Akkermansia</i>	Lower ↓	-26.229	=
<i>Escherichia coli</i>	Higher ↑	-26.37	=

Table 4: Summary of the principal results found in observational and baseline intervention studies on the composition of gut microbiota in children/adolescents with OW or OB

INTERVENTION STUDIES			
SPECIES	ABUNDANCE	REFERENCE	RESULTS IN ADULT STUDIES
<i>Actinobacteria</i>	Higher ↑	-32.38	No studies
<i>Clostridia</i>	Higher ↑	-30.32	No studies

Table 5: Summary of the principal results found after interventions on the composition of gut microbiota in children/adolescents with OW or OB

OB can disrupt the frequent distribution of microorganisms in the gastrointestinal tract, resulting in an imbalance in the ecological composition of the gut microbiota, decreasing microbiota diversity and increasing the number of species associated with inflammation. The results are consistent with previous findings in adult populations, highlighting the impact of OB on gut microbiota. However, there is a limited amount of research on this topic in children and adolescents (36,43), and studies with larger sample sizes are needed to understand the composition of gut microbiota. This information will be useful for designing dietary interventions to prevent or reverse dysbiosis in individuals with OB.

5. REFERENCES

1. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J.* 2017; 16: 1823-36.
2. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms.* 2019;7(1):14.
3. Frye RE, Lizcano F, Martini S, Indrio F, Francavilla R, Corvaglia L, et al. Epigenetic Matters: The link between early nutrition, microbiome, and long-term health development. *Front Pediatr.* 2017; 5:178.



4. 3º Curso sobre obesidad y síndrome metabólico. An Real Acad Farm 2016; 82 (2).
5. Wilson M. The human microbiota in health and disease: an ecological and community-based approach. 2018. Garland Science.
6. López Goñi I. Microbiota. Los microbios de tu organismo. Guadalmazán. 2018;20-43.
7. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. Nature. 2014; 505(7484):559-63.
8. Bouter KE, van Raalte DH, Groen AK, Nieuwdorp M. Role of the gut microbiome in the pathogenesis of obesity and obesity-related metabolic dysfunction. Gastroenterology. 2017; 152(7):1671-8.
9. Stephens RW, Arhire L, Covasa M. Gut microbiota: from microorganisms to metabolic organ influencing obesity. Obesity. 2018; 26(5):801-9.
10. De Cedrón MG, De Molina AR. Precision nutrition to target lipid metabolism alterations in cancer. Precision Medicine for Investigators, Practitioners and Providers / Faintuch J, Faintuch S, ed. 2020, ISBN 978-0-12-819178-1, pg. 291-299.
11. Wang W, Yan Y, Yu F, Zhang W, Su S. Role of oral and gut microbiota in childhood obesity. Folia Microbiol (Praha).2023; 68:197-206.
12. Shi-Yu C, Cai-Ning Z, Xiao-Yu X, Guo-Yi T, Harold C, Ren-You G, Hua-Bin L, et al. Dietary plants, gut microbiota, and obesity: Effects and mechanisms. Trends Food Sci Technol. 2019; 92: 194-204.
13. Socol CT, Chira A, Martinez-Sanchez MA, Nuñez-Sanchez MA, Maurescu CM, Mierlita D, et al. Leptin signaling in obesity and colorectal cancer. Int J Mol Sci. 2022; 23(9):4713.
14. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. Arch Med Sci. 2017;13(4):851.
15. WHO. Obesity and overweight. [accessed 14 Mar 2023] Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
16. BMI-for-age (5-19 years). Available from: <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/bmi-for-age> [accessed 14 Mar 2023]
17. Obesity. Available from: https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1 [accessed 15 Mar 2023]
18. Europe: one in three children overweight or obese. Available from: <https://unric.org/en/europe-one-in-three-children-overweight-or-obese/> [accessed 15 Mar 2023]
19. Brief report surveillance study on nutrition, physical activity, child development and obesity. Estudio Aladino 2019. Madrid, september 2020. Available from: https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/observatorio/Brief_report_ALA_DINO_2019_NAOS.pdf [accessed 14 Feb 2024].
20. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI) Report on the fourth round of data collection. 2021. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>. [accessed 14 Feb 2024].
21. Noncommunicable diseases: Childhood overweight and obesity. Available from: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/noncommunicable-diseases-childhood-overweight-and-obesity> [accessed 14 Mar 2023]
22. López-Contreras BE, Morán-Ramos S, Villarruel-Vázquez R, Macías-Kauffer L, Villamil-Ramírez H, León-Mimila P, et al. Composition of gut microbiota in obese and normal-weight Mexican school-age children and its association with metabolic traits. Pediatr Obes. 2018;13(6):381-8.
23. Nirmalkar K, Murugesan S, Pizano-Zárate ML, Villalobos-Flores LE, García-González C, Morales-Hernández RM, et al. Gut microbiota and endothelial dysfunction markers in obese mexican children and adolescents. Nutrients. 2018;10(12).
24. Yuan X, Chen R, McCormick KL, Zhang Y, Lin X, Yang X. The role of the gut microbiota on the metabolic status of obese children. Microb Cell Fact. 2021; 20(1):53
25. Ignacio A, Fernandes MR, Rodrigues VAA, Groppo FC, Cardoso AL, Avila-Campos MJ, et al. Correlation between body mass index and faecal microbiota from children. Clin Microbiol Infect. 2016; 22(3):258.e1-258.e8.
26. Alcazar M, Escribano J, Ferré N, Closa-Monasterolo R, Selma-Royo M, Feliu A, et al. Gut microbiota is associated with metabolic health in children with obesity. Clin Nutr. 2022; 41(8):1680-8.
27. Xu P, Li M, Zhang J, Zhang T. Correlation of intestinal microbiota with overweight and obesity in Kazakh school children. BMC Microbiol. 2012;12.
28. Hou YP, He QQ, Ouyang HM, Peng HS, Wang Q, Li J, et al. Human gut microbiota associated with obesity in Chinese children and adolescents. Biomed Res Int. 2017; 2017: 27585989
29. Mbakwa CA, Hermes GDA, Penders J, Savelkoul PHM, Thijs C, Dagnelie PC, et al. Gut microbiota and body weight in school-aged children: The KOALA Birth Cohort Study. Obesity (Silver Spring). 2018; 26(11):1767-76.



30. Quiroga R, Nistal E, Estébanez B, Porrás D, Juárez-Fernández M, Martínez-Flórez S, et al. Exercise training modulates the gut microbiota profile and impairs inflammatory signaling pathways in obese children. *Exp Mol Med*. 2020; 52(7):1048-61.
31. Morán-Ramos S, Siliceo-Bernardi MT, Villalpando-Carrión S, Canizales-Quinteros S, Frigolet ME, Gutiérrez-Aguilar R. Gut microbiota composition after a dietary and physical activity intervention: a pilot study in Mexican children with obesity. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2022;79(5):318-25.
32. Cho KY. Lifestyle modifications result in alterations in the gut microbiota in obese children. *BMC Microbiol*. 2021; 21(1).
33. Barczyńska R, Litwin M, Sliżewska K, Szalecki M, Berdowska A, Bandurska K, et al. Bacterial Microbiota and fatty acids in the faeces of overweight and obese children. *Pol J Microbiol*. 2018;67(3):339-45.
34. Shin S, Cho KY. Altered gut microbiota and shift in bacteroidetes between young obese and normal-weight Korean children: a cross-sectional observational study. *Biomed Res Int*. 2020;2020: 6587136.
35. Liang C, Guo M, Liu T, Zhou X, Gong P, Lyu L, et al. Profiles of gut microbiota in children with obesity from Harbin, China and screening of strains with anti-obesity ability *in vitro* and *in vivo*. *J Appl Microbiol*. 2020; 129(3):728-37.
36. Santacruz A, Marcos A, Wärnberg J, Martí A, Martín-Matillas M, Campoy C, et al. EVASYON Study Group. Obesity (Silver Spring). 2009; 17:1906-15.
37. Jaimes JD, Slavíčkova A, Hurych J, Cinek O, Nichols B, Vodolanova L, et al. Stool metabolome-microbiota evaluation among children and adolescents with obesity, overweight, and normal-weight using ¹H NMR and ¹⁶S rRNA gene profiling. *PLoS One*. 2021; 16(3).
38. Nicolucci AC, Hume MP, Martínez I, Mayengbam S, Walter J, Reimer RA. Prebiotics reduce body fat and alter intestinal microbiota in children who are overweight or with obesity. *Gastroenterology*. 2017; 153(3):711-22.
39. Gomes AC, Hoffmann C, Mota JF. The human gut microbiota: metabolism and perspective in obesity. *Gut Microbes*. 2018; 9(4):308-25.
40. Zhang C, Yin A, Li H, Wang R, Wu G, Shen J, et al. Dietary modulation of gut microbiota contributes to alleviation of both genetic and simple obesity in children. *EBioMedicine* 2015; 2(8):968.
41. Álvarez-Mercado AI, Navarro-Oliveros M, Robles-Sánchez C, Plaza-Díaz J, Sáez-Lara MJ, Muñoz-Quezada S, et al. Microbial population changes and their relationship with human health and disease. *Microorganisms*. 2019; 7(3).
42. Riva A, Borgo F, Lassandro C, Verduci E, Morace G, Borghi E, et al. Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in Firmicutes populations. *Environ Microbiol*. 2017; 19(1):95-105.
43. Nadal I, Santacruz A, Marcos A, Warnberg J, Garagorri JM, Moreno LA, et al. Shifts in clostridia, bacteroides and immunoglobulin-coating fecal bacteria associated with weight loss in obese adolescents. *Int J Obes (Lond)*. 2009; 33:758-67.
44. Rizzatti G, Lopetuso LR, Gibiino G, Binda C, Gasbarrini A. Proteobacteria: a common factor in human diseases. *Biomed Res Int*. 2017; 1-7.
45. Zhang S, Dang Y. Roles of gut microbiota and metabolites in overweight and obesity of children. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13:2173.
46. Frank DN, St. Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(34):13780-5.
47. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006; 444(7122):1027-31.
48. Gérard P. Gut microbiota and obesity. *Cell Mol Life Sci*. 2016; 73(1):147-62.
49. Tabbers MM, de Milliano I, Roseboom MG, Benninga MA. Is *Bifidobacterium breve* effective in the treatment of childhood constipation? Results from a pilot study. *Nutr J*. 2011;10(1):19.
50. Plaza-Díaz J, Ruiz-Ojeda F, Vilchez-Padial L, Gil A. Evidence of the anti-inflammatory effects of probiotics and synbiotics in intestinal chronic diseases. *Nutrients*. 2017; 9(6):555.
51. Geng J, Ni Q, Sun W, Li L, Feng X. The links between gut microbiota and obesity and obesity related diseases. *Biomed Pharmacother*. 2022; 147:112678.
52. Million M, Lagier J-C, Yahav D, Paul M. Gut bacterial microbiota and obesity. *Clin Microbiol Infect*. 2013; 19(4):305-13.
53. Jamar G, Santamarina AB, Dias GC, Masquío DCL, de Rosso VV, Pisani LP. Relationship between fatty acids intake and *Clostridium coccoides* in obese individuals with metabolic syndrome. *Food Res Int*. 2018; 113:86-92.
54. Ju T, Bourrie BCT, Forgie AJ, Pepin DM, Tollenaar S, Sergi CM, et al. The gut commensal *Escherichia coli* aggravates high-fat-Diet-induced obesity and insulin resistance in mice. *Appl Environ Microbiol*. 2023; 89(3).



55. Dreisbach C, Morgan H, Cochran C, Gyamfi A, Henderson WA, Prescott S. Metabolic and microbial changes associated with diet and obesity during pregnancy: what can we learn from animal studies? *Front Cell Infect Microbiol.* 2022; 11:795924.
56. Schultz KM, Klug CS. Characterization of and lipopolysaccharide binding to the *E. coli* LptC protein dimer. *Protein Sci.* 2018; (2):381-9.
57. Hersoug L-G, Møller P, Loft S. Role of microbiota-derived lipopolysaccharide in adipose tissue inflammation, adipocyte size and pyroptosis during obesity. *Nutr Res Rev.* 2018; 31(2):153-63.
58. Turroni F, Ventura M, Buttó LF, Duranti S, O'Toole PW, Motherway MO, et al. Molecular dialogue between the human gut microbiota and the host: a *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* perspective. *Cell Mol Life Sci.* 2014; 71:183-203.

Si desea citar nuestro artículo:
Gut microbiota composition in pediatric populations with obesity: a systematic review

Marti, A., Canas I y Tamez H.

An Real Acad Farm (Internet).

An. Real Acad. Farm. Vol. 90. nº 1 (2024) · pp. 125-135

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2023.90.01.07>



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Juan Vegue Martín (1884-ca. 1949). Del Guijuelo salmantino a la Guinea española**Juan Vegue Martín (1884-ca. 1949). From the Guijuelo's region to Spanish Guinea**Susana Cubero Ramos y Antonio González Bueno¹Universidad Complutense de Madrid. ¹ORCID: 0000-0002-1933-4620

e-mail: agbueno@ucm.es

Recibido el 11 de enero de 2024; aceptado el 1 de febrero de 2024

Disponible en Internet el 31 de marzo de 2024

PALABRAS CLAVEJuan Vegue Martín
(1884-ca. 1949)
Biografía
Farmacia
Siglo xx
España**RESUMEN**

Utilizando como fuente principal la documentación conservada en los Colegios Oficiales de Farmacéuticos de Madrid y Toledo, la Universidad de Santiago de Compostela, la sección de África en el Archivo General de la Administración y la prensa periódica local, en particular la impresa en Salamanca y Santa Isabel (Guinea), reconstruimos la biografía del farmacéutico Juan Vegue Martín, desde su tierra natal en la comarca salmantina de Guijuelo hasta los últimos datos conocidos, en los territorios coloniales de la Guinea Española. Una biografía que puede servir como estudio de caso para otros farmacéuticos rurales, de vida nómada, que vivieron -y sufrieron- los años de la Guerra Civil española.

KEYWORDSJuan Vegue Martín
(1884-ca. 1949)
Biography
Pharmacy
Twentieth century
Spain**ABSTRACT**

Using as main source the documentation kept in the Official Colleges of Pharmacists of Madrid and Toledo, the University of Santiago de Compostela, the section of Africa in the General Archive of the Administration and the local periodical press, particularly the one printed in Salamanca and Santa Isabel (Guinea), we reconstruct the biography of the pharmacist Juan Vegue Martín, from his homeland in the Guijuelo region of Salamanca to the latest known data, in the colonial territories of Spanish Guinea. A biography that can serve as a case study for other rural pharmacists, with a nomadic life, who lived through -and suffered- the years of the Spanish Civil War.

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

ISSN: 1697-4271 E-ISSN: 1697-428X/Derechos Reservados © 2024 Real Academia Nacional de Farmacia.

Este es un artículo de acceso abierto



1. LOS PRIMEROS AÑOS: ENTRE BERROCAL DE SALVATIERRA Y SALAMANCA (1884-1904)

Juan Vegue nació el 29 de noviembre de 1884 en Berrocal de Salvatierra (Salamanca), en el seno de una familia con relativa influencia social en el área de Béjar y Alba de Tormes (1); fueron sus padres el farmacéutico Diego Vegue Moral (1839/1923) (2) y Manuela Martín García (1846/1904) (3).

Cuando contaba apenas dos años, en 1886, la familia se traslada de Berrocal de Salvatierra a Alba de Tormes; en aquella localidad su padre abriría una nueva farmacia; un acto que fue recogido por la prensa local (4). Es posible que el cambio de residencia estuviera motivado por razones emocionales; pocos meses atrás había fallecido uno de sus hijos, Ricardo Vegue Martín; el matrimonio contaba entonces con tres más: Francisco (m. 1919), José (m. 1902) (5) y Juan Vegue.

En 1899 Juan Vegue se traslada a Salamanca para cursar sus estudios de Bachiller; los concluye en 1902 (A-USC, 1550/8; El Adelantado [Salamanca], 22/01/1902; El Lábaro [Salamanca], 22/01/1902) (6); ese mismo verano fallece su abuelo paterno, el farmacéutico José María Vegue Aguado (7); apenas unos días antes había muerto su hermano mayor, recién finalizados sus estudios de la Licenciatura de Medicina; un año después, en el enero de 1903, perdieron la vida su abuelo materno, el abogado José Martín de Merás, y su prima Teresa Martín de Merás (8). Demasiadas tragedias para quien comenzaba sus estudios universitarios.

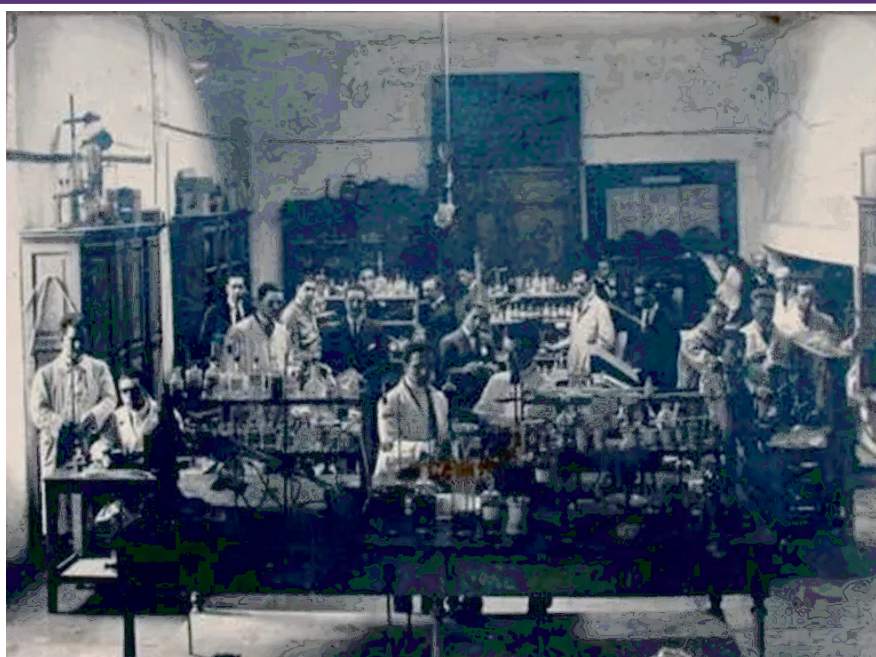


Diego Vegue Moral. Museo de la Farmacia Hispana (UCM)

2. VIDA UNIVERSITARIA: ENTRE SALAMANCA Y SANTIAGO DE COMPOSTELA (1904-1911)

Juan Vegue cursará, en 1904/05, el año preparatorio en la Universidad de Salamanca; la desgracia le seguirá de cerca y, ese mismo año, perderá a su madre (9).

Proseguirá su formación académica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela; durante el curso 1905/06 tendrá un parón académico obligado por el servicio militar: en 1906 queda destinado en la VII Compañía (Valladolid) (Diario



Alumnos en un laboratorio de la Facultad de Farmacia de Santiago de Compostela, ca. 1920. Fotografía de Ksado [Luis Casado Fernández (1888-1972). Colección particular (Madrid)



Oficial del Ministerio de la Guerra, 18/07/1906), es soldado en el Hospital Militar de Valladolid; en condición de tal, solicita participar, en la convocatoria de septiembre, de los exámenes de ‘Mineralogía y Zoología’ y de ‘Técnica Física’; en 1909 se encuentra en Málaga, es sanitario de primera, reservista, y está prestando servicio en el Hospital Militar de la Misericordia; desde allí solicita del Rector de la Universidad Compostelana una prórroga por no haberse podido examinar (A-USC, 1550/8). En algún momento de los primeros meses de 1911 pasó por el domicilio familiar de Alba de Tormes, donde fue vacunado contra la viruela, según certifica un médico de la localidad. Con fecha de 08/06/1911, logrará el grado de Licenciado en Farmacia, otorgado por la Universidad compostelana (A-USC, 1550/8).

3. PRIMEROS AÑOS DE EJERCICIO PROFESIONAL: ENTRE ZORITA DE LA FRONTERA Y ALBA DE TORMES (1912-1931)

En febrero de 1912, apenas finalizados sus estudios universitarios, Juan Vegue contrae matrimonio con Luisa Barés Pallo (10), hija de Francisco Barés de Castro, el otro farmacéutico establecido en Alba de Tormes (11). Las relaciones entre ambos farmacéuticos fueron más allá de cordiales, casi familiares; se apoyaron mutuamente en los problemas surgidos durante el ejercicio profesional (12) e, incluso, acudieron juntos a algún mitin político (13).

Juan Vegue ejercerá en una población próxima a Alba de Tormes, en Zorita de la Frontera; al menos hasta comienzos de 1921 en que pondrá a la venta el establecimiento (14). Un par de años después, en el verano de 1923, fallecerá su padre, circunstancia que le llevará a hacerse cargo de la titularidad de la farmacia familiar en Alba de Tormes (15).

En el mes de abril de 1924, Juan Vegue es nombrado Subdelegado de sanidad sustituto en el partido farmacéutico de Alba de Tormes (16) y, en calidad de tal, participa en los acontecimientos sociales de su entorno, tal la visita del príncipe Alfonso a la localidad en el octubre de 1924 (17). Nos consta su permanencia al frente de la farmacia sita en Alba de Tormes en la primavera de 1928 (18) y aún en el verano de 1929, fecha en la que se le solicita el balance de ventas del año anterior (19).

Durante el otoño de 1931 participó, en Salamanca, en un cursillo sobre analítica dirigido a los Inspectores Farmacéuticos Municipales (20). En estos días aún residía en Alba de Tormes, pero sería por poco tiempo; pronto cambiaría de ubicación.

4. REPÚBLICA Y GUERRA CIVIL (1931-1939): ENTRE LA ESTRELLA (TOLEDO) Y VALDILECHA (MADRID)

Al inicio de la Segunda República Juan Vegue ejerció en La Estrella, una localidad toledana donde permaneció hasta 1934 (21).

En marzo de 1934 (20/03), tras cursar su baja en el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Toledo, solicitó su incorporación al de Madrid; se había establecido en Valdilecha, una población con una localidad cercana, entonces, a los 2.000 habitantes; se le asignó el número de colegiado 1060. Pocos días después, en julio de este 1934 (15/07) se afilió a Previsión Médica Nacional (Archivo del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid [ACOFM], 272/27). Estuvo establecido en la calle Mayor 9 de esta localidad.

Como Inspector Farmacéutico de la localidad realiza los análisis de las aguas destinadas al consumo de la población (22).

Al estallar la Guerra Civil, con fecha 25/08/1936, los responsables del Colegio de Farmacéuticos de Madrid en ese momento remiten a Juan Vegue una documentación comprobatoria de su permanencia al frente de la oficina de farmacia a la que estaba adscrito (23). Él permaneció en Valdilecha.



Solicitud de adscripción de Juan Vegue Martín al Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid, Valdilecha, 20/03/1931. ACOFM, 272/27.



Sello de la farmacia de Valdilecha bajo la propiedad de Juan Vegue. ACOFM, 272/27.



Finalizado el conflicto bélico presentó, ante el Colegio de Farmacéuticos de Madrid, la obligada declaración jurada de su actuación durante la guerra. Juan Vegue indicó en su escrito, fechado el 28/04/1939, que su farmacia no fue controlada ni incautada; a la pregunta de si pertenecía a algún partido u organización sindical del Frente Popular el 18 de julio de 1936, aclara que, aunque disponía de un carné de Juventudes Republicanas, ingresó en el Movimiento Nacional al medio año de constituirse. A la pregunta de si después del 18 de julio ingresó en algún partido o sindicato, contesta que “en la CNT y en Juventudes Republicanas, no desempeñando ningún cargo”. Y cuando le preguntan en qué forma ha contribuido al ‘movimiento liberador de España’, contesta: “Mi palabra, en privado en lo que pude”. Ante la pregunta de si se encontraba en ‘zona roja al producirse el glorioso movimiento nacional’ o si se pudo trasladar a la ‘zona liberada’ y qué medios empleó, contesta que “no pudo” (ACOFM, 272/27). Al comienzo del conflicto, Valdilecha se encontraba en zona republicana.

5. LOS AÑOS DE LA POSTGUERRA: ENTRE SAN VICENTE DE LA BARQUERA (CANTABRIA) Y LA ESTRELLA (TOLEDO)

Su antigua militancia en las Juventudes Republicanas no era buena carta de presentación durante los duros años de la postguerra. Juan Vegue causó baja en el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid en el verano de 1939 (24/08); pasó a ejercer su profesión en Santander (ACOFM, 272/27). Con fecha de 12/11/1939, el Tercio de la Guardia Civil del puesto de Campo Real (Madrid), informará de su actuación política y social durante el conflicto bélico, le calificará como un hombre de derechas, e informa que “actualmente se encuentra en la provincia de Santander, ignorándose el pueblo” (ACOFM, 272/27). Tres días más tarde, el 15/11/1939, el alcalde del Ayuntamiento Nacional de

Valdilecha, Ángel López, informa, a petición del Colegio de Farmacéuticos de Madrid, sobre la actividad política de Juan Vegue:

“Consecuente a su escrito de fecha 19 de octubre pp^{do}., referente a la conducta político-social del farmacéutico de esta localidad don Juan Vegue Martín, durante el periodo rojo, he de manifestar a Vd., que dicho señor es persona adicta al Glorioso Movimiento Nacional con anterioridad al 18 de julio de 1936 y su actuación durante el periodo Marxista fue siempre buena, actuando al lado de todas las personas de orden de esta población, su filiación antes del movimiento, ninguna.

Valdilecha, 15 de noviembre del año de la victoria. El alcalde, Ángel López [firmado].

Señor Presidente de la Sección de Inspectores Farmacéuticos. Santa Clara número cuatro. Madrid” (ACOFM, 272/27).

Para estas fechas, Juan Vegue se había trasladado a Cantabria; en febrero de 1942 se encontraba establecido en San Vicente de la Barquera, donde llevaba residiendo algún tiempo, probablemente desde el otoño de 1939 (24).

Los temores de Juan Vegue para alejarse del área de Madrid no eran infundados: en 1940 tuvo abierta ficha como encausado por el Tribunal Especial para la Represión de la Masonería y el Comunismo en España (25).

Reingresa en el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Toledo en el febrero de 1942 (19/02); vuelve a instalarse en La Estrella; lo hace de manera provisional, su objetivo será viajar a los territorios españoles del Golfo de Guinea, para lo que precisa de un informe impoluto, difícil de obtener en Cantabria (26); el 30/07/1942, en escrito dirigido por el jefe de la Comandancia de la Guardia Civil de la provincia de Toledo al Gobernador General de los Territorios Españoles del Golfo de Guinea, se especifica:

Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Provincia de Toledo Colegiado n.º 245
Cartero n.º

Nombre Juan Vegue Martín
Residencia La Estrella Distrito San Vicente de la Barquera
Nacido en Bercedo Salasiega Provincia de Castellón
el día 27 de Noviembre de 1884 Estado civil casado
Título de Licenciado expedido por la Universidad
de _____ con fecha 29 de septiembre de 1911
Colegiado el día 17 de febrero de 1942 Procede del Colegio de
Donde ejerció anteriormente San Vicente de la Barquera
Empezó a ejercer la profesión el día _____ de _____ en _____
PREVISIÓN. Grupos a que pertenece _____ de la Sección de Invalidez
de la Sección de Vida. Fecha de admisión _____ de _____ de _____
Número de asociado _____
Farmacéutico } Titular.
Libre. }
Si es Titular, deberá rellenar los datos que al dorso se expresan:

Expediente personal de Juan Vegue Martín. Archivo del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Toledo (ACOFTO), 245



“... en el año de 1934, se vió obligado a marchar de la localidad [La Estrella] con su familia a Valdilecha (Madrid) de farmacéutico, por ser perseguido por los elementos de izquierdas, en cuyo punto permaneció hasta la terminación de la guerra, volviendo a los pocos meses a residir a La Estrella, y si bien no se conoce su actuación en la zona roja, en la localidad está considerado como afecto a la Causa Nacional, así como sus familiares” (Archivo General de la Administración [AGA], África, 3490).

No deja de resultar significativo el ‘olvido’, por parte del Jefe de la Comandancia de la Guardia Civil de Toledo de su paso por San Vicente de la Barquera tras el final de la Guerra Civil.

6. EN LA GUINEA ESPAÑOLA (1942-1949)

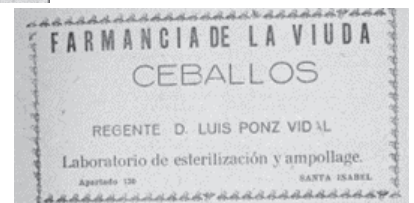
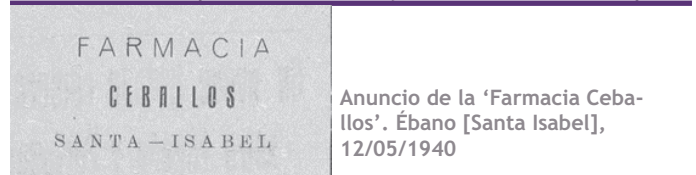
En el verno de 1942, el 07 de junio, Juan Vegue, de nacionalidad española, casado, con 59 años y farmacéutico de profesión llega a Santa Isabel, en la Guinea Española. Viaja solo, sin mujer ni hijos. Ha sido contratado como regente en la farmacia de la viuda de Ceballos (AGA, África, 3490), una de las dos farmacias privadas establecidas en la capital guineana (27).

Un par de años después, en noviembre de 1944 (14/11), regresará a Cádiz, a bordo de la motonave *Dómine*, con un periodo de ‘licencia’. Su destino en la metrópoli será la ciudad de Cádiz. Allí solicitará justificación de sus servicios como farmacéutico militar; había servido en el Cuerpo Militar de Sanidad, con el grado de Sanitario de Primera, con conocimientos prácticos en Farmacia; su domicilio en la capital gaditana será san Francisco 8 (28). Regresará a Santa Isabel a los pocos días de pasadas las fiestas navideñas (tabla 1).

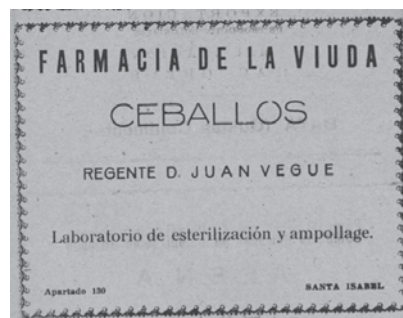
Volverá a la Península en el verano de 1946, en unos viajes que parecen repetirse con periodicidad anual. Tras unas vacaciones en Salamanca, el 03/08/1946 solicita permiso para regresar a Santa Isabel;

“Que estando en esta de vacaciones reglamentarias y deseando regresar a Santa Isabel (Fernando Poo) otra vez a regentar la farmacia de Ceballos, solicita su autorización para poder embarcar en el barco poeta Arolas...” (AGA, África, 3490).

En efecto, en septiembre de 1946 Juan Vegue aparece en una relación de viajeros de la embarcación *Poeta Arolas*, que realiza el trayecto entre la metrópoli



Anuncio de la Farmacia Ceballos La Guinea Española [Santa Isabel], 25/07/1943



Anuncio de la Farmacia Ceballos La Guinea Española [Santa Isabel], 10/05/1946



Expediente personal de Juan Vegue Martín, ciudadano en la Guinea Española. AGA, África, 3490



Fecha	Origen	Destino	Barco	Referencia
1942. 14/05	Cádiz	Santa Isabel	<i>Dómine</i>	AGA, África, 3490 (30)
1944. 14/11	Santa Isabel	Cádiz	<i>Dómine</i>	La Guinea Española, 40(1185): 352. [25/11/1944]
1945. 14/01	Cádiz	Santa Isabel	<i>Dómine</i>	La Guinea Española, 41(1190): 50. [10/02/1945]
1946. [07]	Santa Isabel	[España]	---	---
1946. 06/09	Cádiz	Santa Isabel	<i>Poeta Arolas</i>	AGA, África, 3490 (31)
				La Guinea Española, 42(1229): 360. [25/09/1946]
1949. 06/02	Santa Isabel	Cádiz	<i>Isla de Tenerife</i>	AGA, África, 3490
				La Guinea Española, 46(1287): 80. [25/02/1949]

Tabla 1. Desplazamientos de Juan Vegue entre la Guinea Española y la metrópoli

y Santa Isabel (tabla 1), pero no tenemos seguridad que permaneciera como regente de la farmacia de la viuda de Ceballos; en la publicidad de este establecimiento publicada en las páginas de La Guinea Española correspondientes al 10 de mayo de 1946, figura como regente Luis Ponz Vidal (29).

Las últimas noticias de que disponemos de Juan Vegue datan del 06 de febrero de 1949, ese día embarca en el *Isla de Tenerife* con destino a Cádiz (tabla 1). Su rastro se nos pierde, aún joven, a la edad de 65 años.

7. REFERENCIAS

1. Población a la que debió acudir en la mocedad y de la que debió guardar un buen recuerdo; nos consta que acudió al acto de despedida de un maestro de Berrocal de Salvatierra, en los comienzos de 1923: "LAMENTABLE AUSENCIA. El 17 de los corrientes, a las ocho de la noche, se verificó, en la escuela de niños de este pueblo, un acto solemne de despedida al señor maestro, D. Luis Campo Redondo, quien, por tener que ausentarse de este pueblo a causa de marcharse a cumplir con sus deberes militares, nos obsequió con una conferencia pedagógica, haciendo resaltar su actuación y su labor durante el corto lapso de tiempo que ha estado en nuestra compañía. Presidió el acto el alcalde accidental, D. Benito Sánchez, y asistió el Ayuntamiento en pleno y el señor farmacéutico, D. Juan Vegue. El señor Campo Redondo, profundamente emocionado, se despidió de todos los vecinos allí congregados, quienes le tribularon muchos aplausos. Finalmente, en nombre del pueblo, el culto secretario,
2. D. Constantino Carrasco, dirigió una sencilla pero elocuente alocución al señor maestro, instándole para que, a su regreso del servicio militar, volviera con los mismos alientos y con el mismo entusiasmo a trabajar en la escuela que hasta el presente ha venido regentando con tanto acierto. Recibió muchos aplausos. En medio del mayor entusiasmo terminó el acto, saliendo el auditorio completamente satisfecho, a la par que exteriorizando sus deseos de ver pronto por aquí a tan digno compañero" (El Adelantado [Salamanca], 20/01/1923).
3. El abuelo paterno de Juan Vegué, José María Vegue Aguado (1814-1902), también ejerció como farmacéutico; estuvo establecido en Béjar (Salamanca), donde fue alcalde. Mariano Esteban de la Vega le incluye entre los 'liberales de orden', miembro del partido constitucional de Sagasta, a cuya sombra ejerció como diputado provincial durante el Sexenio (Esteban de Vega M. Política y sociedad en Béjar durante el siglo XIX. In: Hernández Díaz J.M., Avilés Amat A. Coord. Historia de Béjar 2 [Salamanca]: Centro de Estudios Bejaranos. Diputación de Salamanca, Departamento de Cultura 2013; pp. 187-211).
4. Uno de sus familiares políticos, Juan Bautista Bonnail, ha tenido la amabilidad de facilitarnos el árbol genealógico de este farmacéutico. La partida de Bautismo de Juan Vegue Martín forma parte de su expediente personal, conservado en la Universidad de Santiago de Compostela (Archivo Histórico Universitario, Universidade de Santiago de Compostela [A-USC], 1550/8).



4. “La inauguración del local a la que se ha trasladado en Alba de Tormes la farmacia de nuestro estimado amigo Don Diego Vegue, se celebró en la noche del sábado con extraordinaria animación, siendo objeto de todas las conversaciones de la villa el buen gusto y fausto desplegado al efecto por el anfitrión. Entre la concurrencia de lo más distinguido de la villa y que llenaba todas las habitaciones de la casa, se hallaban los Señores Clavijo y Zúñiga, el Juez de primera instancia Sr. Nevé, los Señores Perniles (D.I. y D.M.), Bordona, Barés [farmacéutico], Pérez Ávila, Pollo, Pascua, Alonso Montero, Coca, Vergio, Villapecín, Elena, Merás, Acevedo, Escudero, González, Martín, Merás (D.T.), Parrondo, Gómez, Hernández (D.B.), González (D.E.), Mosquete, Salgado, etc., etc, todos los cuales fueron espléndidamente obsequiados por el Sr. Vegue con chocolate, profusa variedad de dulces y pastas, jamón en dulce, vinos de Burdeos y Champagne, licores y cigarros. La animación fue grande y hubiera sido mayor la alegría si el dolor que por desgracias de familia afligía al Sr. Vegue no hubiera puesto prudente límite a la alegría de los invitados, todos los cuales, lo mismo que nosotros que sentimos no poder asistir, deseamos a Sr. Vegue largos años de prosperidad. La alegre velada terminó a la hora a la que ordinariamente suelen terminar las clásicas tertulias de la botica en la villa ducal; a las once de la noche” (El Progreso [Salamanca], 29/07/1886).
5. Ambos hermanos, Francisco y José, fallecerían en Alba de Tormes (Salamanca); José Vegue, que ejercía como médico, murió el 24/04/1902 (Juan B. Bonnail, correo electrónico 02/09/2020). La noticia quedó recogida en la prensa local: “El jueves 24 [04/1902] se durmió a esta vida de miserias y trabajos para despertar entre los ángeles, el joven licenciado en Medicina y Cirugía querido amigo nuestro, don José Vegue Martín...” (El Lábaro [Salamanca], 01/05/1902).
6. “Aprovechando la concesión de exámenes extraordinarios en el mes de Enero, para el grado de Bachiller, han practicado los correspondientes ejercicios y obtenido la aprobación los siguientes alumnos del Instituto de esta capital: [...] Juan Vegue Martín” (El Lábaro [Salamanca], 22/01/1902).
7. “A los 79 años de edad falleció en Béjar, el 18 del corriente [07/1902], el ilustrado farmacéutico José María Vegue, gran patricio y consecuente liberal. Su muerte ha sido muy sentida en su localidad, en donde ejerció su profesión 45 años, habiendo desempeñado los cargos de subdelegado de farmacia, diputado provincial, y alcalde primero” (El Adelantado [Salamanca], 20/07/1902).
8. “La presente crónica tendrá que ser necesariamente triste. Ayer fallecieron en ésta dos personas de viso y ambas pertenecientes a una misma familia: Don José Martín de Merás, y Doña Teresa Martín de Merás, esposa de nuestro particular amigo, el abogado Don Manuel Campos. La muerte del Sr. Merás, anciano de 83 años, aquejado de hace tiempo de una dolencia crónica, no ha sorprendido a nadie, aunque haya sido sentida por todos; en cambio, lo rápido e inesperado del fallecimiento de la señora de Campos, que apenas contaba 22, ha aumentado la impresión que de todos modos hubiera causado tal desgracia. Hallándose en su propio domicilio, dicha señora sintiose repentinamente enferma y falleció a los pocos instantes, sin que la ciencia médica pudiera prodigarle sus auxilios. Por su extremada belleza, por su juventud y sus altas prendas, la finada gozaba de universales simpatías, y su muerte ha sido hondamente sentida en esta villa. El entierro del abuelo y la nieta se ha verificado hoy, concurriendo a ambos la mayor parte del vecindario. A la numerosa familia de Merás, y a nuestro atribulado amigo el Sr. Campos, enviamos desde este lugar la expresión de nuestro sentimiento por la doble desgracia que les aflige” (El Adelantado [Salamanca], 19/01/1903).
9. “UN FALLECIMIENTO. El telégrafo nos comunicó ayer el fallecimiento de la señora doña Manuela Martín de Merás, esposa de nuestro querido amigo, el señor Vegue, de Alba de Tormes. Mujer sencilla y modesta, esposa ejemplar y madre amatísima de sus hijos, era la finada una de esas heroínas del hogar, desconocidas e ignoradas, de cuyos méritos nadie habla y cuyas virtudes no tienen en el mundo otra recompensa que la del amor de los suyos. Mujeres hay de estas para quienes la vida, o por favor de la fortuna o por gracia del cielo, llega a ser un idilio, pero para esta, cuya muerte lamentamos hoy, no había sido sino un largo calvario, en que había apurado todo género de amarguras. Uno por uno, había ido viendo morir a la mayor parte de sus hijos, en esa edad en la que la pérdida de estos es más dolorosa y terrible. Tantas y tan hondas penas habían destruido su naturaleza y minado su existencia, hasta el punto de que más bien que sus males físicos, puede decirse que los dolores del alma son la única causa de su muerte. Sopórtela con resignación nuestro buen amigo el señor Vegue, y una al suyo nuestro más profundo sentimiento” (El Castellano [Salamanca], 16/11/1904).
10. “El jueves último contrajeron matrimonio en la iglesia de San Juan, de Alba de Tormes, la señorita Luisa Barés, hija del farmacéutico don Francisco Barés, con el joven, también farmacéutico, don Juan Vegue. Envío al joven matrimonio la más cordial enhorabuena” (El Adelantado [Salamanca], 07/02/1912). Luisa Barés formaba parte de la elite local de Alba de Tormes (El Castellano [Salamanca], 11/03/1905; El Adelanto [Salamanca], 24/10/1910). Enfermó en el verano de 1916 (El Salmantino [Salamanca], 09/08/1916).
11. Formado como farmacéutico en la Universidad de Madrid, en 1869 se estableció en Tala, partido de Alba de Tormes, donde ejerció durante siete años; en 1876 se trasladó a la farmacia familiar de Alba de Tormes, donde ejerció hasta su fallecimiento; en esta población salmantina desempeñó, entre otros, el cargo de suplente del Juzgado Municipal, primer Teniente alcalde del Ayuntamiento, Alcalde accidental y Subdelegado de Farmacia del partido (Pérez Mínguez y Mínguez M. Enciclopedia farmacéutica: diccionario general de farmacia teórico-práctico. Barcelona: Jaime Seix 1888/1889, 3 [Apéndice biográfico], p. [58]).
12. “En la sesión celebrada hoy por el concejo, ha ocurrido un nuevo y lamentable incidente que viene a poner de



- relieve la falta de tacto y de ligereza que caracterizan a nuestra primera autoridad popular. En plena sesión, el alcalde señor Laporta, dió cuenta de las quejas que uno de estos vecinos pobres le había dado contra uno de los farmacéuticos de la localidad encargado del suministro de las medicinas a las familias desvalidas y que, según él, se había negado al despacho de una receta. El concejal Señor Vegue salió, como era natural, a la defensa del compañero farmacéutico, a quien se le inculpaba sin fundamento y sin haberse hecho previamente las informaciones necesarias; realizadas estas en el acto, vino a comprobarse que la queja era infundadísima, pues la negativa del farmacéutico a quien se le aludía, ya estaba plenamente justificada, toda vez que el nombre del vecino querellante no figuraba en las correspondientes listas de inscripción. Aludido el Señor Vegue por el agravio que se le había tratado de inferir a su compañero de profesión, parece que censuró con palabras más o menos vivas la conducta del alcalde, quien airadamente se revolvió contra el aludido concejal, levantando acto seguido la sesión y promoviendo un ruidoso altercado que no acabó a golpes gracias a la oportuna intervención de las personas que presenciaban el escándalo. El incidente ha sido hoy la comidilla de todas las tertulias” (El Adelantado [Salamanca], 03/03/1903).
13. “Ayer [31/02/1903] realizó su anunciada visita a esta villa el candidato republicano señor García Romo [...] A las once de la mañana llegaron a Alba los visitantes, siendo recibidos a la entrada por una lucida representación de los elementos liberales y republicanos de la villa. Acto seguido, y en la imposibilidad de visitar a todos y cada uno de los electores, como era el propósito de los excursionistas, éstos, en unión de los señores don Tomás Hernández y don Diego Vegue, visitaron en sus domicilios a los más de ellos, siendo en todas partes acogidos tan favorablemente, que apenas hubo persona alguna entre las visitadas que no ofreciera con más o menos entusiasmo su voto y su influencia al candidato, en torno al cual se agrupan todas las fuerzas liberales. A las dos de la tarde y en la fonda de Santa Teresa, se celebró el banquete que estaba preparado en obsequio del señor García Romo y sus acompañantes, al que asistieron unos quince o veinte comensales, entre los que figuraban abogados, médicos, farmacéuticos, propietarios e industriales, personas todas de reconocido prestigio dentro y fuera de la localidad: de ellas recordamos a los señores Vegue, Barés [...] Durante la comida reinó la más viva animación; pero por unánime acuerdo se suprimieron los brindis, con objeto de realizar las visitas que aún no habían podido hacerse” (El Adelantado [Salamanca], 01/04/1903).
14. “Farmacia. Se vende la única esta surtida. Se dará económica y en buenas condiciones para el comprador. Para tratar, dirigirse a don Juan Vegue, Zorita de la Frontera” (El Adelantado [Salamanca], 07/01/1921).
15. “En Alba de Tormes, donde hacía muchos años residía, ha fallecido, después de recibir los santos sacramentos, el ilustrado farmacéutico, don Diego Vegue Moral. Reciban su hijo don Juan, hija política, hermana doña María Vegue, hermanos políticos don Francisco Zúñiga, don Máximo, doña Melania y doña Teresa y demás familia la expresión de nuestro sentimiento y pedimos a nuestros lectores una oración por el eterno descanso de su alma” (La Victoria [Salamanca], 21/07/1923).
16. “Junta de Sanidad. Nombramientos [...] Se aprobó el acta anterior, adoptándose los siguientes acuerdos. Nombramiento de subdelegados de sanidad sustitutos, en virtud de la real orden de 8 de enero de 1924 [...] Farmacia de Alba de Tormes, Don Juan Vegue Martín...” (El Adelantado [Salamanca], 24/04/1924).
17. “FIN DE LAS FIESTAS. Salamanca se despide del Príncipe. Ayer mañana [03/10/1924], poco antes de las nueve, y siguiendo el programa oficial, salió su alteza para Alba de Tormes, con objeto de visitar la Basílica de Santa Teresa. Desde bastante tiempo antes de la indicada hora, los alrededores del palacio de Monterrey y las calles a él adyacentes, estaban invadidas por enorme muchedumbre, deseosas de tributar una entusiasta despedida a nuestro augusto huésped y demostrarle las grandes simpatías y adhesiones que se había creado en la ciudad durante su breve estancia. Fuerzas del Regimiento de la Victoria con bandera y música, estaban situadas en la Plazuela de Monterrey para tributar honores al heredero del trono. Al aparecer este en la puerta de palacio, una enorme ovación estalló acompañada de vivas al príncipe, a los reyes y a España [...]. Fueron presentados al príncipe [...] el subdelegado sustituto de farmacia, señor Vegue Martín...” (La Voz de Castilla [Salamanca], 04/10/1924).
18. “En Alba de Tormes [...] El banquete en honor del señor Alamillo. [...] A la una de la tarde del domingo [29/01/1928] se celebró el banquete en honor del que fue digno Juez de esta Partido y eminente fiscal de la Audiencia de Salamanca, don Ildefonso Alamillo Salgado, que por varios amigos de los muchos que cuenta en esta villa [Alba de Tormes], se había proyectado [...] En referido banquete fue ocupado el asiento [...] don Juan Vegue...” ((El Adelantado [Salamanca], 02/02/1928). “Coche familiar. Se vende un coche familiar en buen estado. Informes, don Juan Vegue, farmacia, Alba de Tormes” (El Adelantado [Salamanca], 13/05/1928). En el octubre de 1928 visitó al Gobernador Civil de Salamanca (La Voz [Salamanca], 13/10/1928).
19. “Se conmina a comerciantes e industriales que no hayan presentado las declaraciones juradas del volumen de ventas y operaciones hechas en el ejercicio de 1928, a que efectúen en un plazo de tiempo, y, en caso contrario, incurrirán en la multa de 50 pesetas. [...] Alba de Tormes. Juan Vegue, farmacia...” (El Adelantado [Salamanca], 02/08/1929).
20. “Los alumnos obsequiaron con un ágape, en el Hotel del Comercio, a los tres profesores que impartieron el cursillo, junto con los examinadores del mismo. A los postres, José Galván Fuentes, ex diputado provincial, y Natividad López, pronunciaron sendos discursos, de los que dio cuenta la prensa local” (El Adelantado [Salamanca], 08/11/1931).
21. Expediente personal de Juan Vegue Martín (Archivo del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid, 272/27).
22. [Colegio de Farmacéuticos de Madrid]. Análisis de las aguas destinadas al consumo en los pueblos de la



- provincia de Madrid [Colegio Oficial de Farmacéuticos de la provincia de Madrid, Sección de Inspectores Farmacéuticos Municipales (Titulares)]. Madrid: Tipografía Yagües, 1935 (cf. p. 29).
23. “Recibida su carta le enviamos adjunto la ‘ficha’ para que se sirva de rellenarla y devolverla a este Colegio. Queda a su libre albedrío y en consecuencia a sus convicciones, la confesión de su ideología política que nadie está autorizado a significarle a una orientación determinada, ni señalarle un camino a seguir el ajeno consejo en el caso presente es nulo y no debe admitirlo la conciencia del que lo pide, por lo mismo que procedería de otra conciencia que debe abstenerse de darlo” (Expediente personal de Juan Vegue Martín. ACOFM, 272/27).
 24. “Agencia Ejecutiva de San Vicente de la Barquera. Año de 1942. En expediente ejecutivo que instruyo contra don Juan Vegue Martín, por el concepto y débito expresados, se ha dictado por el señor tesorero de hacienda de esta provincia, con fecha 2 de enero, la siguiente providencia, en uso de la facultad que me confiere el artículo 133 del vigente estatuto de recaudación, declaro incurso en el recargo de apremio al deudor comprendido en la presente certificación, el cual consta de un solo grado, consistente en un 10 por 100, durante el plazo de diez días, previo requerimiento que hará el ejecutor; transcurrido este plazo, será exigible, en todo caso, el 20 por 100, conforme a lo prevenido en los artículos 131 y 134 del citado estatuto. Hágase el cargo con factura duplicada al recaudador de San Vicente. Débito: principal, 324 pesetas: 10 por 100, 32,40 pesetas. Reintegro 4,50 pesetas. Total 360,90 pesetas. Cúmplase lo que ordena la transcrita providencia, requiriendo al deudor para que efectúe el pago en el plazo concedido, y advirtiéndole que, si no lo efectúa, el recargo se elevará al 20 por 100, con apercibimiento de proceder sin demora al embargo y venta de sus bienes, en la forma que dispone el artículo 134 del referido estatuto. San Vicente, 20 de enero de 1943. El agente ejecutivo, Crisóforo Abril” (Boletín Oficial de la Provincia de Santander, 03/02/1943).
 25. Centro Documental de la Memoria Histórica [Salamanca], TERMC, 77/27310. Sólo conocemos la ficha de encausado.
 26. Las condiciones para residir en Guinea quedan concretadas en la revista La Guinea Española (25/05/1943): “Por Ordenanza del Gobierno de la Colonia de 28 de diciembre último [1942] se reglamentan las condiciones necesarias que han de reunir cuantos deseen obtener autorización para ir a la Guinea española o permanecer en ella. / Esencialmente afectan a la moralidad, antecedentes políticos y garantía de solvencia de los afectados. Quien no acredite ser funcionario del Estado, agricultor o comerciante solvente en la Colonia o poseer un contrato de trabajo ha de depositar 10.000 Ptas. al obtener el pasaje; a los viajeros de comercio les basta depositar el importe de la vuelta y permanecer en Guinea solo seis meses. Cada familiar de aquellos ha de depositar 1.000 Ptas. / Se establecen severas sanciones para quien falsifique o simule contratos de trabajo, fomente la prostitución indígena, recluta clandestina de braceros, la vagancia, la realización de actos de desprestigio de España y sus instituciones, etc. La comisión de una falta muy grave lleva consigo la expulsión de la Colonia”.
 27. La otra farmacia era propiedad de Alfredo Amilibia, ambas seguían siendo las únicas existentes en 1951 (Llompарт Aulet M., Spencer-Cooke. C. Territorios españoles del Golfo de Guinea. Santa Isabel: Imprenta Colonial, 1951 (p. 43). En los servicios sanitarios públicos de Santa Isabel trabajaban cinco licenciados en Farmacia (Op. cit., p. 17). En la primavera de 1940 el establecimiento se anunciaba aún como Farmacia Ceballos (Ébano, 12/05/1940).
 28. En el número 10 de la calle gaditana de San Francisco se encuentra, en la actualidad, la farmacia de Felipe Mozo Alonso, en funcionamiento cuando Juan Vegue visitó la ciudad.
 29. Luis Ponz Vidal nació en 19/03/1890; de acuerdo con el Escalafón del Cuerpo de Farmacéuticos Municipales (BOE, 14/05/1958) ejercía como tal en la provincia de Huesca; en 1918 había desempeñado el puesto de secretario del Colegio de Farmacéuticos de Huesca (Butlletí del Col·legi oficial de Farmaceutics de la Provincia de Lleida, 2(13), 110. [01/08/1918]). El permiso concedido por la Dirección General de Colonias, con fecha de 10/08/1946, para permitir su embarque, en Cádiz, en la Compañía Transmediterránea, se limita a consignar “Juan Vegue Martín, Farmacéutico en la Colonia” (AGA, África, 3490).
 30. En la misma documentación (AGA, África, 3490) constan dos fechas como su primer arribo a los territorios de la Guinea: 14/05/1942 y 07/06/1942; entendemos que se refieren, respectivamente, a las de embarque en Cádiz y desembarque en Santa Isabel.
 31. El barco salió del puerto de Cádiz el 06/09/1946 (AGA, África, 3490); llegó a Santa Isabel el 16/09 (La Guinea Española, 42(1229): 360. [25/09/1946]). Su solicitud de embarque, firmada en Cádiz, lleva fecha de 03/08/1946; presentó pasaporte (2700/44) de 04/11 1944, renovado en noviembre de 1946, y certificado de buena conducta (AGA, África, 3490).

Si desea citar nuestro artículo:

Juan Vegue Martín (1884-ca. 1949).

Del Guijuelo salmantino a la Guinea española

Susana Cubero Ramos y Antonio González Bueno

An Real Acad Farm (Internet).

An. Real Acad. Farm. Vol. 90. nº 1 (2024) · pp. 139-147

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2023.90.01.08>

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Fármacos de nueva aprobación Newly approved drugs

Medicamentos novedosos autorizados recientemente por EMA y FDA (1º trimestre de 2024)

Novel drugs recently authorized by EMA and FDA (Q1, 2024)

Santiago Cuéllar Rodríguez

Académico correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia

e-mail: santiago.cuellar.rodriguez@gmail.com / ORCID: 0000-0002-8099-9226

Recibido el 29 de marzo de 2024; aceptado el 1 de abril de 2024

Disponible en Internet el 31 de marzo de 2024

(A) TRACTO ALIMENTARIO Y METABOLISMO: Esteatosis hepática no alcohólica: Resmetirom (Rezdiffra®; FDA). (C) SISTEMA CARDIOVASCULAR: Hipertensión arterial: Aprocitentan (Tryvio®; FDA). Hipertensión arterial pulmonar: Sotatercept (Winrevair®; FDA). (D) DERMATOLOGÍA: Molusco contagioso: Berdazimero (Zelsuvmi®; FDA). (J) ANTIINFECCIOSOS SISTÉMICOS: Infección urinaria complicada: Cefepima/Enmetazobactam (Exblifep®; EMA/FDA). COVID-19: Pemivibart (Pegarda®; FDA). (L) AGENTES ANTINEOPLÁSICOS E INMUNOMODULADORES: Carcinoma urotelial: Erdafitinib (Barlversa®; FDA). Melanoma: Lfileucel (Amtagvi®; FDA). (M) SISTEMA MÚSCULO-ESQUELÉTICO: Distrofia muscular de Duchenne: Givinostat (Duvyzat®; FDA).



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

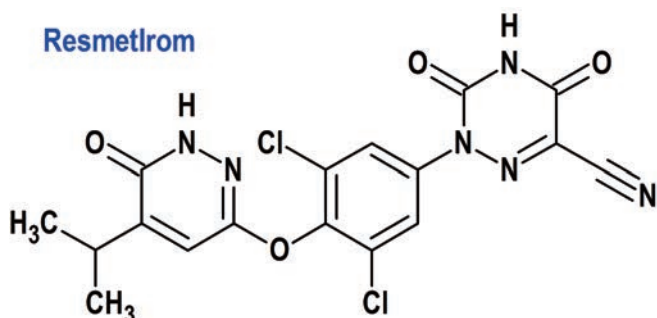
ISSN: 1697-4271 E-ISSN: 1697-428X/Derechos Reservados © 2024 Real Academia Nacional de Farmacia.

Este es un artículo de acceso abierto



(A) TRACTO ALIMENTARIO Y METABOLISMO

Resmetirom (Rezdiffra®) Madrigal (FDA, USA)



Indicación: Tratamiento, junto con dieta y ejercicio, de adultos con esteatohepatitis no alcohólica no cirrótica (NASH) con fibrosis hepática de moderada a avanzada (consistente con los estadios de fibrosis F2 a F3).

Tipo: Medicamento sintético estándar, constituido por 2-[3,5-dicloro-4-((6-oxo-5-(propan-2-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi)fenil]-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazina-6-carbonitrilo. Autorizado en Estados Unidos (FDA) el 14-3-2024 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: Agonista parcial del receptor beta de la hormona tiroidea (THR- β). Resmetirom produce un 89% de la respuesta máxima en comparación con la triyodotironina (T3) en un ensayo funcional *in vitro* para la activación de THR- β . El mismo ensayo funcional para el agonismo del receptor alfa de la hormona tiroidea (THR- α) mostró una eficacia del 49% para el resmetirom en relación con T3. THR- β es la forma principal de THR en el hígado, y la estimulación de THR- β en el hígado reduce los triglicéridos intrahepáticos, mientras que las acciones de la hormona tiroidea fuera del hígado, incluso en el corazón y hueso, están mediados en gran medida a través de THR- α .

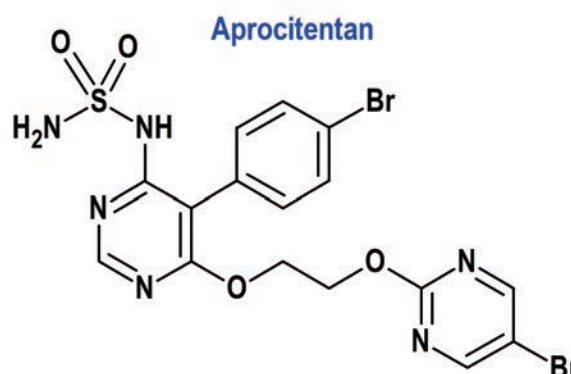
Eficacia clínica: Un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 54 meses de duración. En el ensayo, 888 sujetos fueron asignados aleatoriamente para recibir uno de los siguientes: placebo (294), 80 mg de resmetirom (298) o 100 mg (296) una vez al día, además de la atención estándar para NASH, que incluye asesoramiento sobre una dieta saludable y ejercicio. El criterio de valoración midió el grado de inflamación y cicatrización del hígado. A los 12 meses, las biopsias de hígado mostraron que una mayor proporción de sujetos que fueron tratados con resmetirom lograron una resolución de NASH o una mejora en la cicatrización del hígado en comparación con aquellos que recibieron el placebo. Un total del 26-27 % de los que recibieron 80 mg de resmetirom y el 24-36 % de los que recibieron 100 mg experimentaron una resolución de la esteatosis y ningún empeoramiento de las cicatrices hepáticas, en comparación con el 9-13 % de los que recibieron

recibieron placebo (la variedad de respuestas refleja las lecturas de diferentes patólogos).

Eventos adversos: Los más comunes (>10%) son diarrea (23-33%) y náuseas (15-18%).

(C) SISTEMA CARDIOVASCULAR

Aprocitentan (Tryvio®) Idorsia (FDA, USA)



Indicación: Tratamiento de la hipertensión en combinación con otros fármacos antihipertensivos, para reducir la presión arterial en pacientes adultos que no están adecuadamente controlados con otros fármacos.

Tipo: Medicamento sintético estándar constituido por N-[5-(4-bromofenil)-6-[2-[(5-bromo-2-pirimidinil)oxi]etoxi]-4-pirimidinil]-sulfamida. Autorizado en Estados Unidos (FDA) el 19-3-2024; no autorizado aún en la Unión Europea(EMA).

Mecanismo: Antagonista de los receptores de endotelina-1 (ET-1), inhibiendo la unión de ésta a los receptores ETA y ETB. ET-1, a través de sus receptores (ETA y ETB), media una variedad de efectos nocivos como vasoconstricción, fibrosis, proliferación celular e inflamación. En la hipertensión, la ET-1 puede causar disfunción endotelial, hipertrofia y remodelación vascular, activación simpática y aumento de la síntesis de aldosterona.

Eficacia clínica: Estudio multicéntrico de fase 3 de tres partes en adultos con presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg tratados con al menos tres medicamentos antihipertensivos. Después del período de preinclusión con placebo de 4 semanas, 730 pacientes fueron aleatorizados por igual para recibir 12,5 mg, 25 mg de aprocitentan o placebo una vez al día durante el período inicial de tratamiento doble ciego (DB) de 4 semanas (parte 1). Al final de las 4 semanas, todos los pacientes ingresaron al período de tratamiento simple ciego (parte 2), donde recibieron 25 mg de aprocitentan una vez al día durante 32 semanas. Al final de las 32 semanas, los pacientes fueron reasignados al azar para recibir 25 mg de aprocitentan o placebo, una vez al día, durante un período de retirada de DB de 12 semanas (parte 3). El criterio de valoración principal de eficacia fue el cambio en la PAS sentado (SiSBP) desde el inicio hasta la semana 4 durante la parte 1: -15,4 vs -11,6 mmHg



en la presión sistólica y -10,4 vs. -6,4 en la diastólica. La persistencia del efecto antihipertensivo se demostró en la parte 3 del ensayo, en la que los pacientes que tomaban aprocitentan fueron realeatorizados para recibir placebo o 25 mg de aprocitentan después de un período durante el cual todos los pacientes fueron tratados con 25 mg. En los pacientes realeatorizados a placebo, la presión arterial sistólica media aumentó, mientras que en los pacientes realeatorizados a 25 mg de aprocitentan el efecto antihipertensivo se mantuvo y fue estadísticamente superior al placebo en la semana 40.

Eventos adversos: Los más comunes son edema/retención de líquidos (9%) y anemia (4%).

Sotatercept (Winrevair®) Merck Sharp Dohme (FDA, USA)

Indicación: Tratamiento de adultos con hipertensión arterial pulmonar (HAP, Grupo 1 de la Organización Mundial de la Salud, OMS) para aumentar la capacidad de ejercicio, mejorar la clase funcional (FC) de la OMS y reducir el riesgo de eventos de empeoramiento clínico.

Tipo: Medicamento biológico constituido por una proteína de fusión recombinante homodimérica que consta del dominio extracelular del receptor humano de activina tipo IIA (ActRIIA) unido al dominio Fc de IgG1 humana. Autorizado en Estados Unidos (FDA) el 26-3-2024 como medicamento huérfano (Orphan drug) y designado como terapia innovadora (Breakthrough Therapy); no autorizado aún en la Unión Europea (EMA).

Mecanismo: Es un inhibidor de la señalización de la activina que se une a la activina A y otros ligandos de la superfamilia del TGF- β . Como resultado, sotatercept mejora el equilibrio entre la señalización proliferativa (mediada por ActRIIA/Smad2/3) y antiproliferativa (mediada por BMPRII/Smad1/5/8) para modular la proliferación vascular. En modelos animales redujo la inflamación e inhibió la proliferación de células endoteliales y del músculo liso en la vasculatura enferma. Estos cambios celulares se asocian con paredes vasculares más delgadas, reversión parcial de la remodelación del ventrículo derecho y mejora de la hemodinámica.

Eficacia clínica: Ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico y de grupos paralelos en el que 323 pacientes con HAP (Grupo 1 FC II o III de la OMS) que fueron aleatorizados 1:1 para recibir sotatercept o placebo, administrados por vía subcutánea una vez cada 3 semanas. El criterio de valoración principal de eficacia fue el cambio desde el valor inicial en la semana 24 en la distancia de caminata de 6 minutos (6 MWD). En el grupo sotatercept, la mediana de aumento ajustada con placebo en 6 MWD fue de 41 metros, produciendo una

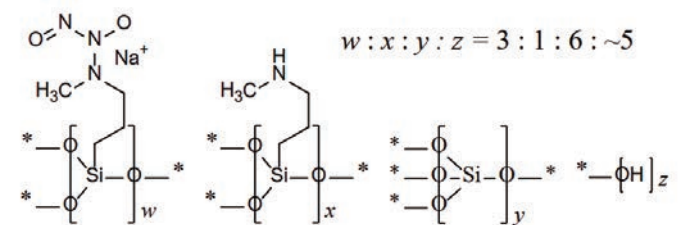
mejora con respecto al valor inicial de al menos 1 FC de la OMS en la semana 24. El tratamiento con sotatercept resultó en una reducción del 84 % en la aparición de muerte por cualquier causa o eventos de empeoramiento clínico de la HAP en comparación con el placebo, hasta que el último paciente completó la visita de la semana 24 (datos hasta el límite de datos; duración media de la exposición 33,6 semanas).

Eventos adversos: Los más comunes ($\geq 10\%$ en pacientes que recibieron sotatercept y 5% más que placebo) son dolor de cabeza, epistaxis, erupción cutánea, telangiectasia, diarrea, mareos y eritema.

(D) DERMATOLOGÍA

Berdazimero (Zelsuvmi®) LNHC (FDA, USA)

Indicación: Tratamiento tópico del molusco contagioso en adultos y pacientes pediátricos de 1 año de edad y mayores.



Tipo: Medicamento sintético estándar constituido por un polímero formado a partir de 1-hidroxi-3-metil-3-(3-(trimetoxisilil)propil)-1-triazen-2-óxido y silicato de tetraetilo, correspondiendo químicamente a poli[[[3-(metilamino)propil]silasesquioxano]-co-[[3-(1-metil-2-nitroso-2-oxidohidrazin-1-il)propil]silasesquioxano]-co-silicato (1:3:6 x)], parcialmente hidrolizado (Si: OH ~ 10: 5). Autorizado en Estados Unidos (FDA) el 5-1-2024; no autorizado aún en la Unión Europea (EMA).

Mecanismo: Es un agente liberador de óxido nítrico. Se desconoce el mecanismo de acción para el tratamiento del molusco contagioso.

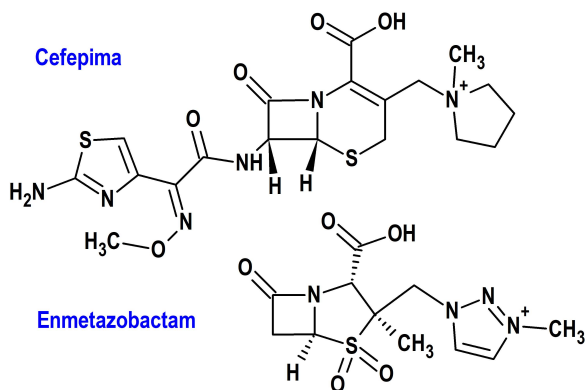
Eficacia clínica: 3 ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos y controlados con placebo (vehículo) en un total de 1.598 sujetos con molusco contagioso. La variable primaria de eficacia fue la proporción de sujetos que lograron una eliminación completa las lesiones en la 12ª semana: 32,4 vs 19,7%; 30,0 vs 20,3% y 26 vs 22%.

Eventos adversos: Los más comunes son reacciones en el lugar de aplicación, que incluyen dolor (como sensación de ardor o escozor, 18,7%), eritema (11,7%), prurito (5,7%), exfoliación (5,0%), dermatitis (4,9%), hinchazón (3,5%), erosión (1,6%), decoloración (1,5%), vesículas (1,5%), irritación (1,2%) e infección (1,1%).



(J) ANTIINFECCIOSOS SISTÉMICOS

Cefepima/Enmetazobactam (Exblifep®) Allecra (FDA, USA) Advanz (EMA, UE)



Indicación: Tratamiento de pacientes de 18 años de edad y mayores con infecciones complicadas del tracto urinario, incluida pielonefritis, causadas por los siguientes microorganismos susceptibles: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* y complejo *Enterobacter cloacae*.

Tipo: Medicamento sintético estándar, constituido por una combinación de un antibiótico cefalosporínico previamente autorizado [cefepima: (6R,7R,Z)-7-(2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(metoxiimino)acetamido)-3-((1-metilpirrolidinio-1-il)metil)8-oxo-5-tia-1-aza-biciclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxilato] y un inhibidor de betalactamasasa [enmetazobactam: (2S,3S,5R)-3-metil-3-((3-metil-1H-1,2,3-triazol-3-io-1-il)metil)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxilato 4,4-dióxido]. Autorizado en Estados Unidos (FDA) el 22-2-2024 mediante revisión prioritaria (Priority Review); autorizado en la Unión Europea (CHMP/EMA) el 21-3-2024.

Mecanismo: Combinación de un antibacteriano betasactámico del grupo de las cefalosporinas (cefepima) y un inhibidor de betalactamasas (enmetazobactam). La acción bactericida de la cefepima resulta de la inhibición de la síntesis de la pared celular. La cefepima penetra la pared celular de la mayoría de las bacterias grampositivas y gramnegativas para unirse a la proteína fijadora de penicilina (PBP). La cefepima es estable a la hidrólisis de algunas betalactamasas, incluidas las penicilinasas y cefalosporinasas producidas por bacterias gramnegativas y grampositivas, con la excepción de las betalactamasas de espectro extendido (ESBL), algunas oxacilinasas y las betalactamasas hidrolizantes de carbapenémicos. El enmetazobactam es un inhibidor de betalactamasas que protege a la cefepima de la degradación por ciertas serina betalactamasas como las SBLE.

Eficacia clínica: Un total de 1041 adultos con infecciones complicadas del tracto urinario, incluida pielonefritis, fueron aleatorizados en una proporción de

1:1 en un ensayo multinacional, doble ciego y de no inferioridad, que comparó cefepima/enmetazobactam (2/0,5 g, IV) con piperacilina/ tazobactam (4/0,5 g, IV), ambos cada 8 horas (IV durante 2 horas) durante 7 días, o hasta 14 días para pacientes con *bacteriemia* concurrente. La población microbiológicamente modificada por intención de tratar (mMITT) fue la población principal del análisis de eficacia e incluyó a todos los pacientes aleatorizados que recibieron cualquier fármaco del estudio y tenían al menos 1 patógeno gramnegativo inicial $\geq 10^5$ unidades formadoras de colonias (UFC)/ml. en urocultivo o el mismo patógeno en sangre y urocultivo que no fuese resistente a cefepima/enmetazobactam o piperacilina/tazobactam (CIM \leq 8/8 mcg/ml o MIC \leq 64/4 mcg/ml, respectivamente). Se incluyeron un total de 345 y 333 pacientes en la población mMITT en los grupos de tratamiento, respectivamente. Las tasas compuestas de respuesta (curación clínica y respuesta microbiológica) fue del 79,1% (cefepima/enmetazobactam) vs. 58,9% (piperacilina/tazobactam), las de curación clínica fueron del 92,5 vs. 88,9% y las de respuesta microbiológica del 82,9 vs. 64,9%.

Eventos adversos: Los más comunes son (5% o más) aumento de los valores des transaminasas y de bilirrubina, dolor de cabeza y flebitis y otras reacciones en el lugar de la infusión.

Pemivibart (Pemgarda®) Inviviyd (FDA, USA)

Indicación: Profilaxis previa a la exposición de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en adultos y adolescentes (de 12 años o más que pesen al menos 40 kg) que actualmente no estén infectados con SARS-CoV-2 y que no hayan tenido una exposición reciente conocida a un individuo infectado con SARS-CoV-2 y que tengan un compromiso inmunológico de moderado a severo debido a una condición médica o a la recepción de medicamentos o tratamientos inmunosupresores y sea poco probable que genere una respuesta adecuada a la vacuna COVID-19.

Tipo: Medicamento biológico constituido por un anticuerpo monoclonal de tipo IgG1 frente a la proteína S (spike) del SARS-COV-2. Autorizado en Estados Unidos (FDA) el 22-3-2024 para el uso de emergencia (EUA), pero sin que el producto esté definitivamente aprobado; no autorizado aún en la Unión Europea (EMA).

Mecanismo: Anticuerpo monoclonal neutralizante de la proteína S (spike) del SARS-COV-2.

Eficacia clínica: Ensayo clínico de fase 3 en curso en adultos de al menos 18 años de edad en dos cohortes; la cohorte A es un ensayo abierto de un solo grupo en adultos con inmunodepresión de moderada a grave (n=306), mientras que la cohorte B es un ensayo aleatorizado 2:1 y controlado con placebo en el que



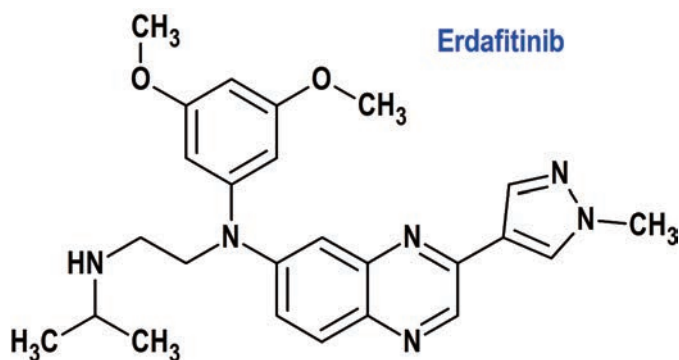
adultos que no están inmunodeprimidos de moderados a graves recibieron pemivibart (n=317) o placebo (n=162). La FDA utilizó un enfoque de inmunopuente (immunobridging), basado en la relación entre los títulos de anticuerpos neutralizantes y la eficacia clínica identificada con otros mAb humanos contra el SARS-CoV-2, incluyendo adintrevimab y algunos otros mAb que fueron autorizados previamente para la prevención de COVID-19. Los títulos de anticuerpos neutralizantes séricos de pemivibart fueron consistentes con los niveles asociados con la eficacia en ensayos clínicos anteriores de adintrevimab y algunos otros mAb. La relación media geométrica entre el título calculado para pemivibart contra la variante relevante JN.1 (basado en un valor de EC50 del ensayo de neutralización de virus auténtico de 63,6 ng/mL) y el título calculado para adintrevimab contra Delta (basado en un valor de EC50 del ensayo de neutralización de virus auténtico similar de 7 ng/mL) fue 0,82 (IC90%: 0,80-0,85).

Eventos adversos: Los más comunes son infección del tracto respiratorio superior (6%), infección viral (4%), enfermedad similar a la influenza (3%), fatiga (3%), dolor de cabeza (2%), náuseas (2%), reacciones locales en el lugar de la perfusión (2%) y reacciones sistémicas relacionadas con la perfusión y reacciones de hipersensibilidad (4%) y anafilaxia (0,6%).

(L) AGENTES ANTINEOPLÁSICOS E INMUNOMODULADORES

Erdafitinib (Balversa®) Janssen (FDA, USA)

Indicación: Tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico (mUC) con alteraciones genéticas susceptibles de FGFR3 cuya enfermedad ha progresado durante o después de al menos una línea de terapia sistémica previa. Esta indicación modifica la previamente autorizada por la FDA para pacientes con mUC con alteraciones susceptibles de FGFR3 o FGFR2 después de una quimioterapia previa que contiene platino.



Tipo: Medicamento sintético estándar constituido por la N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-quinoxalin-6-il]etano-1,2-diamina. Autorizado en Estados Unidos (FDA) el 19-1-2024 de forma acelerada (Accelerated Approval), mediante revisión prioritaria (Priority Review); no autorizado aún en la Unión Europea (EMA).

Mecanismo: Inhibidor de la cinasa que se une e inhibe la actividad enzimática de FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4. Erdafitinib inhibe la fosforilación y señalización del FGFR y disminuye la viabilidad celular en líneas celulares que expresan alteraciones genéticas del FGFR, incluidas mutaciones puntuales, amplificaciones y fusiones.

Eficacia clínica: Un ensayo aleatorizado y abierto de 266 pacientes con mUC que albergaban alteraciones seleccionadas del FGFR3 que habían recibido 1 o 2 tratamientos sistémicos previos, incluido un inhibidor de PD-1 o PD-L1. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir erdafitinib o la quimioterapia elegida por el investigador (docetaxel o vinflunina). La variable principal de eficacia fue la supervivencia general (12,1 vs. 7,8 meses). Las variables secundarias fueron la supervivencia libre de progresión (5,6 vs. 2,7 meses) evaluada por el investigador y la tasa de respuesta objetiva (35,5 vs. 8,5%).

Eventos adversos: Los más comunes (>20%) son trastornos de las uñas, diarrea, estomatitis, sequedad de boca, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, disgeusia, fatiga, piel seca, estreñimiento, disminución del apetito, alopecia, ojo seco, disminución de peso y anomalías de laboratorio (aumento de fosfato, potasio, calcio, fosfatasa alcalina, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y creatinina; y disminución de hemoglobina, sodio y fosfato).

Lifileucel (Amtagvi®) lovence (FDA, USA)

Indicación: Tratamiento de pacientes adultos con melanoma irreseccable o metastásico previamente tratados con un anticuerpo bloqueador de PD-1, y si la mutación BRAF V600 es positiva, un inhibidor de BRAF con o sin un inhibidor de MEK.

Tipo: Medicamento de terapia avanzada (celular somática), constituido por células T autólogas derivadas de tejido tumoral del paciente, procedentes de una o más lesiones tumorales. Autorizado en Estados Unidos (FDA) el 16-2-2024 como medicamento huérfano (Orphan drug), de forma acelerada (Accelerated Approval), 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: Es una inmunoterapia con linfocitos T cultivados procedentes de una o varias localizaciones tumorales del propio paciente, capaz de potenciar la respuesta inmune frente al melanoma.



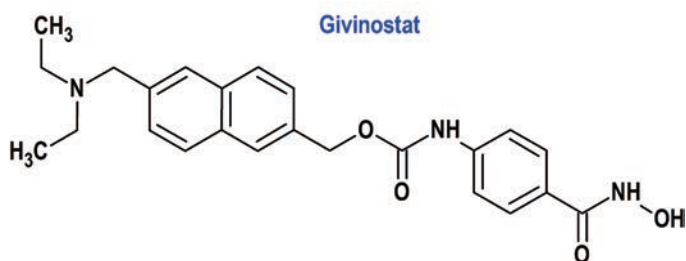
Eficacia clínica: Un estudio clínico global, multicéntrico y de múltiples cohortes que incluyó a pacientes adultos con melanoma irrecesable o metastásico que habían sido tratados previamente con al menos una terapia sistémica, incluido un anticuerpo bloqueador de PD-1, y si eran positivos para el Mutación BRAF V600, un inhibidor de BRAF o un inhibidor de BRAF con un inhibidor de MEK. La variable principal de eficacia consistió en la tasa de respuesta objetiva al tratamiento y la duración de la respuesta. Entre los 73 pacientes tratados, la tasa de respuesta objetiva fue del 31,5% (completa en el 4,1%) y del 27,4 % con una respuesta parcial. Entre los pacientes que respondieron al tratamiento, el 57%, el 48% y el 44% continuaron manteniendo respuestas sin progresión del tumor o muerte a los 6, 9 y 12 meses, respectivamente.

Eventos adversos: Los más comunes son escalofríos, fiebre, fatiga, taquicardia, diarrea, neutropenia febril, edema, erupción cutánea, hipotensión, caída del cabello, infección, hipoxia y sensación de dificultad para respirar.

(M) SISTEMA MÚSCULO-ESQUELÉTICO

Givinostat (Duvyzat®) Italfarmaco (FDA, USA)

Indicación: Tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) en pacientes de 6 años de edad y mayores.



Tipo: Medicamento sintético estándar constituido por [6-(diethylaminometil)naftalen-2-il]metil [4(hidroxicarbamoil)fenil]carbamato. Autorizado en Estados Unidos (FDA) el 21-3-2024 como medicamento huérfano (Orphan drug), por vía rápida (Fast Track), mediante revisión prioritaria (Priority Review), con bono para la revisión prioritaria de enfermedades pediátricas raras (Rare Pediatric Disease Priority Review Voucher, RPD); no autorizado aún en la Unión Europea (EMA).

Mecanismo: Inhibidor de la histona desacetilasa de clase I y clase II (HDAC) y varias citocinas proinflamatorias. Esto reduce la expresión del factor de necrosis tumoral (TNF), de la interleucina 1 α y β y de la interleucina 6

Eficacia clínica: Estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 18 meses de duración sobre 179 pacientes masculinos de 6 años en adelante. La variable principal clínica fue el cambio desde el inicio

hasta el mes 18 en el tiempo de subida de 4 escaleras (4SC) en comparación con placebo, una medida de la función muscular. Los pacientes tratados con givinostat mostraron una menor disminución, en comparación con el placebo (1,25 vs. 3,03).

Eventos adversos: Los más comunes (>10%) son diarrea (37%), dolor abdominal (34%), trombocitopenia (33%), náuseas/vómitos (32%), hipertrigliceridemia (23%) y pirexia (13%).

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 a 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:

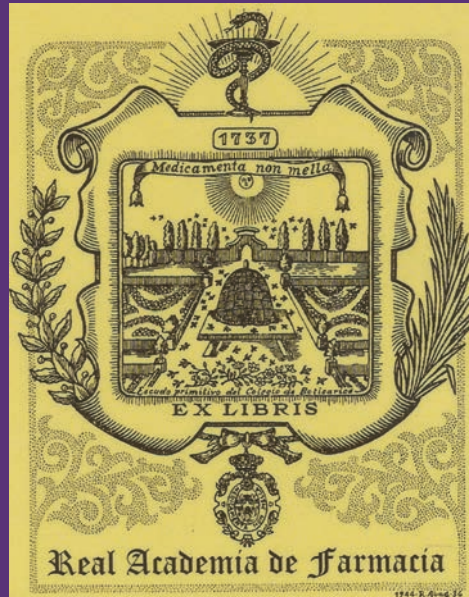
Medicamentos novedosos autorizados recientemente por EMA y FDA (1º trimestre de 2024)

Santiago Cuéllar Rodríguez

An Real Acad Farm (Internet).

An. Real Acad. Farm. Vol. 90. nº 1 (2024) · pp. 149-155

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2023.90.01.09>



MINISTERIO
DE CIENCIA, INNOVACIÓN
Y UNIVERSIDADES