

ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

VOLUMEN 90. NUMERO 4 (2024)
OCTUBRE-DICIEMBRE
ACCESO ABIERTO





SUMARIO

EDITORIAL

LA REVISTA *SCIENCE* CONSIDERA AL FÁRMACO LENACAPAVIR EL AVANCE CIENTÍFICO MÁS IMPORTANTE DEL AÑO 2024 POR SU PAPEL EN LA PROFILAXIS PREEXPOSICIÓN (PREP) FRENTE AL VIH
MARIANO ESTEBAN RODRÍGUEZ

ARTÍCULOS

LA AUTORIZACIÓN PARA LA COMERCIALIZACIÓN DE MEDICAMENTOS EN LA ESPAÑA DEL SIGLO XIX: LOS INFORMES DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA (1800-1874)
CRISTINA MARTÍNEZ Y ANTONIO GONZÁLEZ BUENO

ESTUDIO DE PROBLEMAS DE SUEÑO Y DOLOR CRÓNICO. ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE PACIENTES QUE ACUDEN A SERVICIOS ESPECIALIZADOS FRENTE A ATENCIÓN PRIMARIA
ANTONIO J. MARTÍNEZ, ANA M. PEIRÓ Y PURIFICACIÓN BALLESTER NAVARRO

DEUTERIO EN FARMACOLOGÍA
SANTIAGO CUÉLLAR RODRÍGUEZ

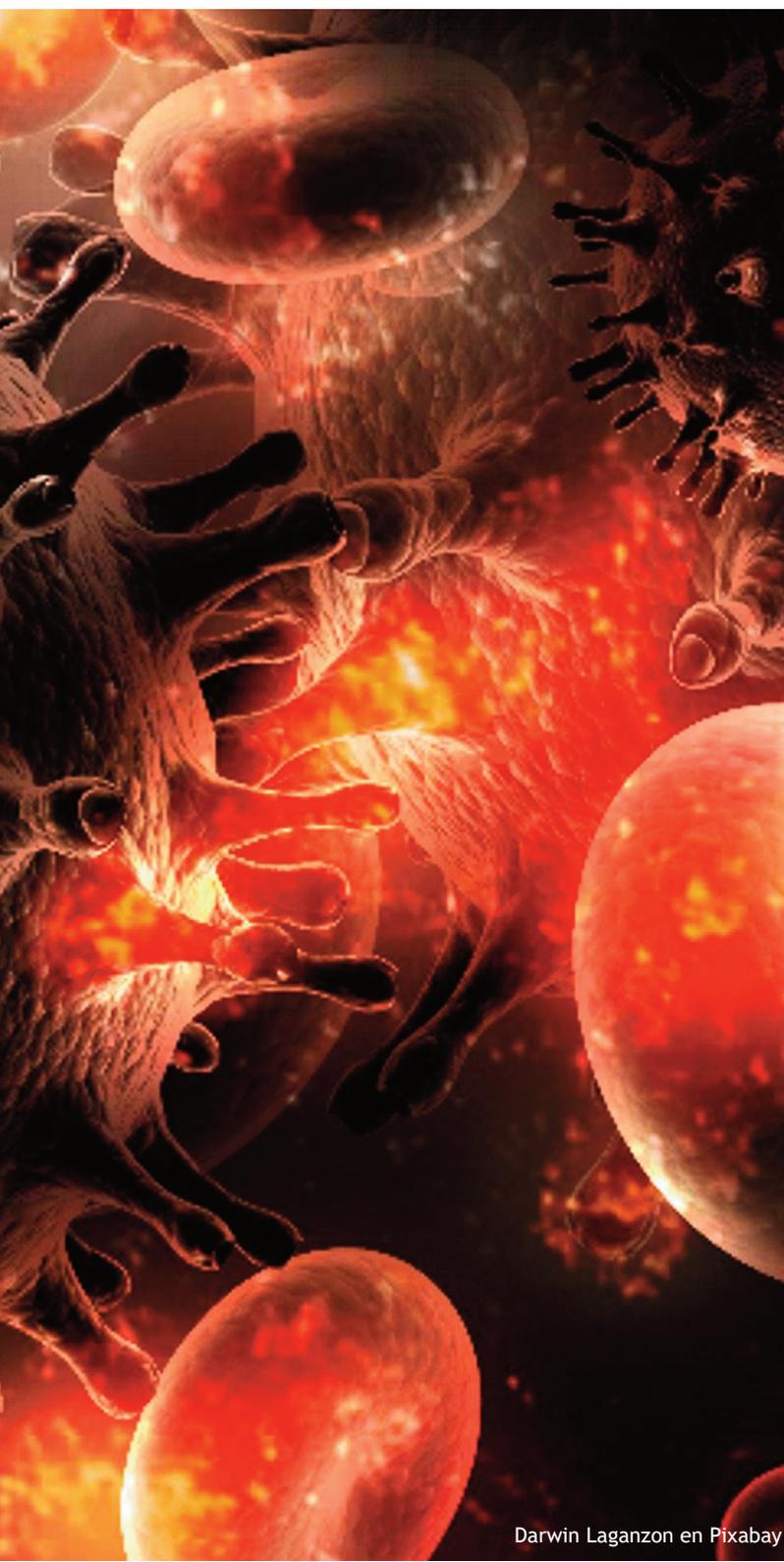
CONSTITUCIÓN Y BREVE HISTORIA DEL COLEGIO DE FARMACÉUTICOS DE CARTAGENA Y LA UNIÓN (1900-1904)
FERNANDO LÓPEZ AZORÍN

IDENTIFICATION OF *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* AND PREVALENCE OF *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTANT TO METHICILLIN AND OTHER PATTERNS OF RESISTANCE TO ANTIBIOTICS IN CLINICAL ISOLATES OF DIABETIC FOOT
E. GUADALUPE SEGURA, GABRIEL MARTÍNEZ Y JORGE ALMEIDA

LA INNOVACIÓN EN LA FUTURA LEGISLACIÓN FARMACÉUTICA DE LA UNIÓN EUROPEA
ALFONSO NOGUERA PEÑA

NOTICIAS

FÁRMACOS NOVEDOSOS AUTORIZADOS RECIENTEMENTE POR EMA Y FDA (4º TRIMESTRE DE 2024)
SANTIAGO CUÉLLAR RODRÍGUEZ





Revista editada por:

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

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



Presidente Comité Editorial

Doadrio Villarejo, Antonio L.
 Universidad Complutense de Madrid.

Directora Ejecutiva

Salaces Sánchez, Mercedes.
 Universidad Autónoma de Madrid.

Editor Científico

Menéndez Ramos, José Carlos
 Universidad Complutense de Madrid.

Consejo Editorial

Avenida López, Carmen.
 RANF
 Ribas Ozonas, Bartolomé.
 RANF
 Villar del Fresno, Ángel María.
 RANF
 Lacadena Calero, Juan Ramón.
 RANF
 González Bueno, Antonio I.
 UCM
 Salinas Sánchez, Antonio J.
 UCM

Editor online - web

Manuel Tirado Juárez
 RANF

Diseño

ARP Producciones

Consejo Asesor

Abelló Gallo, Juan. Alcaliber
 Adolfo Pérez Miravete. Inst. Pol. Nac. (México)
 Alonso Fernández, María José. USC
 Arancibia Orrego, Aquiles. U. de Chile (Chile)
 Badimon Maestro, Lina. U. Barcelona
 Badimon, Juan José. Mount Sinai. School Medicine (USA)
 Barcina Angulo, Yolanda. U. Navarra
 Basante Pol, Rosa. UCM
 Blasco Marhuenda, María. CNIO
 Cabezas Fernández del Campo, J. Antonio. RANF
 Cuervo, Ana María. Albert Einstein Institute (USA)
 Sánchez Mata, Daniel P. UCM
 del Castillo García, Benito. RANF
 Domínguez-Gil Hurlé, Alfonso. RANF
 Elguero Bertolini, José. RACEFyN
 Esteban Rodríguez, Mariano. CNB-CSIC
 Ganellín, Robin. Univ. Coll. London (UK)
 García Asuero, Agustín. U. Sevilla
 García Sacristán, Albino. UCM
 García Sastre, Adolfo. Icahn - Mount Sinai (USA)
 Girbes Juan, Tomás. U. Valladolid
 Gómez-Serranillos Cuadrado, M^a Pilar. UCM
 González Bueno, Antonio I. UCM
 Imai, Kazuhiro. U. Musashino (JAPAN)
 Izpisúa Belmonte, J.C. San Diego Institute of Science
 Ley, Steven. U. Cambridge (UK)
 Manzanares Robles, Jorge. U. Alicante
 Marcos Sánchez, Ascensión. ICTAN-CSIC
 Martínez Fernández, Antonio Ramón. RANF
 Martínez Hernández, José Alfredo. IMDEA
 Martínez Lanao, José. U. Salamanca
 Martínez, Jean. U. Montpellier (France)
 Medina Jiménez, José M^a. RANF
 Molina Martín, María. UCM
 Moro Sánchez, M^a Ángeles. CNIC
 Ortega Ortiz de Apodaca, Fidel. U. de Alcalá
 Ortiz Melón, José Miguel. U. Cantabria
 Pace, Vittorio. U. Torino (Italy)
 Pedraz Muñoz, José Luis. U. País Vasco
 Portha, Bernard. Paris Diderot Univ. (France)
 Puerto Sarmiento, Javier. RANF - RAH
 Ribeiro, J. Alexandre. U. de Lisboa (PT)
 Rodríguez Artalejo, Antonio. UCM
 Sánchez Muniz, Francisco José. UCM
 Sanz Pérez, Bernabé. RANF
 Simonsen, Ulf. U. Aarhus (Denmark)
 Tamargo Menéndez, Juan. UCM
 Vallet Regí, María. UCM
 Vilas Sánchez, Vicente. RANF
 Zimmermann, Herbert. U. Frankfurt (Germany)

ÍNDICE

P. 391

EDITORIAL. La revista *Science* considera al fármaco Lenacapavir el avance científico más importante del Año 2024 por su papel en la profilaxis preexposición (Prep) frente al VIH
MARIANO ESTEBAN RODRÍGUEZ

P. 395

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN. La autorización para la comercialización de medicamentos en la España del siglo XIX: los informes de la Real Academia de Medicina (1800-1874)
CRISTINA MARTÍNEZ Y ANTONIO GONZÁLEZ BUENO

P. 413

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN. Estudio de problemas de sueño y dolor crónico. Análisis comparativo entre pacientes que acuden a servicios especializados frente a Atención Primaria
ANTONIO J. MARTÍNEZ, ANA M. PEIRÓ Y PURIFICACIÓN BALLESTER

P. 449

ARTÍCULO DE REVISIÓN. Deuterio en Farmacología
SANTIAGO CUÉLLAR RODRÍGUEZ

P. 471

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN. Constitución y breve historia del Colegio de Farmacéuticos de Cartagena y La Unión (1900-1904)
FERNANDO LÓPEZ AZORÍN

P. 481

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN. Identification of *Staphylococcus aureus* and prevalence of *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin and other patterns of resistance to antibiotics in clinical isolates of diabetic foot
E. GUADALUPE SEGURA, GABRIEL MARTÍNEZ Y JORGE ALMEIDA

P. 499

ARTÍCULO DE REVISIÓN. La innovación en la futura Legislación Farmacéutica de la Unión Europea
ALFONSO NOGUERA PEÑA

P. 527

NOTICIAS. Fármacos novedosos autorizados recientemente por EMA y FDA (4º Trimestre De 2024)
SANTIAGO CUÉLLAR RODRÍGUEZ

EDITORIAL

La revista *Science* considera al fármaco lenacapavir el avance científico más importante del año 2024 por su papel en la profilaxis preexposición (PrEP) frente al VIH

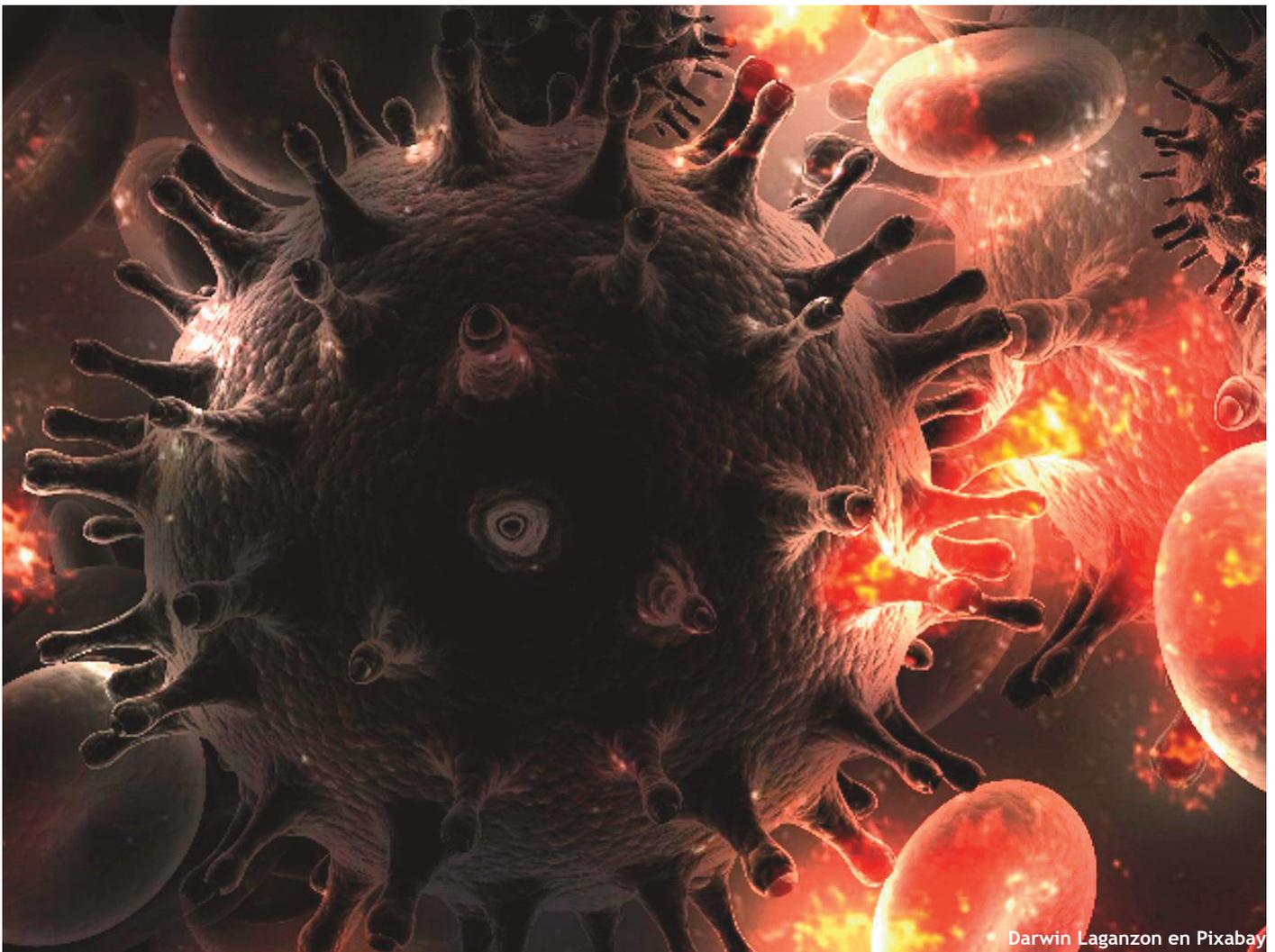
The journal *Science* awards the drug lenacapavir as the most important scientific advance of the year 2024 in pre-exposure prophylaxis (PrEP) against HIV

Mariano Esteban Rodríguez

Académico de número y Presidente de honor de la Real Academia Nacional de Farmacia

e-mail: mesteban@cnb.csic.es

Recibido el 12 de enero de 2025; aceptado el 15 de enero de 2025
Disponible en Internet el 31 de enero de 2025



Darwin Laganzon en Pixabay

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



¿POR QUÉ ES TAN IMPORTANTE DESTACAR UN FÁRMACO ANTIRETROVIRAL FRENTE AL VIH?

Desde la aparición de los primeros casos de infección en 1981 en Nueva York y San Francisco por un virus desconocido entonces y posteriormente identificado en 1983 como virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), causante del sida y responsable de unos 42 millones de muertes y 88 millones de infecciones desde el inicio de la pandemia, se han ido produciendo descubrimientos fundamentales que han permitido grandes avances en el control del VIH. Estos descubrimientos van desde los métodos de detección rápida del virus, el conocimiento básico de la estructura y función de las proteínas virales, mecanismos de penetración celular, receptores, interacción con el hospedador, transporte e integración genómica, estabilidad, patología, hasta el desarrollo de procedimientos de control, especialmente antivirales. Durante años la infección por VIH era sinónimo de muerte, hasta que la comunidad científica y el sector farmacéutico desarrollaron antirretrovirales. Existen hoy en día múltiples compuestos específicos dirigidos frente a distintos estadios en la replicación viral, como inhibidores de la transcriptasa inversa, análogos y no análogos de nucleósidos, inhibidores de la proteasa, inhibidores de la fusión y penetración del virus, antagonistas de los correceptores en la superficie de linfocitos, bloqueadores de la integrasa, inhibidores de la fusión del virus a la membrana celular, inhibidores de la cápsida, potenciadores farmacocinéticos. Estos fármacos se combinan, utilizándose al menos dos medicamentos en una sola forma farmacéutica con dos clases diferentes de acción para el tratamiento por vía oral y también en administración intravenosa de larga duración. De esta forma se ha conseguido convertir una infección mortal en crónica, con una tasa de supervivencia a largo plazo muy elevada.

Aunque en estos más de 40 años desde la identificación del VIH como agente causal del sida se han conseguido grandes éxitos en el control de la infección por VIH con antivirales, sin embargo la tasa de infección anual es aún muy alta con 1,3 millones de personas que contrajeron la infección en 2023 y 630.000 que fallecieron a causa de

enfermedades relacionadas con el sida. Se considera que en 2023 unos 40 millones de personas viven con el VIH, de los cuales 1,4 millones son niños menores de 14 años. En África del Sur la infección por VIH en mujeres jóvenes era en 2024 de 3,5 personas infectadas por 100. Estos datos dificultan mucho alcanzar los objetivos del Programa de Naciones Unidas contra el VIH/SIDA (UNAIDS), consistentes en reducir las nuevas infecciones por debajo de 370.000 casos el próximo año a menos de 200.000 en 2030.

Para conseguir mediante profilaxis pre-exposición (PrEP) la reducción de la incidencia de infección por VIH en la población debemos contar con tratamientos antivirales altamente eficaces que prevengan la transmisión del virus de persona infectada a sana, así como el de aquellas personas que son multirresistentes a los tratamientos actuales. Lo más directo sería el desarrollo de vacunas, pero hasta el momento y, a pesar de grandes esfuerzos por la comunidad científica, entre los que me encuentro, no hemos conseguido una vacuna eficaz capaz de controlar la infección y eliminar el virus de las células que infecta. Este es el gran reto científico y sanitario que permanece pendiente de resolución para conseguir una vacuna eficaz frente al VIH.

Afortunadamente, uno de los fármacos más prometedores para actuar como profilaxis preexposición (PrEP) es lenacapavir (<https://oar.nih.gov/about/directors-blog/breakthrough-lenacapavir-trial-builds-decad-es-nih-investment-basic-science>), actualmente aprobado solo para el tratamiento de la infección por el VIH multirresistente. Es el primer antirretroviral de la familia de los inhibidores de la cápsida del VIH. Se trata de un fármaco administrado por ruta parenteral de liberación prolongada que se inyecta cada seis meses, y que presenta actividad en distintas etapas del ciclo de replicación viral. Al interaccionar lenacapavir con la cápsida en forma de cono protector que contiene el RNA viral, previene la interacción con otras proteínas y el transporte de la cápsida al núcleo celular haciéndola más rígida; también actúa previniendo la formación de conos y de nuevas partículas virales, restringiendo al máximo la replicación viral.



La eficacia de lenacapavir frente al VIH se ha demostrado recientemente en los ensayos clínicos PrPEP de fase III. En un ensayo clínico de fase III (PURPOSE 1; <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2407001>) en 5300 mujeres jóvenes realizado el pasado mes de junio de 2024 en África del Sur y Uganda, se observó un 100% de eficacia de lenacapavir frente a la infección por VIH después de la administración semestral de dos dosis del fármaco. Estos resultados fueron confirmados en el mes de septiembre del mismo año en otro ensayo clínico fase III (PURPOSE 2; <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2411858>) en América, Asia, África con 2000 personas obteniendo un 99.9% de eficacia en hombres, bisexuales, mujeres y hombres trans y personas no binarias. También se están realizando ensayos con mujeres cis en EE UU (PURPOSE 3), con personas usuarias de drogas inyectables (PURPOSE 4) y con personas en situación de alto riesgo de infección por el VIH en Europa (PURPOSE 5). Los datos clínicos PrPEP de fase III confirman que la administración semestral de lenacapavir frente al VIH constituye un gran avance como procedimiento de salud pública contra una de las enfermedades más graves padecidas por la humanidad entre los siglos XX y XXI. La terapia antirretroviral está permitiendo que millones de personas infectadas pueden vivir controlando la infección en forma crónica lo que evita infectar a otras personas.

Una de las limitaciones del tratamiento PrEP es el coste de lenaparavir, pues su precio en los países desarrollados ronda los 40.000 dólares/año, lo que es prohibitivo para los países más necesitados con alta incidencia de infección por VIH. Se considera necesario reducirlo a menos de 40 dólares/tratamiento, para lo que hace falta la concesión de licencias y producción de genéricos. De momento la empresa Gilead Science no ha fijado un precio para el tratamiento de lenaparavir en profilaxis PrEP. Tampoco se ha aprobado por las agencias reguladoras FDA y EMA el tratamiento con lenaparavir en PrEP, aunque parece inminente dicha aprobación. Es por ello necesario que, para acelerar el progreso mundial en la lucha contra el VIH, dicho fármaco sea accesible globalmente y pueda distribuirse de forma rápida a quienes más lo necesitan.

Debido al impacto que el tratamiento PrPE con lenaparavir tiene en el control del VIH, al reducir el grado de infección en la población y eventualmente a eliminar el virus, sin duda merece ser considerado como el avance médico más importante del año 2024.

REFERENCIAS

1. https://www.science.org/content/article/breakthrough-2024#section_breakthrough

Si desea citar nuestro artículo:
Comentario: El Lenacapavir, fármaco del año 2024
Mariano Esteban Rodríguez
An Real Acad Farm (Internet).
An. Real Acad. Farm. Vol. 90. nº 4 (2024) · pp. 391-393
DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2024.90.04.00>



ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

La autorización para la comercialización de medicamentos en la España del siglo XIX: los informes de la Real Academia de Medicina (1800-1874)

Authorization for the trade of medicines in 19th century Spain: reports from the Royal Academy of Medicine (1800-1874)

Cristina Martínez González, Antonio González Bueno*

*Departamento de Farmacia Galénica y Tecnología alimentaria (Historia de la Farmacia y Legislación farmacéutica). Universidad Complutense de Madrid.

Orcid: orcid.org/0000-0002-1933-4620

e-mail: agbueno@ucm.es

Recibido el 7 de mayo de 2024; aceptado el 15 de junio de 2024

Disponibile en internet el 31 de enero de 2025

PALABRAS CLAVE

Real Academia de
Medicina
Medicamentos
España
Siglo XIX

RESUMEN

La Real Academia de Medicina emitió informes sobre la calidad de los productos empleados como medicamentos desde sus primeros momentos; tras la ley de sanidad promulgada en 1855 esta actividad adquirió tintes de carácter regulatorio. Nuestro objetivo es dar a conocer cómo los miembros de esta corporación asumieron este nuevo rol atribuido por la legislación española.

KEYWORDS

Royal Academy of
Medicine
Medicines
Spain
19th century

ABSTRACT

The Royal Academy of Medicine issued reports on the quality of products used as medicines from its earliest moments. After the health law was enacted in 1855, this activity acquired regulatory overtones. Our objective is to make known how the members of this corporation assumed this new role attributed by Spanish legislation.



1. LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA DURANTE EL SIGLO XIX

El origen de la Real Academia Nacional de Medicina está íntimamente ligado al nuevo pensamiento ilustrado defendido por los ministros de la dinastía Borbón. Las reuniones no regladas que José Hortega (1703-1761) celebraba en su casa-botica, sita en la madrileña calle de la Montera, cobraron en 1744 una cierta constancia institucional, quedando documentados sus trabajos en un libro de actas (1). Los tertulianos se dotaron de unos primeros estatutos, fechados en 1733, donde se configura una primitiva estructura organizativa, la cual contó con el apoyo de Felipe V (1683-1746) quien, por real cédula de 13/09/1734, le permitió el empleo del título de Real o de Regia Academia (2).

Los primeros estatutos de la Academia Médica de Madrid llevan fecha de 1733, estos conocieron una significativa renovación meses después, entrado ya el año de 1734; sobre ellos se realizaron adiciones y variaciones en 1742 y 1776, todas ellas destinadas a aumentar las actuaciones de esta Real Academia, que abarcaban desde las topografías médicas a la descripción de las enfermedades endémicas y epidémicas, medicina forense, organización hospitalaria, política médica, lucha contra el intrusismo y el control de drogas y medicamentos.

La incorporación de profesionales con residencia fuera de la corte, adoptada ya en los estatutos aprobados en el verano de 1734, amplió la actividad de la corporación, concediéndole un rango 'nacional', aunque la entidad no empleará este apelativo hasta la aprobación, el 28/04/1861, del reglamento sancionado por la reina Isabel II. La publicación de este reglamento vino a restaurar la situación que había provocado Pedro Castelló Ginesta (1770-1850), médico de cámara de Fernando VII (1784-1833) quien, en un afán descentralizador, favoreció la promulgación de la real orden de 23/12/1824, por la que se establecía una Real Academia de Medicina en

cada distrito universitario y en dos capitales que no tenían Universidad, limitando el espacio de actuación de la Regia Academia al área territorial de Madrid.

Durante los años en que Madrid estuvo sometida al dominio francés, la crisis dentro de la corporación se hizo evidente con el nombramiento de un buen número de médicos franceses como académicos (3). La Academia reanudó su actividad en 1816, con Ignacio Jáuregui (1750-1818), primer médico de cámara, en el cargo de presidente e Ignacio María Ruiz de Luzuriaga (1763-1822) ocupando el de secretario. Entre los académicos fallecidos y los afrancesados obligados a abandonar la Academia tras la vuelta al trono de Fernando VII, la institución sufrió un descenso considerable en la composición de sus numerarios, que explica la práctica carencia de actividad durante estos años. En noviembre de 1824 la Junta Superior Gubernativa de Medicina ordenó su clausura; las juntas de la Academia se suspendieron durante tres años y tres meses (4). Durante la etapa fernandina la actividad científica de la Academia fue prácticamente nula

El 7 de mayo de 1860 la Academia recibió la aprobación de la reina Isabel II (1830-1904) para la redacción de un nuevo reglamento, su objetivo principal era facilitar a la corporación su labor científica sin el sometimiento al poder regio. En 1878 se gesta un nuevo reglamento en el que la Real Academia de Medicina asume entre sus competencias auxiliar al Gobierno con cualquier asunto de su incumbencia, principalmente sobre los que pongan en peligro la salud pública, redactar una nueva farmacopea y resolver las cuestiones de medicina forense que los tribunales superiores y las audiencias provinciales requiriesen (5). Por primera vez desde su fundación, los estatutos de la Academia recogen la concesión de una subvención gubernamental, con periodicidad anual, para el mantenimiento de la corporación y las publicaciones que se le encomienden.



2. PATENTES, REMEDIOS SECRETOS Y ESPECÍFICOS EN LA ESPAÑA DEL SIGLO XIX

El primer texto legal que, en España, se ocupó de los asuntos relacionados con la patentabilidad de los productos fue el real decreto de 16 de septiembre de 1811 (Gaceta 24/09/1811), en él se establecían “las reglas por las que han de regirse en España los que inventen, perfeccionen o introduzcan nuevos artilugios en cualquier ramo de la industria”(6).

Durante la primera mitad del XIX, la legislación española no hizo mención expresa a la patentabilidad de los medicamentos; esta situación permitió que, durante estos años, estos recibieran el mismo tratamiento legal, a efectos de la propiedad industrial, que el resto de los productos o procedimientos potencialmente patentables. La promulgación, el 28 de noviembre de 1855, de la ley sobre sanidad (Gaceta, 07/12/1855) cambió sustancialmente este panorama; la norma estableció:

“Se prohíbe la venta de todo remedio secreto. Desde la publicación de esta ley caducan y quedan derogados todos los privilegios ó patentes que se hubieran concedido para su elaboración ó venta.

Todo el que poseyere el secreto de un medicamento útil, y no quisiere publicarlo sin reportar algún beneficio, deberá presentar la receta al Gobierno, con una memoria circunstanciada de los experimentos ó tentativas que haya hecho para asegurarse de su utilidad en las enfermedades á que se aplique.

El Gobierno pasará estos documentos á la Academia Real de Medicina, para que, por medio de una comisión de su seno, se examine el medicamento en cuestión, oyendo al autor siempre que lo tenga por conveniente.

Si hechos todos los experimentos necesarios resultase que el remedio secreto fuese útil á la humanidad, la

Academia, al elevar su informe al Gobierno, propondrá la recompensa con que crea debe premiarse á su inventor. Si el autor se conforma con la recompensa que le otorgue el Gobierno, se publicará la receta y un extracto de los ensayos é informe redactado por los Comisionados, á fin de que el descubrimiento tenga la publicidad necesaria, y pase á formar parte de las fórmulas de la farmacopea oficial.

En caso de no conformarse con la recompensa propuesta por la Academia, pasará el expediente al Consejo de Sanidad para que dé su dictámen antes de la resolución final del Gobierno. El Gobierno publicará á la mayor brevedad las nuevas ordenanzas de farmacia, poniéndolas en armonía con la presente ley...” (7).

Esta prohibición expresa de venta de remedios secretos será ratificada en la ley española de propiedad industrial, dictada el 30 de julio de 1878, donde se excluirá de manera explícita del derecho de patente a “las preparaciones farmacéuticas ó medicamentos de toda clase” (8).

El concepto, siempre ambiguo, de ‘remedio secreto’ queda concretado en una disposición legal aclaratoria, publicada en la primavera de 1869:

“Para los efectos del art. 84 de la ley de Sanidad de 28 de Noviembre de 1855, se entenderá por remedio secreto tan sólo aquel cuya composición no fuese posible descubrir, ó cuya fórmula no hubiere sido publicada”(9).

Un concepto que nunca quedó suficientemente claro a juicio de los farmacéuticos, un grupo de los cuales solicitó, en 1861, a la Dirección General de Sanidad y Beneficencia, una aclaración sobre este término; el asunto fue derivado a la Real Academia de Medicina, sin que conozcamos su resolución (10).



Realmente, la frontera entre los conceptos de ‘remedio secreto’ y ‘específico’ no es evidente. En opinión de Raúl Rodríguez Nozal y Antonio González Bueno (11), esta diferenciación tiene un origen científico: el remedio secreto se fundamenta en la polifarmacia y en tratamientos farmacológicos empíricos, mientras el específico, aun manteniendo su fórmula en secreto, se sustenta en principios activos vegetales, en medicamentos químicos y en formulaciones de un solo componente. Los ‘específicos’ fueron reconocidos oficialmente en España a través de la legislación hacendística: la ley del timbre, en ella se gravan fiscalmente un buen número de artículos destinados al consumo, los específicos entre ellos (12); la norma no define el concepto, por lo que se hizo necesario que, meses después, se publicara legislación aclaratoria al respecto:

“... se entenderá por específico, á los efectos del párrafo octavo del art. 179 de la vigente ley del Timbre del Estado, aquel medicamento, nacional ó extranjero, designado con el nombre de sus componentes y el autor que lo ideó ó confeccionó no inscrito en la farmacopea oficial, ó que, aun estándolo, se expende por unidad de envase (frasco, botella, caja, paquete, etcétera) que lo contiene con etiqueta impresa ó prospecto, consignando aquellos particulares, usos ó dosis” (13).

La legitimación del ‘específico’, a través de la ley del timbre, lo acercará al concepto de especialidad farmacéutica. Sin embargo, la frontera conceptual se mantuvo; tal vez más por la frecuente identificación del término ‘específico’ con el de ‘medicamento secreto’, preparado por profesionales no farmacéuticos.

Este confusionismo terminológico acabaría disipándose a lo largo del último cuarto del siglo XIX gracias, por un lado, al desarrollo de la química orgánica de síntesis y los procesos extractivos de principios activos vegetales y, por otro, a la consolidación definitiva del modelo tecnológico nacido de las nuevas formas farmacéuticas.

3. LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y LOS INFORMES SOBRE MEDICAMENTOS NUEVOS EN LA PRIMERA MITAD DEL SIGLO XIX

Como hemos señalado líneas arriba, durante la primera mitad del siglo XIX la concesión de privilegios para la fabricación y comercio de medicamentos quedó al albur de una libre decisión gubernativa.

La situación legal de estos productos resultó preocupante para algunos médicos, entre ellos para Félix Janer Bertrán (1781-1865), catedrático de Materia médica en la Universidad de Cervera, quien, en un escrito fechado el 14/10/1820, solicitó a la Real Academia Médica de Madrid, en nombre de las comisiones de salud pública y de agricultura, industria y artes, un dictamen sobre las recompensas que convendría adjudicar a los tratamientos de remedios secretos y si, en su opinión, deberían mantenerse los privilegios existentes. La Academia nombró una comisión formada por Leonardo Galli y Camps (1751-1830), Francisco Ruiz y José Pavón Jiménez (1754-1840) para la redacción del informe (14).

El dictamen, emitido con fecha de 27/10/1820, es bastante claro al respecto:

“... q^e. á nadie se conceda privilegio alguno porque la experiencia ha hecho ver en todos t^{pos}. q^e. tales remedios secretos no han correspondido á las descontadas promesas de los q^e. han dicho ser sus inventores, p^s. muchisimos de estos no lo han sido, ni han sabido hacer el uso correspondiente; y si su p^{ral}. movil s^{pre} fue el sordido interes individual, y no el bien de la salud pp^{ca}., lo qual prueba la resistencia, q^e. s^{pre} han hecho de publicar sus secretos en beneficio de la humanidad. Y quando alg^s. de estos reclaman el d^{ro}. de propiedad (que á ninguno debe condesersele p^r. ser preferible el bien comun al particular interes) en tal caso se debera proceder al examen del invento por un Profesor de cada ramo de la ciencia de curar q^e. el Gobierno nombrase. Y si se verificase p^r. experimen^{tos}. exactam^{te}.



hechos en los Hospitales generales, q^e. corresponden á las promesas de los llamados inventores, en este estado el Gob^{no}. debería recompensar á los interesados con arreglo á lo q^e. informen en toda legalidad los Profesores q^e. han practicado los experimentos, descubriendo inmediateam^{te}. el pp^{co}. el remedio con las cautelas necesarias, modo y casos de aplicarle p^a. evitar las equivocaciones y los gravísimos daños que frecuentem^{te}. se originan en perjuicio de la humanidad, sin tomar primero las debidas precauciones, como ya se practicó en tiempo del S^r. Rey D. Carlos 3^o. quien en su R^l. Cedula de 20 de Mayo de 1788 mandó entre otras cosas p^r. regla gr^{al}. que ‘Para q^e. el secreto de semejantes medicam^{tos}. no perezca, se haga pr. el mismo Autor la manifestacⁿ., analysis y composición á presencia de los Comisionados p^r. el Gob^{no}; y de este modo se podra asegurar el sagrado interes de la salud de los Españoles contra los perniciosos ardidés del interes individual y del charlatanismo” (15).

No habían sido muchos los informes sobre medicamentos emitidos por la Real Academia de Medicina durante estas primeras décadas del XIX (tabla 1), tampoco todos podrían considerarse ‘remedios secretos’, la pretensión de algunos de los autores era más su propio reconocimiento personal, es el caso de fray Franquila Abualdes, o el aval de la Real Academia de Medicina para sus trabajos, como ocurre con José Antonio Pavón, uno de los firmantes del informe que hemos comentado.

Los informes sobre medicamentos llegaban a la Real Academia de Medicina por dos vías; hasta la década de 1830 eran los propios interesados quienes solicitaban la certificación del producto; con posterioridad era la corporación la que requería la remisión de muestras para su estudio, habitualmente tras una formulación en tal sentido presentada por la Junta Superior Gubernativa de Medicina y Cirugía, que si bien quedó constituida en 1800, no fue hasta finales de la década de

1830, ya en plena decadencia, cuando comenzó a relacionarse, para el análisis de estos problemas de carácter sanitario, con la Academia Nacional de Medicina y Cirugía de Madrid.

En julio de 1838, la Real Academia de Medicina nombró a uno de sus miembros para que, junto al secretario de la corporación, se ocupara de instruir los expedientes, requeridos por la administración sanitaria en los casos de sanción previstos por el incumplimiento de la legislación sobre medicamentos (16); un quinquenio después, en los inicios de 1842, la Junta Suprema de Sanidad envió a la corporación un comunicado oficial informándola de las multas que habrían de imponerse a los boticarios que dispensasen recetas de remedios secretos u otros medicamentos no autorizados (17).

Un caso especialmente interesante es el protagonizado, en 1847, por Mr. Debosse, un fabricante de origen francés, que presentó a la Real Academia un específico con el que afirmaba que podía curar a los pacientes que padecían el ‘virus de la sífilis’ con el fin de que los académicos realizaran los experimentos necesarios para probar este producto y obtener un informe favorable con ánimo de poder comercializarlo.

El asunto nos interesa por la polémica ética generada en la Real Academia en torno a la realización de estos ‘ensayos clínicos’. Quienes se oponían a la realización de la prueba experimental esgrimieron tres tipos de argumentos: 1) la copulación no era necesaria para contraer la enfermedad, pues el contagio se podía ocasionar por otros medios y en condiciones muy diversas a aquellas en que se halla el organismo durante el coito. 2) Los experimentos que proponía la comisión eran insuficientes para comprobar la eficacia del producto. 3) El dueño del preservativo quería valerse del buen nombre de la Academia para realizar una especulación comercial con la venta de ese medicamento (18). El propietario del producto depositó, en manos de la Junta Suprema de Sanidad, tanto una cantidad



significativa del específico como un pliego con su composición, cumpliendo así con lo prevenido en la legislación vigente.

La experimentación requería de sujetos sanos que se prestasen a contraer la enfermedad para probar el efecto del producto. Tal posibilidad escindió, mediado el julio de 1847 (15/07), al conjunto de académicos de número: unos se posicionaron a favor, defendiendo que inocular a personas sanas era un mal necesario y, por tanto, estos experimentos se debían llevar a cabo; otros opinaban lo contrario, consideraban inmoral la inoculación de una grave enfermedad a un sujeto sano (19). Unos meses más tarde, a finales de noviembre de este año de 1847 (29/11), la junta de la Academia aprobó la práctica de los experimentos y el presupuesto de gastos que estos podían ocasionar para que se pusieran en conocimiento del propietario del producto, con ánimo de evitar motivos de queja si los resultados de los experimentos no correspondiesen a las esperanzas de su autor (20).

La Real Academia Médica careció de espacios habilitados como laboratorios; los análisis, cuando se realizaban, lo eran a título particular de los académicos. En la primavera de 1852, la corporación médica quiso contar con las instalaciones de la Facultad de Farmacia, establecida en 1845 en la madrileña calle de San Juan, para realizar los análisis sobre una ‘zarzaparrilla vinosa’ que le habían sido encargados por el Gobierno. El decano de la Facultad de Farmacia informó no hallarse autorizado, sin una orden expresa del rector; y el rector, Joaquín Gómez de la Cortina (1805-1868), negó el permiso solicitado, decisión que la Real Academia de Medicina puso en conocimiento del ministro de Fomento (21). Una real orden, de fecha 26 de mayo de 1852, encarga al rector de la Universidad Central que ordene a la Facultad de Farmacia el análisis de la ‘zarzaparrilla vinosa’ de Ambrosio Concepción de Santo, y a este el pago de los gastos originados por tales estudios (22).

También fue objeto de polémica el expediente promovido por Juan Crespo (23) en torno a la autorización de un remedio secreto contra las úlceras cancerosas; la composición del remedio era conocida desde antiguo, por lo que un grupo de académicos manifestó que no existía razón para valorar tal solicitud, mientras otros apoyaron la conveniencia de realizar pruebas experimentales que permitieran conocer los efectos del producto frente a la patología para la que era recomendado; ante la falta de consenso, la junta académica decidió remitir, el producto y la información sobre su composición, a la Facultad de Medicina de la Universidad de Madrid, para que obraran en consecuencia (24).

Hasta bien entrada la década de 1850, ninguna de las comisiones establecidas en el seno de la Real Academia de Medicina se ocupó, de manera exclusiva, de la valoración de las propiedades de los nuevos medicamentos. A partir de 1854 será la comisión de higiene pública la que se haga cargo de tales informes (cf. tabla 1).

Hasta donde nos es conocido, los solicitantes de permisos de comercialización de medicamentos durante el período de 1800/1861, abarcan tanto un ámbito geográfico extenso como un espacio profesional variado (tabla 1 [continuación]): desde las tierras gallegas a Valencia, Aragón, Castilla, las Baleares o Cantabria y, desde quienes ejercían como religioso o zapateros a profesionales de la medicina y la farmacia. No obstante, parecen marcarse dos líneas prioritarias: por un lado, la ‘profesionalización’ del inventor de medicamentos que, desde la década de 1850, queda adscrito a alguna de las profesiones sanitarias (médicos, farmacéuticos y veterinarios), incluidas sus viudas, que veían así un modo de preservar privilegios comerciales; en lo geográfico, el predominio de los inventores madrileños entre los nacionales y el de los fabricantes franceses entre los extranjeros.

Tabla 1. Informes sobre medicamentos emitidos por la Real Academia de Medicina (1801-1861)

Producto	Autor	Informantes	Fecha
Polvos contra la peste	--	Casimiro Gómez Ortega	
Pedro Gutiérrez Bueno	1801 (25)		
Cremor tártaro	Franquila Abualdes	José Antonio Pavón Jiménez	1817 (26)
Raíz de chinininga	José Antonio Pavón Jiménez	Andrés Alcón	
		Gregorio Bañares	1818 (27)
Bálsamo de Guatemala	Jacobo de Villa Urrutia	—	1819 (28)
Miel sulfuro amoniaca	Francisco Puente	Diego Argumosa Obregón	
Juan Castello Tagell	1832 (29)		
Agua purgante del zapatero	—	—	1835 (30)
Pomada antisifilítica	Francisco Jayaloyes	—	1837 (31)
Fumigaciones del Sr. Gosalves (32)	[José Antonio] Oñez (33) Josefa Asensi	—	1837 (34)
Polvos de cantáridas	--	—	1838 (35)
Febrífugo perpetuo	Francisco Puente	—	1842 (36)
Específico de Carbó	Joaquín Carbó	—	1845 (37)
Pomada peruana	—	Lorenzo Melero Iruarte y Patricio Salazar Rodríguez	1845 (38)
Específico Debosse	Mr. Debosse	—	1847
Gluten granulado	Francisco Javier Arnaiz	—	1848 (39)
Ulmaria antihipropésica	[cura de Trémilly]	—	1851 (40)
Zarzaparrilla vinosa	Ambrosio Concepción de Santo	—	1852 (41)



Medicamento purgante	Antonio de Bra	Comisión de Higiene Pública	1854 (42)
Pastillas Sáenz de Miera	Sáenz de Miera	Comisión de Higiene Pública	1859 (43)
Inspiramento de zarzaparrilla	Sebastián Álvarez Calleja	Comisión de Higiene Pública	1859 (44)
Bálsamo tónico digestivo	Dolores Berros de Lozas	Comisión de Higiene Pública	1859 (45)
Remedio de García y Carrión	Mariano García y Pedro Carrión	Comisión de Higiene Pública	1859 (46)
Remedio contra las úlceras cancerosas	Juan Crespo	Comisión de Higiene Pública	1860
Paracay	--	Comisión de Higiene Pública	1860 (47)
Remedio Bancel	Antonio María Bancel	Comisión de Higiene Pública	1860 (48)
Polvos insecticidas y desinfectantes	Gravelle	Comisión de Higiene Pública	1860 (49)
Aceite para callos	Teresa Martínez	Comisión de Higiene Pública	1861 (50)
Específico contra el dolor de muelas	José Muller de Pohn	Comisión de Higiene Pública	1861 (51)

Tabla 1 [continuación]. Informes sobre medicamentos emitidos por la Real Academia de Medicina (1801-1861)

Producto	Autor	Actividad profesional	Ubicación
Cremor tártaro	Franquilla Abualdes	religioso	Monasterio de Celanova [Galicia]
Raíz de chinininga	José Antonio Pavón	naturalista	Madrid
Bálsamo de Guatemala	Jacobo de Villaurrutia	político	[México](52)
Miel sulfuro amoniaco	Francisco Puente	farmacéutico	Villanueva del Fresno (Castilla, Madrid)
Fumigaciones del Sr. Gosalves	[José Antonio] Oñez y Josefa Asensi	farmacéutico	[Madrid]
Agua purgante del zapatero	--	zapatero	Madrid
Pomada antisifilítica	Francisco Jayaloyes	médico	Madrid
Polvos de cantáridas	--	--	Guadalajara



Febrífugo perpetuo	Francisco Puente	farmacéutico	---
Específico de Carbó	Joaquín Carbó	[inventor]	Madrid (53)
Pomada peruana	—	[inventor]	Madrid
Específico Debosse	Mr. Debosse	[inventor]	Francia
Gluten granulado	Francisco Javier Arnaiz	[inventor]	—
Ulmaria antihipropésica	[cura de Trémilly]	religioso	Trémilly (Francia)
Zarzaparrilla vinosa	Ambrosio Concepción de Santo	[inventor]	[Baleares] (54)
Pastillas Sáenz de Miera	Sáenz de Miera	farmacéutico	Laredo (Cantabria) (55)
Inspiramento de zarzaparrilla	Sebastián Álvarez Calleja	farmacéutico	Villaviciosa (Asturias) (56)
Bálsamo tónico digestivo	Dolores Berros de Lozas	[inventora]	—
Remedio secreto de García y Carrión	Mariano García Pedro Carrión	[inventores]	—
Remedio contra las úlceras cancerosas	Juan Crespo	[inventor]	[Aragón]
Remedio Bancel	Antonio María Bancel	[inventor]	—
Polvos insecticidas y desinfectantes	Gravelle	fabricante	Nievre (Francia) (57)
Aceite para callos	Teresa Martínez (58)	[viuda de cirujano]	Valencia
Específico contra el dolor de muelas	José Müller de Pohn	[inventor]	---

En un momento crucial en el desarrollo e implantación de la medicina homeopática, la Real Academia de Medicina no se mantuvo al margen. La polémica se suscitó tras la solicitud formulada por la Junta Suprema de Sanidad requiriendo a la corporación, en el otoño de 1841, un informe al respecto (59). No habremos de ocuparnos de este problema, que es marginal para nuestro interés, pero que tiene una gran importancia en el desarrollo de la terapéutica en la Edad Moderna (60). La polémica sobre la utilidad de los medicamentos homeopáticos se extiende

durante todo el siglo XIX, y la Real Academia volverá a ocuparse de ella, al menos, en un par de ocasiones más: en los inicios de 1862 (61) y en el gozne entre 1864/1865 (62).

4. LA COMISIÓN DE REMEDIOS NUEVOS Y SECRETOS DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA [1861-1875]

Entre 1861 y 1875 funcionó, en el seno de la Real Academia de Medicina, una comisión de remedios nuevos cuyo objeto fue la redacción de informes sobre los medicamentos para los



que sus inventores solicitaban una subvención estatal, en los términos establecidos en la ley de sanidad de 1855.

El establecimiento de esta comisión, y una homóloga dedicada a la farmacopea, está directamente relacionado no solo con el nuevo ámbito legal señalado, sino con la supresión de la limitación estatutaria de esta corporación que impedía el nombramiento de farmacéuticos como académicos de número, vigente hasta 1861(63).

El 10 de mayo de 1861 ingresaron en la Real Academia de Medicina, en calidad de académicos de número, siete farmacéuticos: José Camps y Camps (1796-1877), Manuel Rioz

y Pedraja (1815-1887), Rafael Sáez y Palacios (1808-1883), Nemesio Lallana y Gorostiaga (1796-1878), Quintín Chiarlone y Gallego del Rey (1814-1874) y Vicente Santiago de Masarnau y Fernández (1803-1879) (64).

Uno de ellos, Rafael Sáez Palacios, pasó a integrarse en la recién constituida comisión de remedios nuevos junto a los médicos Gregorio Escalada Iglesias (1803-1871), José María Santucho y Marengo (1807-1883), Manuel Izcaray Jiménez, José María López, José Calvo Martín (1814-1904), José Seco Baldor (1808-1891) y Sandalio de Pereda Martínez (1822-1886).

Tabla 2. Nómina de comisionados de remedios nuevos [1861-1873]

Comisionados	1861 (65)	1863 (66)	1865 (67)	1867 (68)	1871 (69)	1873 (70)	1875 (71)
Gregorio Escalada Iglesias	x						
José María Santucho Marengo	x						
Rafael Sáez Palacios	x						x
Manuel Izcaray Jiménez	x	x					
José María López	x	x					
José Calvo Martín	x	x	x	x	x	x	x
José Seco Baldor	x	x	x	x	x	x	x
Sandalio de Pereda Martínez	x	x	x	x	x	x	x
Melchor Sánchez de Toca y Sáenz de Lobera		x	x	x	x	x	x
Ramón Sánchez Merino		x	x	x	x	x	x
Manuel Rioz y Pedraja		x	x	x	x	x	x
Quintín Chiarlone y Gallego del Rey			x	x	x	x	
Pedro Lletget y Díaz-Ropero							x



Pronto cambiaría su composición; en 1863 se integraban en ella los médicos Melchor Sánchez de Toca y Sáenz de Lobera (1804-1880), Ramón Sánchez Merino y el farmacéutico Manuel Ríoz y Pedraja (1815-1887) que venían a sustituir a Gregorio Escalada Iglesias, José María Santucho Marengo y Rafael Sáez Palacios. Esta composición permaneció, más o menos estable, hasta su disolución en 1875 (tabla 2); tras la desaparición de la comisión de remedios secretos y nuevos, sus atribuciones fueron asumidas por la sección de farmacología y farmacia.

A partir de 1861, todos los informes sobre medicamentos fueron emitidos por la comisión de remedios nuevos establecida en el seno de la Real Academia médica (tabla 3). El procedimiento habitual era que los interesados presentaran sus escritos ante la Dirección General de Beneficencia y Sanidad (Ministerio de la Gobernación) quien, bien a través de Tomás Rodríguez y Díaz Rubí (1817-1890) (72) bien de Mariano Bartolomé Ballesteros (fl. 1870) o Pedro Manuel de Acuña (fl. 1874), sus sucesores en el cargo, hacía llegar el expediente al presidente de la Real Academia de Medicina. Esta remitía la documentación a la comisión de nuevos medicamentos y remedios secretos, la cual remitía su informe a la junta académica para que esta, tras su aprobación o modificación, lo enviara al órgano ministerial competente.

Entre los informes emanados desde el seno de la comisión de remedios nuevos destaca la repuesta a la solicitud formulada por seis farmacéuticos solicitando los correspondientes permisos para la importación de medicamentos extranjeros. La respuesta de la Real Academia vuelve a incidir en la falta de claridad conceptual de los términos empleados para tipificar los medicamentos:

“Confunde en dha. instancia con el nombre comun de medicamentos extranjeros las sustancias siguientes que es esencial distinguir para la interpretacion de la ley, medicamentos

galenicos o de composicion no definida, medicamentos o productos medicinales quimicos de composicion definida, y remedios secretos especiales, específicos o preservativos de composicion rigurosada. Si el recurso elevado al Gobierno de S.M. se refiere a la libre introduccion de los medicamentos galenicos, el articulo 17 de las ordenanzas prohíbe terminantemente su introduccion y venta, y el 18 marca el único medio legal de consignarlos en el arancel de Aduanas. Por el caso de corresponder la solicitada provisional autorizacion, á medicamentos quimicos es inutil concederla, cuando el articulo 15 marca de un modo claro y preciso que pueden adquirirlos libremente del Comercio todos los Farmaceuticos; y por ultimo, si tal concesion comprende ó se pretende que comprenda los remedios secretos especiales, específicos o preservativos de composicion rigurosada, la ley de Sanidad y el articulo 16 de la citada ordenanza prescriben, sin interpretacion de duda alguna, la venta de tales remedios, y por lo mismo su introduccion del Estrangero. La Farmacia española tiene el derecho, la obligacion y el saber suficiente para reconocer y preparar cuantos medicamentos crean oportunos los Profesores de Medicina” (73).

No siempre estuvieron bien determinadas las actuaciones que debían desempeñar las distintas comisiones de la Real Academia Médica; así se pone de manifiesto en la solicitud presentada por Gregorio Escalada, en nombre de la Dirección General de Beneficencia y Sanidad, fechada en el agosto de 1861 (17/08), en la que solicitaba un informe de la corporación sobre un nuevo método curativo de la fiebre africana presentado por el médico y explorador David Livingstone (1813-1873); inicialmente se



solicitó informe a la comisión de remedios nuevos quien devolvió el expediente a la junta aduciendo que este correspondía a la comisión de epidemias (74), a la cual fue remito para su dictamen (75).

En algunas ocasiones, la comisión de remedios nuevos de la Real Academia emitió informes, siempre a solicitud de la Dirección General de Beneficencia y Sanidad (Ministerio de la Gobernación), sobre algunos problemas provocados por conflictos aduaneros, tal el presentado por el Gobernador de Cádiz, en 1864, sobre una barrica de botellas de

panacea (76), los veinticinco kilogramos de jarabes detenidos en las aduanas del Reino en el verano de 1867 (77) o las quince cajas de agua medicinal de flor de naranjo retenidas en la aduana de Zaragoza (78).

Los datos conocidos de quienes presentaron sus productos a la consideración del Ministerio de la Gobernación, y de los que este solicitó informe a la Real Academia de Medicina, revelan la misma tendencia iniciada con la segunda mitad del siglo; en lo geográfico, un predominio de los inventores madrileños, acompañados de otros de localidades

Tabla 3. Informes sobre medicamentos emitidos por la comisión de medicamentos nuevos o remedios secretos de la Real Academia de Medicina (1861-1875)

Producto	Autor	Actividad profesional	Localidad	Fecha
Pastillas de rape	García	[inventor]	—	1861 (79)
Jarabe de Labelonye	Jean-Pierre Labélonye (80)	farmacéutico	París (Francia)	1861 (81)
Jarabe de hidrocótula asiática	Jean Alfred Fournier (82)	médico	Paris (Francia)	1862 (83)
Grageas de Gélis y Conté	Jean-Pierre Labélonye	farmacéutico	París (Francia)	1862 (84)
Remedio contra las fiebres intermitentes	Francisco Solá	farmacéutico	Alcarrás (Lleida) (85)	1862 (86)
Bálsamo de la vida	José María Rivas y Morales	[inventor]	—	1862 (87)
Bálsamo de Méndez	Domingo Méndez Fernández	[inventor]	—	1862 (88)
Bálsamo para las heridas	Antonio Mora			1862 (89)
Polvos contra las terciarias y cuartanas [La Hortelana] (90)	Dolores García	droguera	Sevilla (91)	1862 (92)
Líquido contra el dolor de muelas	Antonio Rivero de Alcalá	[militar] (93)	—	1862 (94)
Polvos de la tía Andrea	Hermenegildo López	droguero	Sevilla	1864 (95)
Ungüento y píldoras de Holloway	Carlos Ulzurum	farmacéutico	Madrid	1864 (96)



Remedio contra el cólera	Vicente Rodríguez	farmacéutico	[Sigüenza (Guadalajara)] (97)	1864 (98)
Elixir contra el cólera	Bruno Martín	farmacéutico	—	1865 (99)
Remedio contra el cólera	Primo Suárez	—	—	1865 (100)
Vino quinado	Lépine	fabricante	[Francia]	1867 (101)
Fuego artificial de Cardeñas	Pedro Martín Cardeñas	veterinario	Barcelona (102)	1867 (103)
Píldoras antifebriles	Giovanni Mazzolini	farmacéutico	Roma (Italia)	1867 (104)
Medicamento de Torres	Rafael Torres	[inventor]	—	1868 (105)
Pomada de Cerrato	Ramón Cerrato	[inventor]	—	1869 (106)
Remedio antiherpético	Mariano Gil y Royo	[político]	Madrid (107)	1870 (108)
Remedio de Calomarde	Juan Calomarde	[inventor]	—	1871 (109)
Remedio contra el cáncer	Rufino López Romero	farmacéutico	Madrid (110)	1873 (111)
Remedio contra las afecciones reumáticas	Isidro Ramos	—	—	1873 (112)
Bálsamo Chapuy	Luisa Chapuy	[viuda]	Toledo (113)	1874 (114)
Aceite antirreumático	Luis del Castillo y Trigueros (115)	[diplomático]	[Madrid]	1874 (116)

peninsulares diversas de Andalucía, Cataluña o Castilla, y una preponderancia de las empresas francesas entre las de origen extranjero; en lo referente a la actividad profesional, se asientan los médicos, farmacéuticos y veterinarios, acompañados de algunos drogueros; se unen a ellos algunos militares y diplomáticos interesados en introducir en España los productos que han conocido más allá de nuestras fronteras.

Lógicamente, los interesados en la comercialización de nuevos medicamentos prestaron especial atención a los remedios

contra el cólera, en particular durante 1865, con ocasión de la ‘tercera epidemia’ desencadenada en Madrid (117), sin que sus logros llegaran más allá de los intereses comerciales.

5. COROLARIO

En las líneas que preceden hemos querido aproximarnos al modo en que se estableció el control de la autorización de medicamentos en la España de los tres primeros cuartos del siglo xix; en particular valorando la actividad



de los miembros de la Real Academia de Medicina a tenor de la legislación publicada en los años centrales de este siglo, que convertía a esta corporación en referente gubernativo sobre esta cuestión.

La ley de sanidad promulgada en el diciembre de 1855 encarga a la Real Academia de Medicina la realización de informes técnicos sobre el empleo de medicamentos, pero la norma no tuvo presente la necesidad de dotar a la corporación de los medios y espacios necesarios para que sus miembros llevaran a cabo los correspondientes ensayos químicos.

Hasta la aprobación de la ley de sanidad de 1855 la Academia elegía, entre sus miembros de número, a los individuos que consideraba más adecuados para emitir estos informes (tabla 1); entre 1854 y 1861, estos informes fueron evacuados por la comisión de higiene pública, cumpliendo así el precepto legal, establecido en 1855, de que fuera 'una comisión de su seno' quien se ocupara de elaborarlos.

En 1861, tras la reforma propiciada por sus nuevos estatutos, se estableció, en la Real Academia de Medicina, una comisión de remedios secretos o nuevos cuyo objeto fue la redacción de informes sobre los medicamentos para los que sus inventores solicitaban una subvención estatal, en los términos establecidos en la ley de sanidad de 1855.

El establecimiento de esta comisión, y una homóloga dedicada a la farmacopea, está directamente relacionado no solo con el nuevo ámbito legal señalado, sino con la supresión de la limitación estatutaria de esta corporación que impedía el nombramiento de farmacéuticos como académicos de número, vigente hasta 1861. Desde su fundación, la comisión de remedios secretos o nuevos contó con un farmacéutico en su seno (tabla 2), aunque no siempre fuera él quien firmara los informes técnicos, sino quien durante la práctica totalidad del período ocupara la secretaría de esta comisión: el médico y

naturalista Sandalio de Pereda y Martínez (1822-1886). A partir de 1861, todos los informes sobre medicamentos fueron emitidos por la comisión de remedios secretos o nuevos establecida en el seno de la Real Academia médica (tabla 3).

Son escasos los datos de los que disponemos sobre la actividad profesional y la ubicación geográfica de quienes se interesaron por comercializar estos productos; en líneas generales se aprecia un mayor interés, aunque lejos de ser exclusivo, mostrado por parte de los inventores madrileños entre los nacionales y de las empresas francesas entre los extranjeros. En cuanto al entorno profesional parece observarse, desde los años centrales del XIX, una tendencia hacia la 'profesionalización' del desarrollo de nuevos medicamentos por peritos del entorno sanitario: médicos, farmacéuticos y veterinarios, en ocasiones acompañados por algunos drogueros.

6. REFERENCIAS Y NOTAS

1. González Bueno A., Basante Pol R. José Horteiga (1703-1761): la peripecia vital e intelectual de un boticario ilustrado. Madrid: Instituto de Estudios Madrileños. 2015.
2. Entre los estudios que han abordado la historia de esta corporación figuran: [Academia Médica de Madrid]. Noticia histórica del origen, progresos y estado actual de la Real Academia Médica de Madrid. Memorias de la Real Academia Médica de Madrid, 1797; 1: I-LI; Mariscal y García N. Historia general de la Academia Nacional de Medicina. Madrid: [s.n.], 1934; Mariscal García N. Historia general de la Academia Nacional de Medicina. En: Publicaciones Conmemorativas del II Centenario de su fundación. Madrid: Academia Nacional de Medicina [Imprenta J. Cosano], 1936, pp. 377-451; García González D. Historia de la Real Academia Nacional de Medicina. Primera época. 1733-1808. [Tesis doctoral]. Madrid: Universidad de Madrid, 1965; Matilla Gómez V. 1984. Historia de la Real Academia Nacional de Medicina. (Narrativa testimonial). Madrid: Real



- Academia Nacional de Medicina, 1984; Sánchez Granjel L. Historia de la Real Academia Nacional de Medicina. Madrid: Real Academia Nacional de Medicina [Imprenta Taravilla], 2010; Rocha Aranda O. da. La Real Academia Nacional de Medicina. Historia de un edificio centenario. Madrid: Imprenta Edipack, 2014; González de Posada F. El movimiento académico de las profesiones sanitarias en el marco de la Ilustración española. Historia contextualizada de la Academia Médica Matritense en el Siglo XVIII. [Tesis doctoral dirigida por Alberto Gomis Blanco]. Alcalá de Henares: Universidad de Alcalá, 2018; Díaz-Rubio García E. Real Academia Nacional de Medicina de España”. En: González de Posada F. (coord.) Las Reales Academias Nacionales en Madrid. Madrid: Instituto de Estudios Madrileños, 2022, pp. 157-177.
3. Archivo de la Real Academia Nacional de Medicina de España [ARANM], Libro de Actas I: f. 405r; f. 407v.
 4. Entre el 23/12/1824 y el 24/03/1828.
 5. “Título I. Del objeto de la Academia. Arto. 1º. La Real Academia de Medicina depende inmediatamente del Ministerio de Fomento, y tiene por objeto [...] 3º. Formar un Diccionario tecnológico de la ciencia. [...] 7º. Auxiliar al Gobierno con sus conocimientos científicos, evacuando las consultas que le pida sobre cualquier asunto de su competencia, principalmente sobre la vacunación, las endemias, epidemias, contagios y demas que corresponda á la salud é instrucción publicas [...] 10º. Redactar la farmacopea, petitorio y tarifa oficiales y cuidar de su impresión, de su espendicion y revision oportuna. 11º. Resolver las cuestiones de medicina forense que los Tribunales superiores y las audiencias le consulten” (ARANM, Libro de Actas X: [s.p.] [06/05/1876]).
 6. Con anterioridad a esta norma, la protección al inventor se ejecutaba a través de reales cédulas de privilegio de invención. Estas eran concesiones reales, emitidas a título individual y sometidas a la arbitrariedad propia del Estado del Antiguo Régimen, con las que nunca se gozaba de un auténtico derecho, únicamente de un privilegio dado por gracia real. Estas cédulas proliferaron durante la segunda mitad del siglo XVIII, aunque ya existían desde siglos atrás. Entre esta maraña de disposiciones reales, que atendían tan solo casos particulares, merece la pena destacar la real cédula de 20/05/1788, en la que, por vez primera, se fijan normas de carácter general sobre medicamentos; en ella Carlos III manda “que los inventores de remedios para la salud revelen la composición de los medicamentos [...] estableciendo la obligación de guardar secreto durante la vida del autor y diez años más a favor de sus herederos (...)” (Cf. Rodríguez Nozal R., González Bueno A. Entre el arte y la técnica: los orígenes de la fabricación industrial del medicamento. Madrid: CSIC, 2005; en particular pp. 289-344).
 7. Cf. los artículos 84-89 de la ley sobre sanidad (Gaceta de Madrid, 07/12/1855).
 8. Cf. el artículo 9.4 de la ley por la que se determinan las condiciones a que habrá de sujetarse todo español o extranjero que pretenda establecer o haya establecido en los dominios españoles una industria nueva (Gaceta de Madrid, 02/08/1878).
 9. Decreto declarando cuáles se consideran remedios secretos para los efectos del art. 84 de la ley de sanidad y derogando todas las disposiciones encaminadas a impedir la introducción en España de los productos galénicos extranjeros de composición conocida (Gaceta de Madrid, 13/04/1869).
 10. ARANM. Libro de Actas VIII: f. 88r. La junta de la Real Academia derivó la emisión del informe a la comisión de remedios nuevos, entonces recién fundada en el seno de la corporación.
 11. Rodríguez Nozal R., González Bueno A. Entre el arte y la técnica: los orígenes de la fabricación industrial del medicamento. Madrid: CSIC, 2005.
 12. Ley de 15/09/1892, de timbre del Estado (Gaceta de Madrid, 23/09/1892); el artículo 179.8 establece: “Todos los específicos y aguas minerales de cualquier clase, cuando se pongan á la venta, fijándolo en la etiqueta exterior del frasco ó botella, caja ó paquete que lo contenga”.



13. Real orden de 12/06/1893 (Gaceta de Madrid, 23/06/1893).
14. ARANM. Libro de Actas II: f. 232r. La solicitud, remitida a Juan Vicente Carrasco, a la sazón secretario de la Real Academia Médica de Madrid, se conserva en ARANM, leg. 30/1778.
15. El informe se guarda en ARANM, leg. 30/1778.
16. ARANM. Libro de Actas IV: [s.p.] [15/01/1839].
17. ARANM. Libro de Actas V: [s.p.] [17/01/1842].
18. ARANM. Libro de Actas VI: [s.p.] [07/07/1847].
19. ARANM. Libro de Actas VI: [s.p.] [15/07/1847].
20. ARANM. Libro de Actas VI: [s.p.] [29/11/1847].
21. ARANM. Libro de Actas V: [s.p.] [26/02/1852].
22. ARANM. Libro de Actas V: [s.p.] [26/05/1852]; *Ibid.*, Libro de Actas V: [s.p.] [09/07/1852]. Una situación similar se vivió ante la remisión a la Real Academia, por parte del Gobernador de la provincia de Madrid, de una botella para que efectuara el análisis del líquido que contenía y manifestara si lo considera nocivo para la salud. La Academia respondió que carecía de laboratorio para realizar este análisis y que este asunto era competencia del catedrático de Toxicología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Madrid (ARANM. Libro de Actas VII: [s.p.] [24/01/1859]).
23. Probablemente Juan Crespo y Lorente, asentado en tierras aragonesas en 1872 (El Restaurador Farmacéutico, 1872; 28(29): 230 [21/07/1872]).
24. ARANM. Libro de Actas VIII: f. 32r.
25. ARANM, Libro de Actas I: f. 244r. El informe, firmado por Casimiro Gómez Ortega y Pedro Gutiérrez Bueno el 17/02/1801, señala: "... pusimos treinta gramos de los Polvos contra la peste en seis onzas de Agua destilada, y esta disolvio seis gramos de una materia extractiva vegetal, muy semejante á la Raiz de Gengibre ó de Pelitre. / Veinte granos de dhos Polvos despues de calcinados dieron doce gramos de arcilla pura; de lo qual se infiere que cada treinta gramos de Polvos contra la peste contienen 18 gramos de arcilla y 12 gramos de la Raiz vegetal" (ARANM, 14/757).
26. El producto fue presentado en la Academia por Gregorio Bañares; José A. Pavón Jiménez expuso en su informe que el compuesto poseía una pureza, cristalización y blancura superior al comercializado procedente del extranjero. En virtud del análisis realizado por J.A. Pavón, la Academia acordó remitirle el título de académico corresponsal en el ramo de Farmacia (ARANM. Libro de Actas II: f. 70r.)
27. J.A. Pavón solicitó el análisis químico del producto; la corporación encargó el trabajo a Andrés Alcón y Gregorio Bañares quienes, meses más tarde, solicitaron de J.A. Pavón algunas porciones más de la misma planta, de edades diferentes para completar su análisis (ARANM. Libro de Actas II: f. 84r). J.A. Pavón presentó tres onzas en polvo (ARANM, Libro de Actas II: f. 112r) y unos paquetes de polvos de la raíz de Chinininga para que el presidente de la Academia los distribuyese con ánimo de poder proseguir con el estudio de su composición química (ARANM, Libro de Actas II: f. 147r).
28. Jacobo de Villa Urrutia comunicó a la Academia, el 02/09/1819, la llegada de una botella de 'bálsamo de Guatemala' procedente de México para su análisis (ARANM, leg. 26/1589).
29. ARANM. Libro de Actas IV: [s.p.] [02/04/1832].
30. La Real Academia de Medicina y Cirugía de Madrid tuvo noticia del producto a través de un anuncio aparecido en el Diarios de Avisos editado el 08/12/1834; el producto se vendía en una zapatería situada en Madrid, en la calle del Príncipe 7. Esta agua medicinal era preparada por el zapatero que ocupaba este establecimiento; tras su fallecimiento, la elaboración quedó en manos de su hijo (ARANM, leg. 48/2470C).
31. La Academia de Medicina y Cirugía de Madrid conoció este producto a través de un anuncio inserto en el Diario de Avisos publicado el 10/04/1837, en el cual se daba noticia de la venta de esta pomada, promocionada como eficaz para no contraer el 'virus sifilítico', la cual se despachaba en la botica de la Puerta del Sol a 20 reales el bote. La junta de la Academia acordó expresar al médico autor del preparado su 'preocupación' por la publicación de este específico en un periódico "en que por desgracia y a pesar de las leyes vigentes sobre la materia se anuncian con frecuencia charlatanes y curanderos, entre cuyo número no desea la Academia fuese considerado el señor



- Javaloyes” (ARANM. Libro de Actas IV: [s.p.] [16/05/1838]; ARANM, leg. 56/2719B).
32. El producto era bien conocido desde antiguo, se presentaba en las páginas de la Gaceta de Madrid del siguiente tenor: “Un gran número de profesores de medicina y cirugía, que tanto en esta corte como en otros puntos de la península han ensayado en los casos más desesperados las fumigaciones del Dr. D. Salvador Gosalbes, se han convencido de que este específico cura las enfermedades venéreas más rebeldes, y las erupciones de la piel más obstinadas.” (Gaceta de Madrid, 04/03/1820). “El Dr. D. Salvador Gosalves, médico-cirujano de esta corte, primer ayudante de ejército, inventor de las fumigaciones anti-venéreas aprobadas por el Gobierno, y D. Juan Laborie, comerciante francés, residente en la misma, habiendo tenido entre sí varias disensiones sobre la venta de dicho específico en las provincias del reino, han acordado reconciliarse mutuamente, dándose al efecto una pública satisfacción que les reponga en el concepto que gozaban entre sus conciudadanos” (Gaceta de Madrid, 11/10/1821).
33. Probablemente se trate del mismo José Antonio Oñez, ayudante de la Real Botica, contra el que el Colegio de Boticarios de Madrid, representado por su presidente, Agustín José de Mestre, interpuso una causa judicial, con fecha de 08/04/1820, a causa de un artículo publicado en El Constitucional (Archivo de la Real Academia Nacional de Farmacia [ARANF], leg. 36/7) y que, entre 1845/1847, solicitó su ingreso en la Sociedad Farmacéutica de Socorros Mutuos, encontrándose entonces establecido en Madrid (ARANF, leg. 65/1).
34. En la junta de la Real Academia de Medicina de 10/03/1837 se dio cuenta de un oficio de Pedro María Rubio, secretario de la Junta Superior Gubernativa de Medicina y Cirugía, fechado el 18/08/1836, en el que solicita la realización de un análisis de las pastillas distribuidas por el boticario [José Antonio] Oñez y Josefa Asensi, bajo el nombre de ‘fumigaciones del Sr. Gosálvez’ para poder realizar los análisis y ensayos necesarios para conocer sus efectos (ARANM, Libro de Actas IV: [s.p.] [02/10/1837]). Será Manuel Coll González quien trasladará el oficio de la Junta a Mariano Delgrás, subdelegado del Cuartel del Barquillo (18/10/1837); semanas después (17/12/1837), Lorenzo Melero comunicará a Manuel Coll que tiene en su poder una muestra de las pastillas solicitadas (ARANM, leg. 59/2792).
35. ARANM. Libro de Actas IV: [s.p.] [15/09/1838]. El 15/08/1838 llegó a la Real Academia, a través de Eugenio Gutiérrez Ayllón, subdelegado del partido de Guadalajara, una receta de una onza de ‘polvos de cantáridas’ presentado en una botica de dicha ciudad por un militar.
36. ARANM. Libro de Actas V: [s.p.] [06/04/1842]. La solicitud es presentada por el propio farmacéutico, quien solicita de la Real Academia una pensión por su invento.
37. El 24/02/1845 la Junta Suprema de Sanidad remitió a la Academia el expediente promovido por Joaquín Carbó, en el que solicitaba autorización para comercializar su específico junto con un ejemplar de prensa, correspondiente al 28/05/1844, en el que se reproducían unas declaraciones del autor en contra de la Junta Suprema de Sanidad y otras autoridades médicas (ARANM, leg. 59/2794). La comercialización del producto no fue autorizada.
38. En el verano de 1845 (27/08), Fermín Sánchez Toscano, miembro de la Junta Suprema de Sanidad, solicitó de la Real Academia un informe sobre la legitimidad del permiso para la elaboración y venta de una ‘pomada peruana’, elaborada y comercializada en un establecimiento situado en la madrileña calle de la Montera 27 y anunciada en el Diario de Avisos de Madrid correspondiente al 27/08/1845; será Lorenzo Melero Iruarte quien se ocupe del asunto e informe a Patricio Salazar Rodríguez, con fecha de 12/09/1845 (ARANM, leg. 63/2911). Un año después, a fines del agosto de 1846 (30/07), Fermín Sánchez Toscano vuelve a dirigirse a la Academia, esta vez para que tome las medidas oportunas con respecto al anuncio que aparece en el Diario de Avisos de Madrid, de 14/06/1846, bajo el epígrafe de “curación pronta y radical de las enfermedades secretas” (ARANM, leg. 63/2909).



39. En los comienzos de 1848, Francisco Javier Arnaiz solicitó a la Real Academia una certificación que atestiguase las buenas cualidades de un producto de su invención denominado 'gluten granulado', remitiendo para su examen algunos paquetes de esta sustancia (ARANM. Libro de Actas VI: [s.p.] [03/02/1848]). Meses después, en mayo de 1848, la Real Academia aprobó la petición de F.J. Arnaiz, acordando expedirle la certificación que solicitaba (ARANM. Libro de Actas VI: [s.p.] [06/05/1848]).
40. En esta ocasión fue la Real Academia de Ciencias quien reenvió, a la Real Academia de Medicina, el escrito del cura de Trémilly, donde detallaba los buenos efectos de las Ulmaria para la curación de las hidropesías (ARANM. Libro de Actas V: [s.p.] [10/04/1851]).
41. Ambrosio Concepción de Santo solicitó, en el verano de 1851 (28/08), un privilegio de invención para proteger su 'Zarzaparrilla vinosa' del que no se conserva la memoria descriptiva (Archivo Histórico de la Oficina Española de Patentes y Marcas [AHOEPM], privilegio Medicina 4).
42. En los primeros días de 1854 el Ministerio de Fomento remitió, a la Real Academia, una solicitud de privilegio de invención a favor de Antonio de Bra como inventor de un medicamento purgante; el expediente pasó a la comisión de higiene pública (ARANM. Libro de Actas V: [s.p.] [07/02/1854]).
43. La comisión denegó la solicitud de comercialización de estas pastillas (ARANM. Libro de Actas V: [s.p.] [16/01/1858]).
44. La comisión aprobó la solicitud de comercialización (ARANM. Libro de Actas V: [s.p.] [23/05/1859]).
45. En enero de 1859 (15/01), Tomás Rodríguez Rubio, miembro del Ministerio de la Gobernación, remitió a la Academia de Medicina la solicitud de privilegio de explotación de un bálsamo inventado por Dolores Berros de Losas; con fecha de 22/05/1859, la Academia de Medicina comunicó al Ministerio de la Gobernación su negativa a conceder este privilegio, remitiéndole, días después (24/05/1859), los reglamentos por los que había de regirse tal solicitud (ARANM, 86/3757). De todo ello se dio cuenta en la junta académica celebrada el 23/05/1859 (ARANM. Libro de Actas V: [s.p.] [23/05/1859]).
46. El informe emitido fue favorable a la comercialización de este producto (ARANM. Libro de Actas V: [s.p.] [26/11/1859]).
47. Las propiedades terapéuticas de este vegetal eran ya conocidas por la literatura científica (ARANM. Libro de Actas VIII: f. 43r).
48. La composición declarada del remedio contenía sustancias de acción terapéutica conocida, por lo que su comercialización fue aprobada sin mayores problemas (ARANM. Libro de Actas VIII: f. 43r.)
49. En el verano de 1860 el Gobernador de la provincia de Madrid solicitó informe de la Real Academia sobre la comercialización de unos polvos insecticidas y otros desinfectantes elaborados por el doctor Gravelle. La Academia contestó que procedería según la legislación vigente sobre remedios secretos y pidió al inventor de los polvos que revelase su composición, recordándole que, en el caso de proceder a un análisis químico, sería preciso hacerlo por cuenta del interesado ya que la corporación carecía de laboratorio (ARANM. Libro de Actas VIII: f. 35 r). La comisión de higiene pública realizó un informe favorable, por lo que su comercialización fue aprobada por la Real Academia (ARANM, Libro de Actas VIII: f. 59r).
50. En 1861 Teresa Martínez remitió a la Real Academia dos frascos de un aceite para los callos, junto con su composición, para que la corporación lo analizara y autorizara su comercialización. La solicitud paso a la comisión de higiene pública (ARANM. Libro de Actas VIII: f. 66r).
51. El informe fue desfavorable; los términos por los que fue denegada su autorización de comercialización fueron los siguientes: "El ingrediente de que se trata solo es una agregacion de medicamentos sin accion especifica alguna en la odontalgia perjudiciales en muchas reacciones, inutiles en otras, y pocas veces paliativo en los casos en que es vulgar y conocido el uso de medios idénticos o semejantes, y no siendo tal medicina util, conveniente, necesaria para la humanidad y mucho menos un específico



- como pretende el Sr. Muller, no hay lugar a que se le conceda el premio que expresa el artículo 87 de la ley de Sanidad, debiendo además desestimarse la autorización que pretende porque, dado el supuesto de ser un medicamento adecuado para aliviar en ciertos casos la dolencia, solo y exclusivamente á los Profesores de Farmacia corresponde con arreglo á las leyes vigentes, la venta y elaboración de toda clase de productos terapéuticos” (ARANM. Libro de Actas VIII: f. 88r).
52. En el momento de la entrega de ese material, Jacobo de Villa Urrutia López Osorio (1754-1833) se encontraba en la metrópoli, encausado por “redactar escritos subversivos”; se tiene noticia de su paso por la ciudad de Barcelona y su regreso a México en 1820 (Ortuño Martínez in RAH.DB-e).
53. Su pretensión venía de antiguo; ya en 17/07/183 anunciaba el producto, disponible en su domicilio madrileño: Puerta del Sol, 22. En 1845 solicitó “privilegio exclusivo para la venta del específico antivenéreo que posee”, el cual le fue denegado, pasando el asunto a manos de un Juez de primera instancia (Guereña J.-L. Elementos para una historia del preservativo en la España contemporánea. *Hispania*, 2004; 64(3): 869-896).
54. No disponemos de más datos sobre este personaje, posiblemente vinculado al ámbito balear, salvo el que, en 1862, fuera nombrado ‘Comendador de la Real Orden de Isabel la Católica’ (*El Balear [Palma]*, 08/02/1852; *El Heraldo [Madrid]*, 11/07/1852).
55. Pensamos que se trata de Antonio Sáenz de Miera, residente en Laredo (Cantabria), desde donde, el 20/11/1864, firma un escrito contrario a la instalación de farmacias militares (*La Farmacia Española*, 1864; 16(50): 788 [11/12/1864]; *Semanario Farmacéutico*, 1864; 13(13): 98 [28/12/1864]).
56. Cf. *El Droguero Farmacéutico*, 1857; 2(30): [1]. [01/12/1857]. Falleció en los primeros meses de 1872, a la edad de 86 años (*La Farmacia Española*, 1873; 4(16): 215. [18/04/1872]).
57. *El Restaurador Farmacéutico*, 1867; 36: 568 [08/09/1867] sitúa su fábrica en Nievre.
58. Es posible que se trate de Teresa Martínez Sorní, vecina de Valencia, viuda del cirujano que fue de los pueblos de Vinalesa y Foyos, fallecido a consecuencia de la epidemia cólica de 1854/55 (*La Farmacia Española*, 1905; 37(26): 405. [29/06/1905]).
59. ARANM. Libro de Actas V: [s.p.] [02/10/1841].
60. Cf., entre otros, los estudios de Albarracín Teulón A. La homeopatía en España. En: *Historia y medicina en España: Homenaje al Profesor Luis S. Granjel*, 1994, pp. 215-235; Puerto Sarmiento F.J. La terapéutica farmacológica en España y Europa durante la Edad Moderna. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*, 2007; 73(4): 1175-1198; Ramos Carrillo A., Venegas Fito C.J., Ruiz Altaba R. La difusión de las teorías homeopáticas en la España decimonónica. Dificultades y especificidades emanadas del modelo mediterráneo de Farmacia. *Llull*, 2018; 41(85): 129-138. De la participación de los miembros de la Real Academia de Medicina en la polémica homeopática se ocupó Albarracín A. El Premio Rubio de 1877 y la homeopatía: una polémica en la Academia. *Anales de la Real Academia de Medicina*, 1991; 108(2): 445-457.
61. En diciembre de 1861 (12/12), Tomás Santero y Moreno (1817-1888) escribirá a la Academia solicitando un dictamen sobre la falta de evidencia científica en la medicina homeopática; el dictamen fue elaborado por una comisión especial formada por Francisco Méndez Álvaro (1806-1883), José Calvo Martín (1814-1904), Tomás Santero Moreno (1817-1888), Quintín Chiarlone Gallego del Rey (1814-1874) y José María Santucho Moreno (1803-1883), lleva fecha de 10/01/1862. Apenas un mes después, el 19/02/1869, Juan Castelló Tagell (1803-1869) solicitará de la Academia que no emita una opinión sobre la utilidad de la medicina homeopática. Será Tomás Rodríguez Rubio, en nombre de la Dirección General de Beneficencia y Sanidad, quien, con fecha de 11/06/1862, requerirá de la Real Academia la entrega de la documentación concerniente a este sistema médico, la cual le fue remitida con fecha de 23/06/1862 (ARANM, leg. 91/4026).
62. Un informe, relativo a los abusos en la práctica



- de la homeopatía, elaborado entre 1864 y 1865, en el que se encuentran inmiscuidos, además de la propia Real Academia de Medicina, la Dirección General de Beneficencia y Sanidad (Ministerio de la Gobernación), las Academias de Medicina y Cirugía de Valladolid, Granada y Aragón, además de Eusebio-Rogelio Casas de Batista (1836-1889), Luis Martínez Leganés (1787-1878), Tomás Santero Moreno (1817-1888), José Ametller, Viñas (1832-1901), Juan Creus Manso (1828-1897) y Julián Calleja Sánchez (1836-1897) (ARANM, leg. 104/4667).
63. Desde 1844 hasta 1861 los farmacéuticos solo pudieron acceder a la Real Academia Nacional de Medicina como corresponsales, no pudiendo participar en la toma de decisiones de las comisiones formadas en el seno de la corporación.
64. ARANM, Libro de Actas VII: [s.p.] [10/05/1861].
65. ARANM, Libro de Actas VIII: f. 79 r.
66. ARANM, Libro de Actas VIII: f. 385 r. Con fecha de 10/02/1865, Matías Nieto Serrano, secretario de la Real Academia de Madrid, notificó a Quintín Chiarlone que la Academia le había nombrado miembro de la comisión de remedios nuevos (ARANM, leg. 99/4519).
67. ARANM. Libro de Actas IX: [s.p.] [04/02/1865].
68. ARANM, Libro de Actas IX: [s.p.] [19/07/1867].
69. ARANM, Libro de Actas IX: [s.p.] [01/02/1871].
70. ARANM, Libro de Actas X: [s.p.] [25/02/1873].
71. ARANM. Libro de Actas X: [s.p.] [01/03/1875].
72. Vinculado al Partido Moderado, estuvo al frente de la Dirección General de Beneficencia y Sanidad durante casi un sexenio, el 13/08/1864 fue nombrado director general de Telégrafos. Desempeñó la cartera de Ultramar en el último gabinete de Isabel II, acompañó a la reina al exilio parisino en 1868. Datos biográficos sobre este político, y reputado literato, en Romero Ferrer (RAH-DBe)
73. ARANM. Libro de Actas VIII: f. 109r. Los farmacéuticos solicitantes, disconformes con el informe, replicaron indicando que la definición de remedio secreto empleada por la Academia podía confundirse con la de medicamento galénico. La Real Academia de Medicina zanjó la polémica replicando que 'remedio secreto' era aquel cuya composición no era conocida.
74. El escrito de devolución queda firmado por Sandalio de Pereda, quien ocupaba el cargo de secretario de la comisión de remedios nuevos o secretos, lleva fecha de 10/09/1861 (ARANM, leg. 92/4034).
75. La Real Academia informó a la comisión de epidemias el 14/09/1861, en escrito firmado por Matías Nieto Serrano; a fines de diciembre de este 1861 (31/12) la administración ministerial volvió a interesarse por el resultado del informe, el cual nos consta que fue remitido con fecha de 02/04/1862, aunque, lamentablemente, no conservamos copia de él (ARANM, leg. 92/4034)
76. ARANM. Libro de Actas VIII: f. 496r.
77. La solicitud de informe fue remitida, al presidente de la Real Academia de Medicina, el 05/08/1867, por J. Ignacio Berro. El informe, realizado por el farmacéutico Quintín Chiarlone como ponente y avalado por la firma de Sandalio de Pereda y Martínez, secretario de la comisión, lleva fecha de 21/12/1867; en él se recordaba lo establecido en la ley de sanidad, donde se señalaba que las fórmulas de todos los medicamentos debían ir acompañadas de su composición; no lo estaban en este caso, por lo que la comisión se limitó a señalar esta ilegalidad (ARANM, leg. 102/4630).
78. El oficio del Ministerio de la Gobernación, dirigido al presidente de la Real Academia de Medicina, solicitándole un informe de la corporación sobre la introducción de agua medicinal de flor de naranjo, fue fechado el 20/04/1867. El informe, realizado por Sandalio de Pereda Martínez y avalado por Melchor Sánchez de Toca, quien ejercía como decano de la comisión, fue emitido el 11/05/1867; en él se describía el producto por la sencillez de su composición, facilidad de elaboración, aplicaciones en perfumería y virtudes medicinales; en opinión del ponente, se trataba de un remedio sencillo, y no de un medicamento galénico compuesto, por lo que no había motivo para impedir su introducción en España (ARANM, leg. 102/4627).
79. Un juzgado de primera instancia remitió una comunicación relativa a la causa seguida al 'señor García' por la venta de pastillas de



- rape. Esta comunicación pasó a la comisión de remedios nuevos (ARANM. Libro de Actas VIII: f. 82r).
80. Jean-Pierre Labélonye (1810-1874), farmacéutico de formación, es conocido por su actividad política: fue consejero general del Sena, concejal municipal de Chatou y miembro del consejo de redacción del periódico *Le Siècle*. En 1848 fue uno de los vicepresidentes de la *Association démocratique des amis de la Constitution*. Fue elegido diputado por Sena y Oise el 02/07/1871 y permaneció en este cargo hasta su fallecimiento. Su jarabe de digital gozó de un amplio aparato propagandístico (Cf. Labélonye J.P. *Notice sur le sirop de digitale...* [Paris]: Imprimerie de César Bajat [c. 1850]).
81. El expediente sobre el ‘Jarabe de Labelonye’ fue remitido a la Real Academia de Medicina por la Dirección General de Beneficencia y Sanidad; la junta de la Academia remitió la solicitud de informe a la comisión de remedios nuevos (ARANM. Libro de Actas VIII: f. 79r); poco tiempo después, este mismo organismo ministerial remitirá a la corporación una comunicación sobre la introducción de medicamentos para que se uniera a este expediente (ARANM. Libro de Actas VIII: f. 88r).
82. Jean Alfred Fournier (1832-1914) fue un dermatólogo francés, especializado en el estudio de las enfermedades de transmisión sexual (Huguet F. (ed.) *Les professeurs de la Faculté de Médecine de Paris: dictionnaire biographique, 1794-1939*. Paris: Institut National de Recherche Pedagogiques / Édition du CNRS, 1991). El producto había sido estudiado por Lépine J.: *Observaciones y nuevos resultados provenientes del empleo terapéutico de los granillos y del jarabe de hidrocotila asiática*. Paris: En Casa de Labé, [c. 1860/1870].
83. ARANM. Libro de Actas VIII: f. 179r.
84. ARANM. Libro de Actas VIII: f. 179r.
85. Suponemos que se trata del mismo Francisco Solá que, en 1856, tenía farmacia abierta en Alcarrás (Lleida) (Jordi González R *Colectánea de `speciers`, mancebos boticarios, boticarios, farmacéuticos practicantes de farmacia y farmacéuticos en Cataluña (1207-1997)*. Barcelona: Fundació Uriach 1838, 2003, cf. p. 808).
86. El expediente fue remitido por Tomás Rodríguez Rubio, director de la Dirección General de Beneficencia y Sanidad (ARANM. Libro de Actas VIII: f. 179r). Sería Sandalio de Pereda quien, por delegación de la comisión de remedios nuevos, de la que él formaba parte, se ocuparía de la elaboración del informe; una copia de este se conserva en ARANM, leg. 91/4016.
87. Como en otros casos, fue Tomás Rodríguez Rubio director de la Dirección General de Beneficencia y Sanidad, quien solicitó al presidente de la Real Academia de Medicina, en escrito fechado el 29/08/1862, un informe sobre la instancia presentada por José María Rivas y Morales requiriendo autorización para comercializar el producto (ARANM, leg. 91/4019). En esta ocasión el informe fue elaborado por Gregorio de Escalada y Sandalio de Pereda, quienes ostentaban, respectivamente, la presidencia y la secretaría de la comisión; está fechado el 29/10/1862. Tras ser asumido por la junta de la Real Academia, fue remitido a la Dirección General de Beneficencia y Sanidad en los inicios del diciembre de 1862 (03/12/1862) (ARANM, leg. 91/4019).
88. Con fecha de 04/06/1862, Tomás Rodríguez Rubio, director general de Beneficencia y Sanidad, remite a la Real Academia la solicitud de Domingo Méndez para que se le autorice a comercializar un bálsamo que ‘cura enfermedades externas’; el expediente pasó a la comisión de medicamentos nuevos y remedios secretos (ARANM, leg. 91/4018). El informe, fechado el 15/07/1862, queda firmado por Gregorio de Escalada y Sandalio de Pereda, decano y secretario de la comisión; se trataba de un líquido para la cura y desinfección de heridas, compuesto por azumbre de uvas de gato, zumo de limón, azúcar, manteca de puerco fresca y miel rosada. Los miembros de la comisión consideraron que no existían motivos suficientes para realizar experimentos, los cuales podrían ser perjudiciales para la salud de los usuarios, y negaron su autorización de comercialización. Aceptado por la junta de la Real Academia,



- el informe fue remitido a la Dirección General de Beneficencia y Sanidad el 15/07/1862 (ARANM, leg. 91/4018 ARANM. Libro de Actas VIII: f. 191r).
89. En el noviembre de 1861 (07/11), la Dirección General de Beneficencia y Sanidad remite a la Academia de Medicina una memoria y una muestra de un bálsamo, la cual les ha hecho llegar Antonio Mora para obtener privilegio (ARANM, leg. 76/3449). El informe de la comisión fue emitido por Sandalio de Pereda, ponente y secretario de la comisión permanente de remedios nuevos o secretos, queda firmado el 15/01/1862. El informe fue presentado y discutido en la junta académica celebrada el 29/03/1862; finalmente, la decisión de la Real Academia fue positiva a la comercialización del producto (ARANM, leg. 76/3449; ARANM. Libro de Actas VIII: f.191 r).
90. Debió tratarse de los polvos febrífugos ‘La Hortelana’, anunciados en la prensa profesional de las décadas de 1870 y 1880 como comercializados por el ‘Ldo. F. Fernández y López, sucesor de los elaboradores, sus tíos, D. Hermenegildo López y D^a. Dolores García’ (La Farmacia Española, 1877; 9(32): 511 [09/08/1877]; Boletín Farmacéutico, 1885; 3(38): [13]. [11/1885]).
91. Dolores García era esposa de Hermenegildo López, de quien nos ocupamos líneas más abajo (ARANM. Libro de Actas VIII: f.191r).
92. El informe emitido fue positivo para la puesta en el mercado del producto (ARANM. Libro de Actas VIII: f.191r).
93. Un Antonio Rivero de Alcalá, “Teniente graduado, Subteniente que fue de Carabineros [...] ofrece pasar al ejército de África en su clase por el tiempo que dure la guerra” (Gaceta de Madrid, 27/03/1860).
94. Tomás Rodríguez Rubio, director general de Beneficencia y Sanidad remitió, al presidente de la Real Academia de Medicina, el expediente de Antonio Rivero de Alcalá junto a un oficio fechado el 08/05/1862. Gregorio de Escalada y Sandalio de Pereda, decano y secretario de la comisión de remedios nuevos, desestimaron la solicitud, mediante informe de 15/07/1862, basándose en que el líquido de Antonio Rivero no curaba ni evitaba la reproducción del dolor odontológico, que por su composición podía ser perjudicial debido a sus cualidades estimulantes y paliativas y que existían en el mercado medicamentos iguales o semejantes para tratar estas odontalgias (ARANM, leg. 91/4017). La junta académica reunida el 16/07/1862 se mostró conforme con la propuesta y la remitió al Ministerio de la Gobernación (ARANM. Libro de Actas VIII: f. 295r).
95. Tomás Rodríguez Rubio, director general de Sanidad y Beneficencia (Ministerio de la Gobernación), remitió, con fecha de 09/09/1863, una solicitud de informe, dirigida al presidente de la Real Academia de Medicina, sobre el expediente de Hermenegildo López relativo a la autorización de comercialización de un medicamento. Sería Sandalio de Pereda, secretario de la comisión de remedios nuevos, quien, con fecha de 14/10/1863, informara favorablemente a estas pretensiones, tanto en su favor como en el de su mujer, Dolores García (ARANM, leg. 86/3772). La Real Academia transmitió esta opinión al Ministerio de la Gobernación (ARANM. Libro de Actas VIII: f. 483r).
96. ARANM. Libro de Actas IX: [s.p.] [20/06/1864].
97. Probablemente se trate de Vicente Rodríguez Blanco, farmacéutico, establecido en Sigüenza y miembro del Colegio de Farmacéuticos de Madrid desde el 12/04/1856 (ARANF, L-6b)
98. Próximo a finalizar el octubre de 1865 (27/10), desde el Ministerio de la Gobernación se remitió un oficio, al presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía, solicitando el informe de la corporación sobre un remedio contra el cólera morbo asiático inventado por el farmacéutico Vicente Rodríguez. Actuaron como informantes Sandalio de Pereda y Melchor Sánchez de Toca, ambos negaron, en escrito fechado el 11/03/1866, que el medicamento pudiera tener algún uso (ARANM, leg. 113/5114).
99. A fines de 1865 (07/12), desde la Dirección General de Sanidad (Ministerio de la Gobernación) se remitieron a la Real Academia de Medicina y Cirugía dos frascos



del elixir contra el cólera que el farmacéutico Bruno Martín declaraba haber inventado. Sandalio de Pereda y Melchor Sánchez de Toca, en representación de la comisión de remedios nuevos o secretos, se pronunciaron negativamente sobre su utilidad y empleo, mediante escrito fechado el 11/05/1866 (ARANM, leg. 113/5115).

100. Un oficio de la Dirección General de Beneficencia y Sanidad, dirigido al presidente de la Real Academia de Medicina, fechado el 29/04/1864, solicita informe sobre la concesión de un privilegio de invención para Primo Suárez, debido a su remedio anticolérico. Sandalio de Pereda y Martínez, actuando como secretario y ponente de la comisión de remedios nuevos, recibió el expediente de Primo Suárez meses después, en el inicio de diciembre de 1864 (09/12). Al poco de recibirlo emitió su opinión sobre este remedio que, como en otros casos, resultó negativa. La junta académica hizo suyo el informe de la comisión y lo remitió a la Dirección General de Beneficencia en el inicio de 1865 (03/01) (ARANM, leg. 97/4392).
101. En este caso es el Ministerio de la Marina quien, en los inicios de 1868, a través de la Dirección General de Beneficencia y Sanidad, se interesa sobre la utilidad del vino quinado de Lépine para combatir el escorbuto en la Armada. El expediente formado al efecto, junto a unas botellas del producto, fue remitido al presidente de la Academia de Medicina y Cirugía en 28/01/1867. Una nota interior de la Real Academia de Medicina, firmada por Matías Nieto Serrano en 01/02/1867, dirigida al presidente de la comisión de remedios nuevos, solicita se elabore un dictamen al respecto. Un escrito de José María Ródenas, funcionario del Ministerio de Gobernación, fechado el 28/02/1867 comunica a la Real Academia de Medicina que la solicitud de informe procede del Ministerio de Marina y que este organismo está interesado en la utilidad de este vino para combatir el escorbuto; como en ocasiones anteriores, es una nota interior de Matías Nieto Serrano (secretario de la Real Academia de Medicina), dirigida al decano de la comisión

de remedios nuevos quien, con fecha de 27/03/186, le hace conocedor de la información contenida en este escrito. Mediado marzo de 1867 (12/03), Sandalio de Pereda Martínez se dirige a Quintín Chiarlone comunicándole su decisión de que sea él quien emita el dictamen. Este presentará un primer informe con fecha de 01/05/1867, el cual sería aprobado por la junta de académicos y remitido al director general de Beneficencia y Sanidad en 22/06/1867. Desde el Ministerio de Gobernación se dirigiría acuse de recibo al presidente de la Real Academia de Medicina, el 17/07/1867, el cual, mediante una nota interior de Matías Nieto Serrano, fechada el 19/07/1867, pasó al decano de la comisión de remedios nuevos y secretos, comunicándole el oficio del Ministerio de la Gobernación. Con fecha de 16/11/1867, desde el Ministerio de la Gobernación se oficia a la Real Academia de Medicina requiriendo un nuevo dictamen sobre este asunto. Este segundo informe fue emitido por Sandalio de Pereda Martínez y Quintín Chiarlone, el 21/12/1867. El expediente incluye una carta de Lépine, fechada el 12/08/1867, dirigida a la Real Academia de Medicina de Madrid, defendiendo los vinos quinados como una buena cura; el escrito se complementa con un prospecto sobre las propiedades curativas de la quina; el escrito se presentó en el intervalo de redacción de los dos informes encargados a la comisión de remedios nuevos (ARANM, leg. 102/4626).

102. En el verano de 1853, residía en Barcelona, desde donde publicaba un periódico titulado El Albeitar (Boletín de Veterinaria, 1863; 9(240): 387 [30/08/1853])
103. En los inicios de junio de 1867 (03/06), un oficio emitido desde el Ministerio de la Gobernación al presidente de la Real Academia de Medicina comunica la solicitud de Pedro Martín Cardeñas sobre un privilegio de invención para un medicamento de uso veterinario; Sandalio de Pereda Martínez, en representación de la comisión de remedios nuevos, elaboró el informe, que quedó fechado el 03/10/1863; este fue aprobado por junta de académicos y remitido al Ministerio de la Gobernación. El informe



- denegaba la autorización de comercialización del producto, al no ser considerado un remedio específico (ARANM, 102/4629).
104. En el junio de 1867 (05/06) Giovanni Mazzolini remitió, a la Real Academia de Medicina, unas píldoras antifebriles para que fueran analizadas por la corporación; adjuntaba un folleto explicativo sobre su empleo (Roma, 1867) donde se informaba que el producto había sido premiado con medalla de oro por el Gobierno italiano. El informe, emitido por la comisión de remedios nuevos, queda firmado por Sandalio de Pereda Martínez el 09/12/1867 (ARANM, leg. 102/4628). La junta de académicos hizo suya la opinión de la comisión en su reunión de 03/01/1868 (ARANM. Libro de Actas IX: [s.p.] [03/01/1868]).
105. En los inicios de 1868 (07/01), el Ministerio de la Gobernación remitió, al presidente de la Academia de Medicina, un oficio con la solicitud de Rafael Torres para que se le permitiera la comercialización de un medicamento de su invención. El informe, desfavorable, elaborado por la comisión de remedios nuevos, lleva la firma de Sandalio de Pereda, está fechado el 22/10/1868 (ARANM, 109/4762).
106. Con fecha de 19/04/1869, la Dirección General de Beneficencia, Sanidad y Establecimientos Penales (Ministerio de la Gobernación) remitió a la Academia de Medicina cuatro frascos de una pomada inventado por Ramón Cerrato. El expediente pasó a la comisión de remedios nuevos o secretos de la Academia, la cual, en un informe firmado por Sandalio de Pereda y Melchor Sánchez de Toca el 03/06/1869, se pronuncia negativamente sobre la posibilidad de comercializar este producto (ARANM, leg. 115/5339).
107. En 27/03/1874 Mariano Gil y Royo estaba domiciliado en Madrid (Gaceta de Madrid, 06/04/1874). Fue miembro del denominado Comité de Salud Pública, órgano de la facción intransigente del partido Republicano Federal (Sánchez Corralejo J.C. Del Puente de la Alcolea al Cantonalismo. De las Guerras Coloniales al Protectorado de Marruecos. La Historia Bélica de España vista por el General Francisco Fernández Bernal (1847-1907). Laconías, 2021; 49(577): 28-36).
108. En la primavera de 1870 (30/05) Mariano Ballesteros, quien a la sazón ocupaba el cargo de director general de Beneficencia, Sanidad y Establecimientos Penales, remitió al presidente de la Academia de Medicina un oficio, junto a la solicitud de Mariano Gil y Royo de comercializar un antiherpético, solicitando la opinión de la corporación. El informe de la comisión de remedios nuevos, firmado por quien fuera el secretario y ponente, Sandalio de Pereda, el 22/05/1870, es favorable a ello. Tras su aprobación por la junta de académicos, el presidente de la Academia comunicó al Ministerio de la Gobernación, con fecha de 18/06/1870, la opinión de la corporación. En escrito posterior, datado el 07/07/1870, se pide a la Real Academia que analice las propiedades del remedio (ARANM, leg. 116/5386).
109. En los inicios de 1871 (23/02), Juan Valera, funcionario del Ministerio de Fomento, envía al presidente de la Academia de Medicina un oficio solicitando la opinión de la corporación sobre la autorización de comercialización de un medicamento presentado por Juan Calomarde; poco más de un mes después, el 04/04/1882, la comisión de remedios nuevos emite informe, firmado por Sandalio de Pereda. El borrador del informe definitivo, aprobado por la corporación, está datado el 09/04/1872 (ARANM, leg. 109/4776).
110. Miembro del Colegio de Farmacéuticos de Madrid (colegial 1104); estaba domiciliado en Madrid ([Colegio de Farmacéuticos de Madrid]. Lista general de los individuos que han sido admitidos en esta corporación, desde el día 21 de agosto de 1737 en que se instituyó por Real Cédula de Felipe V. Madrid: Imprenta á cargo de Gregorio Juste, 1870; cf. p. 23).
111. Avanzado el noviembre de 1873 (28/11), la comisión de remedios nuevos o secretos emite un informe, firmado por Sandalio de Pereda, en el que manifiesta una opinión negativa sobre la solicitud de Rufino López Romero para poder comercializar un medicamento de su invención contra el



- cáncer. La Academia aprueba el informe de la comisión y, en 22/12/1873, remite a López Romero la decisión (ARANM, leg. 124/5798).
112. En la primavera de 1873 (11/04), la Dirección General de Instrucción Pública remitió al presidente de la Real Academia de Medicina de Madrid la instancia presentada por Isidoro Ramos en la que solicitaba la autorización del Ministerio de la Gobernación para comercializar un remedio nuevo contra las afecciones reumáticas. El informe de la comisión de remedios nuevos o secretos, firmado por Sandalio de Pereda en 28/11/1873, es contrario a las pretensiones del inventor (ARANM, 124/5800).
113. Según la información proporcionada por la Sección y Gabinete central de Correos (Gaceta de Madrid, 10/09/1870), el 07/09/1870 Luisa Chapuy estaba domiciliada en Toledo. Estuvo casada con José Navarro Alza, residente en Toledo, del que enviudó el 10/02/1862 (La Correspondencia de España [Madrid], 11/02/1863)
114. Pedro Manuel de Acuña, director general de Beneficencia, Sanidad y Establecimientos Penales requirió de oficio, en 26/06/1874, al presidente de la Academia de Medicina y Cirugía de Madrid, el dictamen de la corporación sobre una instancia de Luisa Chapuy en donde solicitaba la venta de un bálsamo que había inventado. El informe, firmado por Sandalio de Pereda, en nombre de la comisión de remedios nuevos, datado el 08/07/1874, será desestimatorio (ARANM, leg. 123/5723).
115. Es posible que pudiera tratarse del mismo Luis del Castillo y Trigueros que, desde el 07/10/1879, ocupó la plaza de encargado de negocios de España en Japón y, desde el 07/06/1883, actuó como ministro residente del Reino de España en ese país, plaza en la que permaneció hasta 1895 (Barlés Báguena E. El diplomático español Francisco de Reynoso (1856-1938) y su recorrido por el Japón Meiji. Mirai. Estudios Japoneses, 2017; 1: 195 -215).
116. A finales de agosto de 1874 (24/08/1874) Pedro Manuel de Acuña, desde la Dirección General de Beneficencia, Sanidad y Establecimientos Penales, solicitará al presidente de la Academia de Medicina y Cirugía de Madrid, un dictamen de la corporación sobre la instancia de Luis del Castillo y Trigueros, en la que pedía autorización para comercializar un aceite, elaborado por él, para combatir el reuma. El dictamen, firmado por Sandalio de Pereda, como secretario y ponente de la comisión de remedios nuevos o secretos, es desestimatorio de la licencia (ARANM, leg. 123/5721).
117. Puerto Sarmiento FJ. Madrid en negro. Las invasiones de cólera durante el siglo XIX. [Alcala la Real (Jaén)]: El Ojo de Poe / Fundación de Ciencias de la Salud, 2023.

Si desea citar nuestro artículo:
La autorización para la comercialización de medicamentos en la España del siglo XIX: los informes de la Real Academia de Medicina (1800-1874)
 Cristina Martínez González, Antonio González Bueno
 An Real Acad Farm (Internet).
 An. Real Acad. Farm. Vol. 90. nº 4 (2024) · pp. 395-419
 DOI:<http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2024.90.04.01>



ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Estudio de problemas de sueño y dolor crónico. Análisis comparativo entre pacientes que acuden a servicios especializados frente a atención primaria
Study of sleep problems and chronic pain. Comparative analysis between patients attending specialized services versus primary careAntonio Javier Martínez García¹, Ana María Peiró Peiró^{2,3}, Purificación Ballester Navarro¹

1 UCAM, Universidad Católica de Murcia.

2 Hospital Universitario Dr. Balmis. Servicio de Farmacología Clínica

3 Departamento de Farmacología Clínica, Pediatría y Química Inorgánica de la Facultad de Medicina. Universidad Miguel Hernández de Elche

e-mail: antoniojaviermartinezgarcia@gmail.com

Trabajo ganador del premio Alcaliber en el Concurso Científico 2023 de la RANF

Recibido el 12 de octubre de 2023; aceptado el 15 de diciembre de 2023

Disponible en Internet el 31 de enero de 2025

PALABRAS CLAVEDolor
Crónico
Sueño
Ansiedad
Depresión**RESUMEN**

El dolor ocupa una mayoría de las consultas en los servicios de salud en todo el mundo, un 20% en España. La mitad de estos pacientes tiene problemas de sueño. Es importante evaluar cómo el sueño se afecta por la intensidad de dolor, comorbilidades y tratamiento en pacientes de servicios especializados como la Unidad de Dolor (UDO), y también en la Oficina de Farmacia (OF), donde acuden de diversas especialidades. Se encuestaron a pacientes con y sin quejas sobre su sueño. Todos respondieron un cuestionario que abarcaba aspectos clínicos (intensidad de dolor), comorbilidades que afectaban al sueño (HAD- ansiedad y depresión), y sueño (cuestionarios Pittsburgh y MOS-S). **RESULTADOS:** Se reclutaron 192 pacientes con dolor (UDO=137, OF=55), con edades comprendidas entre 46 y 77 años, todos ellos con una intensidad de dolor que osciló entre los 5.2/10 en la OF, y 6.9/10 en la UDO. Se encontraron valores elevados de ansiedad en el grupo de pacientes de OF, como en los de la UDO, así como valores elevados de depresión en un subgrupo de los pacientes de la UDO. Se encontraron especialmente alterados los valores de sueño del cuestionario MOS-S (principalmente falta de aliento y elevada somnolencia), además el resultado del Pittsburgh dio un valor total que indicaba la necesidad de un control médico. El dolor es una entidad multidimensional, y pueden ser muchos los aspectos que pueden estar empeorando el sueño, sin embargo, lo que es indiscutible es que hay una labor en aras de mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

KEYWORDSPain
Chronic
Sleep
Anxiety
Depression**ABSTRACT**

*Pain occupies a majority of consultations in health services around the world, 20% in Spain. Half of these patients have sleep problems. It is important to evaluate how sleep is affected by pain intensity, comorbidities and treatment in patients in specialized services such as the Pain Unit (UDO), and the Pharmacy Office (OF) where they come from various specialties. Patients with and without complaints about their sleep were surveyed. All patients answered a questionnaire that covered clinical aspects (pain intensity), comorbidities that affected sleep (HAD- anxiety and depression), and sleep (Pittsburgh and MOS-S tests). **RESULTS:** 192 patients with pain were recruited (UDO=137,*

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



OF=55), aged between 46 and 77 years, all of them with pain intensity that ranged between 5.2/10 in the OF, and 6.9/10 in the UDO. High anxiety values were found in the group of OF patients, as in those from the UDO, as well as high depression values in a subgroup of the UDO patients. The sleep values of the MOS-S tests were found to be especially altered (mainly shortness of breath and high drowsiness), and the Pittsburgh result gave a total value that indicated the need for medical control. Pain is a multidimensional entity, and there may be many aspects that may be worsening sleep. However, what is indisputable is that work is needed to improve the quality of life of these patients.

1. INTRODUCCIÓN

El dolor crónico no oncológico (DCNO) es una de las principales razones por las que los pacientes acuden a los servicios de salud en todo el mundo. En España, el dolor es un gran problema de salud general que afecta a cerca del 20% según diferentes estudios (1-3). Además, en cuanto al análisis por sexos la prevalencia del dolor se ve más acentuada en mujeres, con cifras cercanas al 30% (1,4,5). El problema, a su vez se incrementa con una mayor dificultad de diagnóstico de esta sintomatología sumada al sesgo que afecta a las pacientes femeninas. La consecuencia es un retraso en su diagnóstico y un perfil de seguridad analgésica diferente (6).

Globalmente la afección de DCNO es una de las principales razones por la que los pacientes acuden al sistema sanitario para ser tratados (7). En función de su naturaleza y gravedad del dolor, pueden ser atendidos en diferentes centros y unidades como son atención primaria, servicio de urgencia en Hospitales y Unidad del dolor (tras la derivación de atención primaria) (8,9).

Muchos son los tratamientos posibles para poder tratar tanto dolor agudo (DA) como DCNO y se han intentado armonizar en su prescripción por parte de la OMS mediante la escalera analgésica desde 1986. Uno de los principales tratamientos que se indican para el DCNO es el uso de opioides y sus derivados (6,10,11). Respecto al dolor agudo, el principal arsenal terapéutico radica en el uso de Antiinflamatorios No Esteroideos (AINES), siendo el primer escalón terapéutico el uso de paracetamol en dolores leves y otros AINES

(como ibuprofeno o dexketoprofeno) asociados a opioides menores en dolores moderados e intensos (8,9).

La relación entre dolor y sueño ha sido objeto de estudio durante un largo periodo de tiempo, destacando además una sinergia negativa con efectos adversos más frecuentes de los opioides: el insomnio, la depresión respiratoria y somnolencia diurna (11,12). Es por esto que existe controversia de si un opioide como tratamiento crónico es el mejor tratamiento para el DCNO (10,13).

Tanto el dolor como los problemas de sueño, son conceptos muy estudiados por la literatura demostrando que existe una fuerte relación e interacción entre ellas dos (13-15). El dolor además, puede llegar a representar una carga significativa en el propio paciente sobre todo en situaciones cotidianas como el descanso (12). El dolor puede afectar negativamente al sueño y a su vez, la falta de sueño puede aumentar la percepción de dolor (13-16). Tal es este vínculo, que estas condiciones coexisten en más del 50% de los pacientes, teniendo en su mayoría dificultades para dormir o algún otro tipo de Trastorno de Sueño (TS) (15,17).

Por otro lado, se han observado comorbilidades importantes asociadas a sufrir DCNO como son la ansiedad y la depresión (acentuado además los TS) (18,19). Siendo la primera un estado emocional más frecuente asociado al DA y la segunda al DCNO (8,20), pero ambas (estando relacionadas) son superiores a la población general.

A nivel nacional, poca es la información existente sobre pacientes con DCNO, DA y sus comorbilidades en Oficina de Farmacia (OF).



Nos vemos en la necesidad de realizar este estudio con el fin de abrir un campo de investigación sobre un tema de importancia general que afecta a tantas personas. Creemos importante también, estudiar cómo afecta el género a la hora de prescribir el tratamiento y observar la evolución de este en función en función de esta variable.

2. OBJETIVOS

El objetivo general de esta investigación es analizar y describir la relación entre problemas de sueño y dolor en pacientes que acuden a servicios especializados y atención primaria incorporando el análisis considerando la variable sexo.

Los objetivos específicos son:

- Relacionar el nivel de dolor declarado por el paciente y su prescripción y compararlo con criterios establecidos en la Escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS).
- Comparar cómo se prescriben analgésicos (grupo farmacológico) en función de la especialidad médica.
- Estudiar si existe alguna relación entre los efectos adversos de los fármacos utilizados para tratar el dolor.
- Describir qué comorbilidades están asociadas al dolor, falta de sueño y/o pérdida de calidad de este, como depresión/ansiedad.
- Analizar cómo duermen los pacientes que están en tratamiento con analgésicos, desde antiinflamatorios no esteroideos, antiepilépticos o derivados de la morfina.
- Relacionar los valores EVA de dolor y alivio con el tratamiento prescrito por los profesionales sanitarios.

3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1. Diseño del estudio

Estudio transversal y prospectivo que trata de explicar la relación entre los TS que son derivados tanto del DCNO, como de la medicación que recibe para tratarlo. El presente proyecto ha sido aprobado por el comité de ética de la UCAM (CE 032307).

3.2. Sujetos a estudio

Este estudio se realizó en una muestra de pacientes reclutados bajo 3 premisas. En primer lugar, pacientes con DCNO atendidos en la unidad del dolor (UDO) del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA), con un tratamiento opioide desde hace 6 meses o más. Además, se incluye un grupo control con un tamaño muestral similar a los pacientes con DCNO, de pacientes con DCNO pero sin problemas de sueño auto declarados. Ambos grupos de pacientes son de la misma área geográfica, ya que los datos han sido recogidos en el HGUA.

Por otro lado tenemos a pacientes con DCNO y DA, que han sido atendidos en OF. Estos grupos de pacientes ambulatorios de pertenecen al área geográfica mediterránea, comprendida entre Murcia y Alicante.

Los candidatos y finalmente participantes de este estudio lo fueron después de haber revisado y cumplido los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

Todos tuvieron una edad comprendida entre 18 y 80 años

Estaban experimentando un estado de DA o DCNO

Recibían un tratamiento estable con analgesia de cualquier tipo, siendo necesario que el grupo de casos del HGUA tomaran opioides durante al menos 6 meses

Todos han firmado un consentimiento informado.

El grupo control no tenía ningún problema de sueño asociado auto reportado y pertenece a la misma zona geográfica que los casos



Criterios de exclusión:

Se excluirán los pacientes que hayan rechazado firmar el consentimiento informado por escrito para la participación en el estudio.

Aquellos pacientes que estén en tratamiento farmacológico específico para el sueño (melatonina).

Quienes su estado de salud les incapacitará para la participación.

Usuarios que pese a tener recetado un medicamento analgésico, no hacen uso de él o no tienen dolor.

Finalmente, un motivo de exclusión en el análisis es la pérdida de seguimiento de aquellos sujetos que hayan decidido por decisión propia no seguir en el estudio. Pacientes que por motivos ajenos al estudio se ha perdido el seguimiento o no han cumplimentado el cuestionario de recogida de datos (CDR, Anexo 1).

3.3 Variables

Para poder recoger toda información que comprenda datos sobre calidad de vida, dolor y sueño se ha diseñado un cuestionario de recogida de datos (CRD) (Anexo 1).

El CRD se ha realizado en 13 farmacias de las cuales 9 estaban localizadas en la Región de Murcia y 3 en la Comunidad Valenciana y 1 en Castilla la Mancha. El periodo de recogida de datos se inició el 6 de marzo hasta el 27 de abril de 2023.

Todos los pacientes incluidos en los tres grupos van a cumplimentar el CRD. Estas variables corresponden a la variabilidad subjetiva de sueño y dolor:

3.3. a. Variables subjetivas de dolor y alivio

Variables subjetivas de dolor:

Escala visual analógica (EVA) de dolor: Se trata de una herramienta cuya utilidad es ayudar a medir la intensidad del dolor que siente un paciente en el momento que está realizando la encuesta. Está caracterizada por ser una línea recta de unos 10 cm representando el cm 0 la sensación de

inocuidad frente al dolor mientras que el extremo 10 significa el dolor máximo que puede llegar a sentir en cualquier momento (21). Una de sus principales utilidades es la correcta prescripción y dosificación de un analgésico de acuerdo a la escala analgésica de la OMS (22).

EVA de alivio de dolor: Su funcionamiento es el mismo que la EVA de dolor. La principal diferencia es que el paciente marque cual es el grado de mejora frente al dolor una vez consumido su medicación analgésica. Una de sus principales indicaciones es evaluar si la indicación farmacológica es la correcta (23,24).

3.3. b. Variables subjetivas de calidad de vida y estado de salud

EuroQol-5D (EQ-5D): Herramienta sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con atención primaria. Se trata de otra escala EVA, esta vez en sentido vertical y cuya longitud es de 0-100 mm. Divide el mejor estado de salud imaginable (parte superior de la recta) frente al peor estado de salud posible (parte inferior de esta) (25). El paciente deberá marcar cuál es su estado actual frente a estas dos dualidades.

Además, el EuroQol se completa respondiendo a otras preguntas cerradas sobre movilidad, cuidado personal etc. (25). Las opciones de menor gravedad se codifican con "1" siendo la respuesta "no tengo problema", "2" en las valoraciones intermedias cuando el usuario responde "Tengo algunos problemas" y "3" en las opciones más graves.

Tras responder a las cinco preguntas, se crea un código por ejemplo: 11123 que clasificaría al paciente en función de su perfil.

3.3. c. Variables relacionadas con las comorbilidades:

Escala de Ansiedad y Depresión del Hospital (HADS): Es una de las mejores herramientas para conocer estas dos patologías y otros estados de salud que podrían ser derivador del dolor (26,27). Este



instrumente es ampliamente utilizado a nivel ambulatorio y se caracteriza por tener 7 preguntas de múltiple respuesta (28). Estas preguntas califican entre 0 y 3. El rango total varía de 0 a 21. De 0 a 7 correspondería a un estado normal del paciente, 8-10 sería la puntuación límite y de 11 a 21 correspondería a una situación de angustia psicológica.

3.3. d. Variables relacionadas con el tratamiento y los eventos adversos:

Tratamiento del paciente. Se recoge en dos tablas el tratamiento prescrito al paciente. La primera tabla recoge el número total de opioides prescritos y dosis total de opioides convertida a equivalente de morfina (29). La segunda tabla comprende cualquier medicamento analgésico prescrito y consumido por parte del paciente. También hace referencia a fármacos cuyo uso se vea derivado del propio dolor, véase benzodiacepinas, neurolépticos, antipsicóticos etc.

Eventos adversos más frecuentes asociados a los analgésicos según sus fichas técnicas, véase (Anexo 1).

Lugar de diagnóstico y prescripción. Se trata de un cuestionario semi-cerrado. Eso quiere decir que las dos primeras opciones correspondían a Urgencias y Atención primaria (AP). Si el lugar de prescripción del analgésico no correspondía a ninguna de estas opciones y fue por parte del especialista, se solicitaba escribir cual fue.

3.3. e. Variables subjetivas de Sueño:

Cuestionario del Sueño MOS-S: (del inglés Medical Outcomes Study Sleep). Se trata del mejor instrumento para medir la calidad del sueño en estudios clínicos sobre el dolor (30). Pese a que se trate de una encuesta con puntajes interpretables, sus propiedades psicométricas (confiabilidad y validez) son altas (31). Está compuesta por 12 preguntas que abarca diferentes cuestiones sobre la calidad del sueño con un promedio de 6 respuestas posibles en la mayoría de

cuestiones (32). Este cuestionario evalúa alteraciones del sueño, ronquitos, somnolencia, sensación térmica y diferentes dolores. Los resultados se dividen en 7 clasificaciones: Alteración (SLPD), Ronquidos (SLPSNR), Falta de aliento (SLPSOB), Cantidad (SLPQ), Sueño óptimo (SLOP), Suficiencia (SLPA), Somnolencia (SLPS), Índice 6 (SLP6) y Índice 9 (SLP9). El rango varía entre 0-100 (33).

Índice de calidad del sueño de Pittsburgh (PSQI): se trata de una herramienta útil para medir la calidad subjetiva del sueño (34) además de ser el instrumento más utilizado en la literatura científica (30,35). Está compuesto habitualmente por 19 ítems sobre hábitos de sueño en el último mes. Abarca diferentes cuestiones como calidad subjetiva del sueño, latencia del sueño, duración del sueño, eficiencia habitual del sueño, trastornos del sueño, uso de medicamentos para dormir y disfunción diurna. Además, divide a los participantes en “buenos dormidores” y “pobres dormidores” (36), siendo 5 la división correspondiente entre ambos grupos (36).

Para facilitar una correcta comprensión del test por parte del paciente, se ha reducido a 10 cuestiones, siendo la pregunta 5 la que abarca los 9 restantes. Cada ítem tiene una puntuación que oscila entre 0 a 3 puntos.

Este cuestionario tiene un puntaje máximo de 21, siendo 0 una calidad de sueño perfecta y 21 la peor calidad de sueño posible.

3.4 Búsqueda bibliográfica

A la hora de recoger referencias se ha realizado una búsqueda de artículos en el buscador de ciencias de la salud PubMed entre los años 2013 y 2023, utilizando palabras clave como: “PAIN”, “CRONIC PAIN”, “SLEEP”, “TREATMENT”, “OPIOID”. Se utilizaron en todas las búsquedas el operador booleano AND con el fin de encontrar los artículos más específicos.



Un ejemplo de búsqueda sería: (((((chronic pain) AND (pharmacological treatment)) AND (sleep measures)) AND (sleep)) AND (questionnaires)) AND (effect)) AND (opioids).

3.5 Análisis estadístico

En el presente estudio, las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar. Las variables cualitativas se presentaron como porcentajes. La normalidad de las variables cuantitativas se evaluó por medio de la prueba Shapiro-Wilk. Se consideran variables no normales aquellas en las que el valor de la p en la prueba es igual o inferior a 0.05. Para el estudio de significación de las variables cuantitativas en parejas se empleó la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney. Cuando se establecieron comparaciones entre 3 grupos o más, se empleó una prueba ANOVA o un Kruskal Wallis. Se ha empleado la prueba Chi cuadrado con la corrección de Yates para las variables cualitativas. Se ha empleado el software informático GraphPad Prism Versión 9.5.1 (733) para estos análisis y se ha marcado como umbral de significación un p valor inferior o igual a 0.05.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A continuación se presentan el número total de pacientes que se han incluido en el presente estudio por grupo. Por un lado, se encuentran los pacientes con DCNO atendidos en la unidad del dolor del HGUA (46 con problemas de sueño, y 91 sin quejas de problemas de sueño aparentes) y los 55 pacientes entrevistados en las Oficinas de farmacia (OF) con DCNO y DA.

Tras realizar una búsqueda, podemos afirmar que el presente estudio es pionero a nivel nacional a la hora de analizar el sueño en pacientes con DCNO y DA en la OF. En este estudio que ha analizado el sueño de 55 pacientes de oficina de farmacia, y lo ha comparado con 137 pacientes que acuden al HGUA se ha visto que en general esta población presenta elevados problemas de sueño, así como una serie de efectos adversos y comorbilidades que se encuentran claramente determinados por el sexo. Tras realizar esta investigación se atisban diferentes cuestiones respecto a la relación entre el dolor y el sueño.

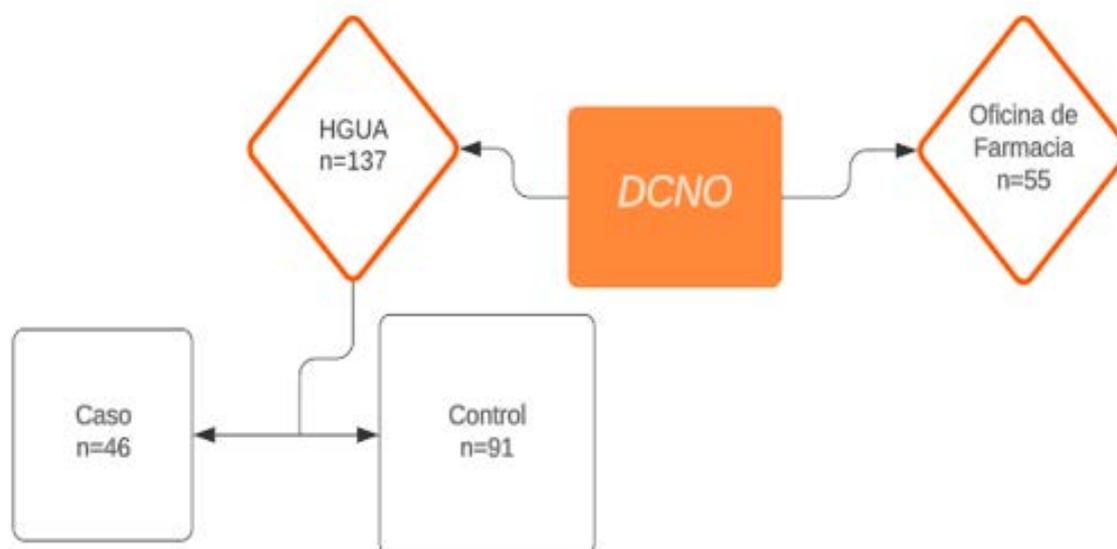


Figura 1. Diagrama de flujo reclutamiento de participantes



4.1 Análisis de variables sociodemográficas

Debido a que el tamaño muestral de los tres grupos fue diferente, se analizó la distribución por sexo y edad entre los tres grupos del estudio (OF, casos y controles) y también intragrupo. En ninguna de las comparaciones se vieron diferencias significativas por lo que la composición de los grupos, a pesar de que las n fueron diferentes fue homogénea y comparable.

La mayor parte de los participantes reclutados en las OF estaban jubilados (44%), seguido de pacientes en activo (Tabla 1). Estos datos no se pudieron recoger de la muestra de pacientes de la Unidad de dolor del HGUA.

Respecto a los datos descriptivos demográficos recogidos en el HGUA, se obtuvo una muestra total de 137 pacientes de los

cuales 46 correspondían al grupo “Caso”. Las restantes 92 muestras corresponden al grupo control, de los cuales se conoce el sexo de 84 de ellos.

El tiempo de evolución del dolor en pacientes entrevistados en OF es superior a 6 meses en el 80%, considerándose DC, un 11% con la duración del dolor era inferior a 3 meses, y el 9% una duración entre 3 y 6 meses.

El principal dato que se destaca es que más de la mitad de las indicaciones de analgésicos fueron indicadas en AP (médico de cabecera) con un 50,1%, siendo este dato especialmente marcado en las mujeres (59,4%). Por el contrario, las indicaciones realizadas en Urgencias abarcan el 1,82% (un único paciente).

A lo largo de los años, diferentes autores en diferentes países llegan a la conclusión de que

Tabla 1. Datos descriptivos demográficos Oficina de Farmacia

Pacientes (%)	OF (n=55)			
	♂ (n=23)	♀ (n=32)	T (n=55)	
	42	58	100	
Edad (años, M+SD)	59,7 ±13,3	64,2 ±16,5	62,3 ±15,3	
Situación laboral (%)	Empleado	43	25	33
	En paro	9	6	7
	Jubilado	39	47	44
	Estudiante	0	0	0
	Incapacidad temporal	4	13	9
	Incapacidad permanente	4	9	7

7[♂]: Hombres; [♀]: Mujeres; [%]: Porcentaje; [M]: Media; [NA]: Dato no disponible; [SD]: desviación standard; [T]: Total

Tabla 2. Datos descriptivos demográficos Unidad de Dolor

HGUA (n=138)	Casos (n=46)			Controles (n=92)		
	♂ (n=11)	♀ (n=35)	T (n= 46)	♂ (n=35)	♀ (n=49)	T (n= 84)
Pacientes (%)	24	76	100	42	58	100
Edad (años, M+SD)	56,0 ±9,6	56,9 ±10,4	56,9 ±10,4	57,3 ±16,1	61,1 ±	61,1
SL (%)	NA	NA	NA	NA	NA	NA

NA[♂]: Hombres; [♀]: Mujeres; [%]: Porcentaje; [M]: Media; [NA]: Dato no disponible; [SD]: desviación standard; [SL]: Situación laboral [T]: Total



Tabla 3. Lugar de prescripción

Lugar de prescripción (%)	♂	♀	T
Urgencias	4	0	2
Atención Primaria	39	59	51
Traumatología	13	13	13
Reumatología	13	13	13
Unidad del Dolor	13	3	7
Neurología	4	6	5
Unidad del Dolor y Urología	4	0	2
Neurología y Psiquiatría	0	3	2
Reumatología y Traumatología	4	0	2
Reumatología y Cardiología	4	0	2
Unidad del dolor y Traumatología	0	3	2

2[♂]: Hombres; [♀]: Mujeres; [%]: Porcentaje; [T]: Total

las mujeres sufrían más por dolor crónico y visitan más al médico que los hombres (37,38), dato que iría en la línea de los resultados obtenidos en este estudio. Uno de estos autores además, con un tamaño muestral (y proporción hombres/mujeres) similar a este caso encontró que las mujeres percibían un dolor diurno más alto en promedio que los hombres, incluyendo la prevalencia de otras patologías asociadas como estrés y ansiedad (37).

4.2 Análisis Clínico

Al comparar los valores totales por grupo de intensidad de dolor, se apreció una diferencia significativa (p valor 0,003), siendo valores más elevados para el grupo de la UDO (Tabla 4 y 5). Al hacer el análisis por sexo, intergrupo, se apreció que los hombres presentaron un valor de EVA significativamente inferior al de las mujeres (p valor 0,0039), pero no hubo diferencias intragrupo. La intensidad de dolor estuvo condicionada por el sexo, y por el sitio de reclutamiento. No se apreciaron diferencias significativas en el caso del alivio, por lo que ninguno de los tratamientos farmacológicos del estudio presentó una tasa de éxito destacable. Los resultados obtenidos en la OF podemos encontrarlos en la tabla 4 y el HGUA en la Tabla 5.

En primer lugar, cabe destacar como la propia percepción del dolor es superior en mujeres de los pacientes entrevistados en OF. Esto está en la línea con lo descrito por Andrews et al. en su estudio donde dedica un apartado a las diferencias entre percepción del dolor entre sexos(37).

A su vez ellas acuden más a AP que los hombres ya que la indicación es superior en este nivel asistencial este dato es similar a lo descrito por Calsina-Berna et. Al. donde describen que el 56% de las mujeres que acudían a servicios de atención primaria era por esta sintomatología(39). Stevans et al., en realizó un estudio en 2021 con una muestra de 5233 pacientes que acudieron a AP por dolores lumbares agudos siendo en este estudio el 58% mujeres(40). La posibilidad de que se recete y atienda más a mujeres en atención primaria puede deberse también a que la derivación hacia el médico especialista se realice menos en pacientes del sexo femenino aunque faltan estudios para determinar dicha causa.

De acuerdo con los objetivos propuestos, se realizaron contrastes entre los valores medios de las escalas de EVA dolor y alivio entre los pacientes que tomaban opiáceos y no tomaban opiáceos. Así como los valores de los pacientes con analgesia mediante AINs, comparados con la analgesia de opiáceos. En ninguno de



estos dos contrastes se encontraron diferencias significativas, esto significa que la analgesia no se está pautando en relación a lo propuesto en la escalera de analgesia de dolor de la OMS en la que dolores más intensos (más valor de EVA dolor) están relacionados con prescripción de opiáceos.

Otro dato interesante a destacar es que ellas sienten menos alivio con el tratamiento

farmacológico indicado, por lo que puede ser que no se esté haciendo un correcto diagnóstico y/o indicación del grupo farmacológico adecuado. Este dato se ve contrapuesto al cambio de medicación para el dolor, en el que los datos son muy similares, siendo ligeramente inferior en el caso de las mujeres (ver gráfico 1).

Tabla 4. Intensidad dolor y alivio. Oficina de Farmacia

Variables clínicas	Oficina de Farmacia (n=55)		
	T	♂	♀
EVA dolor (cm)	5,2 ±2,7	4,6 ±3,0	5,6 ±2,3
Intensidad dolor (%)	Extr. intenso	15	13
	Intenso	27	34
	Moderado	35	38
	Suave	20	13
	Ninguno	4	3
EVA alivio (cm)	5,3 ±2,8	6,1 ±3,1	4,6 ±2,5
Intensidad alivio (%)	Extr. intenso	15	13
	Intenso	20	9
	Moderado	33	41
	Suave	20	19
	Ninguno	13	19

[♂]: Hombres; [♀]: Mujeres; [%]: Porcentaje; [T]: Total

Tabla 5. Intensidad dolor y alivio. Unidad del Dolor

Variables clínicas	Hospital General Universidad de Alicante. Unidad del Dolor (n=113)					
	Casos (n=33)			Controles (n=80)		
	T	♂	♀	T	♂	♀
EVA dolor (cm)	6,9 ±2,8	7,1 ±	6,8 ±	6,9 ±2,1	6,9 ±	7,0 ±
Intensidad dolor (%)	Extr.intenso	25	25	11	4	17
	Intenso	32	38	41	37	42
	Moderado	29	25	20	30	14
	Suave	4	13	17	11	22
	Ninguno	11	0	15	11	19
EVA alivio (cm)	3,8 ±3,1	5,6 ±	2,9 ±	-	-	-
Intensidad alivio (%)	Extr.intenso	0	0	-	-	-
	Intenso	17	25	-	-	-
	Moderado	42	75	-	-	-
	Suave	25	0	-	-	-
	Ninguno	17	0	25	-	-

Valores cuantitativos expresados como M ±SD; [♂]: Hombres; [♀]: Mujeres; [%]: Porcentaje; [cm]: centímetros; [M]: Media; SD [Desviación Standard]; [T]: Total



Los datos en cuanto a dolor y alivio se equilibran más en los pacientes que llegan a la UDO siendo muy similares en cuanto a los dos sexos.

4.3 Variables subjetivas de calidad de vida y estado de salud

Al comparar los valores totales por grupo de EuroQol y Estado de salud se encontraron diferencias significativas (p valor 0,0096 y p valor 0,0428, respectivamente). Haciendo un análisis entre grupos considerando la variable sexo, encontramos que sólo la variable EuroQol en hombres seguía siendo diferente de una manera estadísticamente significativa (p valor 0,0267). Finalmente, cuando se analizaron estas variables intragrupo, los pacientes de la OF presentaron diferencias significativas en el valor medio de calidad de vida al contrastar los hombres y las mujeres (p valor 0,0252). Esto apunta la posibilidad de mejoras por parte del farmacéutico de OF.

Otro de los datos que se recogió en el CDR fue la evolución de su estado de salud durante el pasado año. Los datos arrojaron que respecto al total de pacientes casi el 50%

afirmaba que se encontraba igual que hace 1 año mientras que el 25% de ellos se encontraban peor o igual.

Los resultados respecto al sexo masculino eran similares mientras que en el sexo femenino la tendencia era encontrarse peor con un 31% de las encuestadas.

4.4 Variables relacionadas con las comorbilidades

Al comparar los valores totales por grupo HAD ansiedad (p valor 0,0062) y HAD depresión (p valor 0,0009) se encontraron diferencias significativas entre casos, controles y pacientes de la OF. Haciendo un análisis entre grupos considerando la variable sexo, encontramos que las variables HAD ansiedad (p valor 0,0221) y HAD depresión (p valor 0,0200) seguían siendo diferentes de una manera estadísticamente significativas.

En cuanto a las dos principales comorbilidades estudiadas en este estudios, ansiedad y depresión, pese a no haber diferencias significativas, se observa como en ambas los datos son más acentuados en pacientes del sexo femenino (tabla 7) en OF.

Tabla 6. EuroQol y estado de salud global

Variable clínica	Oficina de Farmacia (n=51)		HGUA (n=26)	
			Casos (n=10)	Controles (n=16)
EuroQol (puntos)	T	0,51 ±0,25	0,41 ±0,27	0,78 ±0,29
	♂	0,60 ±0,28	0,54 ±0,37	0,38 ±0,27
	♀	0,45 ±0,21	0,54 ±0,14	0,74 ±0,45
Estado de Salud global (EVA, cm)	T	57,9 ±22,9	50,0 ±8,4	28,5 ±37,7
	♂	54,3 ±25,0	57,3 ±6,7	37,5 ±53,0
	♀	60,71 ±21,07	48,1 ±20,2	26,7 ±46,2

Valores cuantitativos expresados como M ±SD; [♂]: Hombres; [♀]: Mujeres; [%]: Porcentaje; [cm]: centímetros; [M]: Media; SD [Desviación Standard]; [T]: Total

Tabla 7. HAD ansiedad y depresión

Variables clínicas		HAD ansiedad (HAD-A, puntos)	HAD depresión (HAD-D, puntos)
Oficina de Farmacia (n=55)	T	8,1 ±5,1	6,3 ±5,1
	♂	7,8 ±5,6	6,0 ±5,0
	♀	8,3 ±4,8	6,4 ±5,2
Unidad del Dolor (n=138)	Casos (n=43)	T	11,1 ±4,5
		♂	11,3 ±3
		♀	11,1 ±4,9
	Controles (n=11)	T	8,2 ±4,7
		♂	6,5 ±3,5
		♀	15,0 ±1,4

Valores cuantitativos expresados como M ±SD; [♂]: Hombres; [♀]: Mujeres; [cm]: centímetros; [M]: Media; SD [Desviación Standard]; [T]: Total

Este problema puede estar también relacionado con el incorrecto diagnóstico en servicios médicos y/o tratamiento farmacológico y relacionando con ese mayor empeoramiento del estado de salud del pasado año.

4.5 Variables relacionadas con el tratamiento y los eventos adversos.

Al comparar los porcentajes de prescripción de los participantes de la oficina de farmacia (tabla 8) considerando el sexo, se vieron diferencias significativas en el grupo de los AINEs (p valor <0,0001) y relajantes musculares (p valor 0,0160), sin embargo, no se apreciaron diferencias en EVA intensidad, y alivio en este grupo. Por otro lado, en el grupo de los casos sólo hubo un patrón de prescripción diferente el grupo de los AINEs, a pesar de que la intensidad del dolor se manifestó de forma similar en este grupo. No se apreciaron diferencias significativas en el caso del grupo control.

Como podemos comprobar en los datos recogidos en la Tabla 9, el efecto adverso más numeroso en OF fue insomnio (40%), en hombres nerviosismo y en mujeres estreñimiento. Esto fue diferente a lo descrito para el grupo de casos, siendo la reacción

adversa (RA) boca seca la más frecuente con un 24%. Sí que hubo similitudes respecto al grupo control mujeres donde la RA más frecuente, fue estreñimiento con un 24% de las encuestadas. En el total del grupo esta misma RA fue la más frecuente. Estos datos están en la línea de las prescripciones típicas en estos grupos ya que el 42% de los pacientes de oficina de farmacia llevaba opiáceos e Insomnio y estreñimiento son efectos adversos típicos.

Las reacciones adversas manifestadas fuera de las recogidas en el CDR en los pacientes de OF fueron diarrea por parte de un paciente y dolor de espalda y piernas por parte de otro. En el grupo casos un paciente manifestó sudoración excesiva, otra acidez de boca y otro no especificó cuál era esta RA sufrida.

A raíz de las reacciones adversas acontecidas por el consumo de estos fármacos, se recogió cierta información relativa a las veces que acudieron los encuestados a Urgencias (tabla 2), fueron ingresados en hospitalarios (tabla 3) y/o cambio de medicación (tabla 4).

Se han realizado contrastes mediante la prueba Chi cuadrado de la frecuencia de aparición de las reacciones adversas asociadas a opioides (sequedad de boca y piel, náuseas, vómitos, estreñimiento) que además se



Tabla 8. Medicación Prescrita

Variables clínicas	OF (n=55)			HGUA (n=138)					
				Casos (n=46)			Controles (n=92)		
Medicación (%)	♂	♀	T	♂	♀	T	♂	♀	T
AINES	74	97	87	82	97	93	91	92	84
Opioides	43	41	42	73	83	80	91	92	84
Antidepresivos	17	25	22	100	100	100	100	100	100
Anticonvulsivantes	35	38	36	55	60	59	55	64	54
Corticoides	13	16	15	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Ansiolíticos	30	31	31	100	100	100	100	100	100
Hipnóticos	30	31	31	18	14	15	0	0	0
Relajantes musculares	9	22	16	27	23	24	0	0	0

[♂]: Hombres; [♀]: Mujeres; [%]: Porcentaje; [NA]: Dato no disponible; [T]: Total

Tabla 9. Efectos adversos medicación

Variables clínicas	OF (n=55)			HGUA (n= 138)					
				Casos (n= 46)			Controles (n=92)		
Reacciones Adversas (%)	♂	♀	T	♂	♀	T	♂	♀	T
Somnolencia	26	25	25	9	9	9	11	14	13
Mareos	17	34	27	9	11	11	9	10	9
Cefalea	22	22	22	55	14	24	0	8	4
Depresión	35	28	31	18	9	11	3	10	7
Insomnio	43	38	40	27	17	20	0	2	1
Nerviosismo	48	31	38	27	23	24	6	12	9
Nauseas	4	13	9	9	9	9	3	6	4
Vómitos	4	3	4	0	0	0	3	2	2
Estreñimiento	17	41	31	18	20	20	17	24	17
Impotencia sexual	4	0	2	18	3	7	0	0	0
Disminución deseo sexual	22	13	16	27	14	17	0	0	0
Cambio de peso	26	16	20	18	14	15	0	16	9
Falta de apetito	13	9	11	0	9	7	0	8	4
Picor	22	9	15	18	17	17	0	8	4
Enrojecimiento de la piel	17	9	13	9	14	13	0	2	1
Piel seca	39	25	31	18	20	20	0	8	4
Boca seca	35	28	31	27	23	24	9	12	10
Edema	13	6	9	0	6	4	0	2	1
Otros	0	6	4	50	33	43	0	NA	NA

[♂]: Hombres; [♀]: Mujeres; [%]: Porcentaje; [NA]: Dato no disponible; [T]: Total

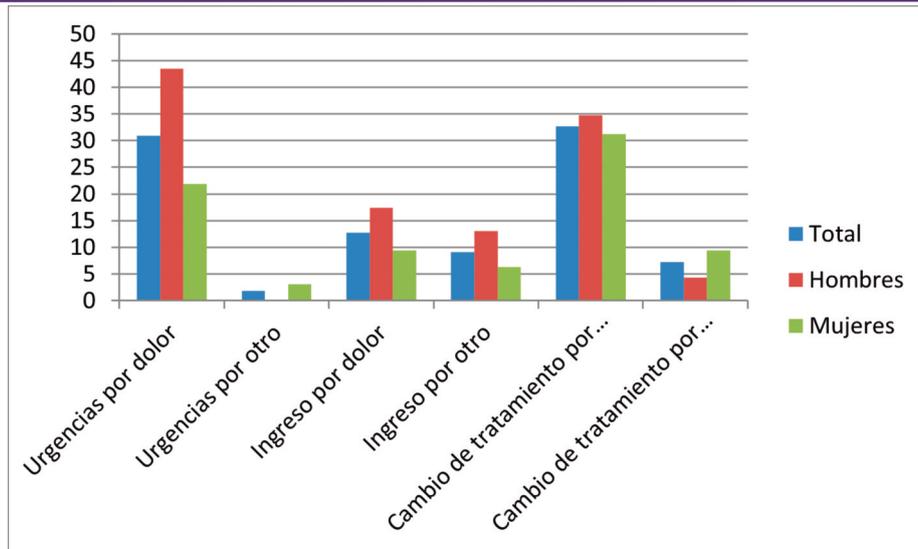


Figura 2. Asistencia sanitaria por RA. OF

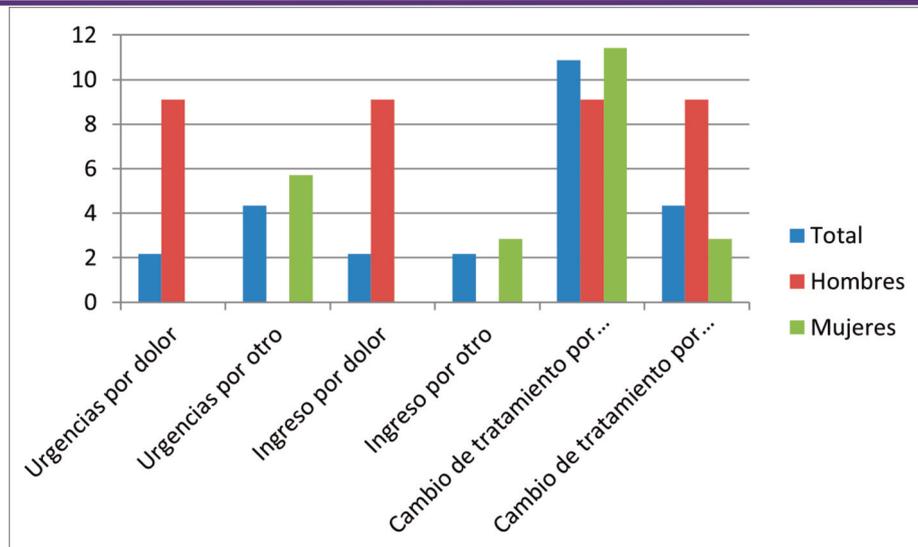


Figura 3. Asistencia sanitaria por RA. HGUA Casos

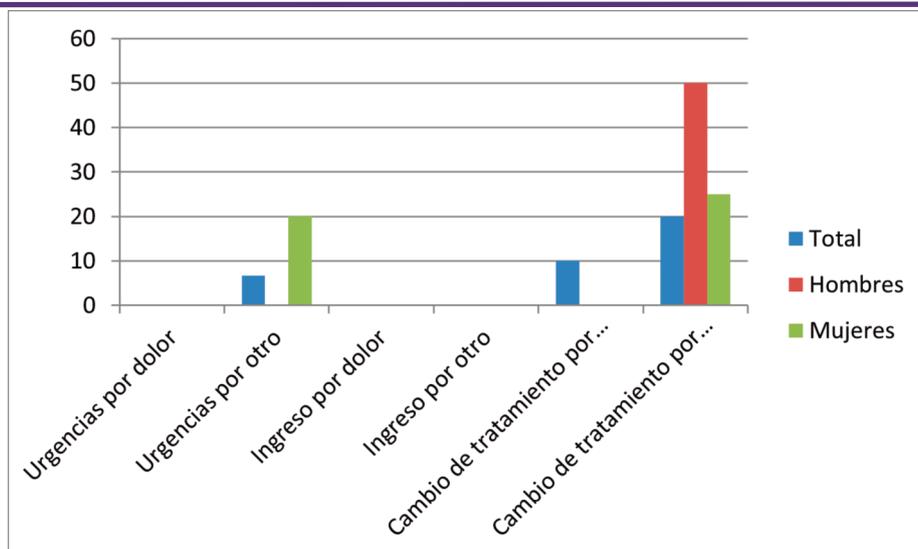


Figura 4. Asistencia sanitaria por RA. HGUA Controles



entiende que pueden afectar al sueño. No se han visto diferencias significativas de la frecuencia de aparición de estos eventos, en comparación con los pacientes que tomaban AINEs.

4.6 Variables subjetivas de sueño

Al comparar los valores medios de la Escala de sueño Medical Outcomes Study Sleep (MOS-S) se vieron diferencias entre el valor total por grupo sin considerar el sexo en los dominios Alteración (SLPD p valor $<0,0001$), Ronquidos (SLPSNR p valor $0,0005$), Cantidad de sueño (SLPQ p valor $<0,0001$), suficiente sueño (SLPA, p valor $0,0266$), índice 6 (SLP6 p valor $0,0296$), índice 9 (SLP9 p valor $0,0229$) y PSQI total (p valor $0,0070$). Al comparar los valores medios de la MOS-S se vieron diferencias entre el valor total por grupo considerando diferencias de sexo en los dominios Alteración (SLPD p valor $0,0008$), Ronquidos (SLPSNR p valor $0,0045$), y Cantidad de sueño (SLPQ p valor $0,0002$). No hubo diferencias intragrupo en ninguno de los valores de MOS-S.

En general, como podemos ver en la tabla 10 (OF) y tabla 11 (HGUA), los valores medios en cuanto al índice SLP9 de MOS-S son para OF $66,8 \pm 10,7$, para casos $61,3 \pm 11,6$ y para controles $66,9 \pm 11,4$. El índice SLP9 se puede ver una mayor afectación al grupo OF respecto al grupo control y este a su vez ligeramente superior al grupo caso. Respecto al índice SLP6, reflejan datos muy similares. Este valor puede oscilar entre 0 y 100, siendo datos de mayor gravedad aquellos que se acerquen al rango superior. Ambos índices proporcionan una medida aplicable a la calidad general del sueño.

Si comparamos los datos con un grupo control estudiado entre 2015 y 2016 en este mismo hospital y con criterios de admisión muy similares a este estudio (11) se puede observar que los pacientes de los tres grupos son superiores en casi un tercio tanto del índice SLP6 como el SLP9 (27 ± 18 y 27 ± 17 , respectivamente).

También es interesante resaltar que el índice Ronquidos fue un 41% superior a los pacientes del grupo caso respecto a los otros

dos grupos. Esto puede deberse a uno de las principales reacciones adversas de los fármacos opioides como es la depresión respiratoria.

Los valores medios de PSQI se encuentran también en las tablas 10 y 11. Estos son $10,6 \pm 4,4$ en OF, $12,7 \pm 3,8$ en casos y $8,8 \pm 4,4$ en controles. Según la interpretación de este índice los tres datos corresponden a la tercera categoría (rango entre 8 y 14). Estos valores se consideran elevados por lo que merecen especial atención médica y tratamiento. La principal valoración es que su sueño no es el ideal en relación con los rangos de esta escala aunque no llegan a ser un problema grave e inminente para la salud del paciente (valores superiores a 15 puntos). Al ser una puntuación superior a 5, los 3 grupos estarían clasificados como "pobres dormidores".

Pese a no haber diferencias significativas intragrupo, se observa una tendencia en este índice es superior en pacientes de sexo femenino, sobre todo en el grupo caso. Es difícil la comparativa con el grupo caso ($n=44$) puesto los datos recogidos son muy inferiores respecto al grupo control ($n=14$). Esto se acentúa porque solo se conocía el sexo de 6 encuestados en el grupo control.

Otro dato interesante a destacar es la baja presencia de sueño óptimo en los 3 grupos. Este dato se obtiene mediante la calificación "duración de sueño" en valores comprendidos entre 7 y 9 horas, siendo únicamente 6 los pacientes del grupo de OF (10,9%) en este rango. La comparación entre casos y controles fue de 1 único paciente del grupo caso (2,4%) y 3 (6%) del grupo control.

En la misma puesta en marcha del encuestado al paciente se encontró la larga duración que requería completar todo el cuestionario. Dicha duración suponía también un rechazo para muchas personas que acusaban la falta de tiempo para poder contestarlas. Este problema se acentuaba en situaciones en las que la OF se encontraba con un gran volumen de pacientes lo que requería una única persona con el encuestado para rellenar el CDR. Muchos fueron los problemas derivados de la duración de este mismo, siendo el tamaño muestral inferior al pronosticado en un principio del estudio.



Tabla 10. MOS-S y PSQI. OF

		OF (n=55)		
		T	♂ (n=23)	♀ (n=32)
MOS-S	Alteración (SLPD)	62,5 ±16	60,5 ±16,8	63,9 ±15,4
	Ronquidos (SLPSNR)	57,6 ±33	58,0 ±32,1	57,3 ±34,1
	Falta de aliento (SLPSOB)	80,3 ±25,9	82,6 ±24,3	78,6 ±27,2
	Cantidad (SLPQ)	6,1 ±1,6	5,8 ±1,3	6,3 ±1,8
	Sueño óptimo (SLOP) %	11	4	16
	Suficiencia (SLPA)	57,4 ±28,4	55,8 ±30,0	58,6 ±27,6
	Somnolencia (SLPS)	68,1 ±20,5	70,5 ±19,1	66,3 ±21,6
	Índice 6 (SLP6)	65,9 ±9,4	66,4 ±9,5	65,6 ±21,6
	Índice 9 (SLP9)	66,8 ±10,7	66,8 ±11,6	66,8 ±10,1
PSQI		10,6 ±4,4	10,5 ±4,7	10,6 ±4,3

Valores cuantitativos expresados como M ±SD; [♂]: Hombres; [♀]: Mujeres; [M]: Media; SD [Desviación Standard]; [T]: Total

Tabla 11. MOS-S y PSQI. HGUA

		HGUA (n=94)					
		Casos (n=44)			Controles (n=50)		
		T	♂	♀	T	♂	♀
MOS-S	Alteración (SLPD)	48,3 ±11,5	46,5 ±8,5	48,9 ±12,4	61,5 ±14,8	56,5 ±19,9	58,3 ±19,4
(n=92)	Ronquidos (SLPSNR)	81,4 ±25,3	90,0 ±11,7	78,7 ±27,8	57,7 ±34,2	59,4 ±36,5	51,7 ±36,8
	Falta de aliento (SLPSOB)	72,2 ±26,5	81,7 ±26,6	69,3 ±26,1	80,3 ±24,2	72,9 ±29,1	76,4 ±30,1
	Cantidad	4,4 ±1,9	4,8 ±1,5	4,3 ±2,0	6,0 ±1,7	5,9 ±2,0	5,7 ±2,2
	Sueño óptimo (SLOP)	2	0	3	6	6	0
	Suficiencia (SLPA) %	72,4 ±26,0	75,8 ±24,0	71,4 ±26,9	59,5 ±30,7	59,4 ±32,8	55,8 ±34,8
	Somnolencia (SLPS)	69,1 ±23,5	74,4 ±20,2	67,4 ±24,5	68,4 ±17,6	66,3 ±23,9	63,4 ±22,1
	Índice 6 (SLP6)	61,2 ±9,9	63,6 ±5,9	60,4 ±10,8	65,9 ±10,0	61,9 ±18,7	62,0 ±15,5
	Índice 9 (SLP9)	61,3 ±11,6	64,2 ±7,5	60,4 ±12,5	66,9 ±11,4	62,5 ±19,3	63,2 ±16,9
PSQI (n=58)		12,7 ±3,8	11,9 ±3,1	13,4 ±3,3	8,8 ±4,4	7,8 ±4,6	10,1 ±5,3

Valores cuantitativos expresados como M ±SD; [♂]: Hombres; [♀]: Mujeres; [%]: Porcentaje; [M]: Media; SD [Desviación Standard]; [T]: Total



La segunda limitación que encontramos es la dificultad para reconocer ciertos tecnicismos plasmados en el CDR. Personas de avanzada edad requerían de más ayuda para responder ciertas preguntas que carecían de significado para ellas. Un ejemplo sería el término cefalea en “síntomas tras la última consulta”.

Otro de los principales problemas encontrados es el hecho de poder implicar al encuestador en trabajos ajenos a su motivación. Las personas encargadas de hacer encuestas en las farmacias recibieron indicaciones por parte del autor para facilitar el desempeño del trabajo.

Respecto al propio CDR, algunos de los encuestados afirman cierto sesgo a la hora de responder preguntas relacionadas con su estado de salud emocional como son las preguntas del HAD. Otros encuestados prefirieron no contestar preguntas del EuroQol. A todas se les informó desde un primer momento que la encuesta estaba filtrada por código por lo que sería completamente anónimo.

5. CONCLUSIONES

En función de la intensidad de dolor declarado podemos decir que estuvo condicionada por el sexo siendo superior en mujeres ya que hubo diferencias significativas en el análisis intergrupos. Respecto al alivio percibido, y los patrones de prescripción no existieron diferencias significativas entre sexos por lo que no se cumplen los estándares analgésicos de la OMS ya que no se presentó una tasa de éxito o fracaso sustancial. Relativo a la prescripción de analgésicos, estos se hacen principalmente en AP, sobre todo en el caso de mujeres (59%). Ellas acuden más a este nivel asistencial y/o son menos derivadas a servicios especializados. La prescripción de AINE (primer escalón terapéutico) está prescrita en un 87% de los pacientes mientras que el grupo de opioides se prescribe en un 42% de casos. Pese a que las mujeres sienten una mayor intensidad de dolor, solo se les

indicó en un 41% de casos opioides (segundo y tercer escalón terapéutico) frente a 43% en hombres. El insomnio fue el evento adverso más recogido en el cuestionario en un 40% de los participantes, seguido de otras reacciones típicas de opioides como son boca seca, estreñimiento etc. Al realizar contrastes entre RA asociadas a opioides que pudiesen entorpecer la práctica habitual del sueño no se encontraron diferencias significativas con relación al consumo de opioides sin analgésicos y al contrario. Tanto ansiedad como depresión fueron estudiados mediante el cuestionario HAD dando lugar a diferencias significativas entre estas dos patologías con valores altos tanto en OF como en los dos grupos del HGUA. Relativo a los pacientes estudiados en OF, las mujeres fueron más proclives que los hombres en padecer dichas comorbilidades siendo también superior la prescripción de antidepresivos y ansiolíticos (25 y 31% respectivamente de las encuestadas). Los tres grupos estudiados en esta investigación tuvieron unos resultados bastante altos respecto a trastornos en el sueño. En el test PSQI, tanto hombres como mujeres en los tres grupos superaron los 10 puntos en este test, calificándose como “malos dormidores”, haciendo especial mención al grupo casos con un $12,7 \pm 3,8$. Respecto al cuestionario MOS-S, las principales diferencias significativas estuvieron en Alteración, Ronquidos, cantidad de sueño, suficiencia de sueño e índices 6 y 9 sin considerar el sexo. Ronquidos supuso la mayor diferencia en casos respecto a controles, posiblemente una reacción adversa habitual en opioides la depresión respiratoria. No se encontraron diferencias significativas tras realizar contrastes entre valores medios en escalas de EVA dolor y alivio y entre pacientes que tomaban opioides y los que no los consumían. Tampoco se recogieron diferencias significativas en los valores de pacientes con analgésicos AINEs en comparación con pacientes con analgesia opioide. Esto quiere decir que no se recetaba adecuadamente



según lo propuesto por la escalera analgésica de la OMS donde los dolores EVA más fuertes deben estar tratados con opioides suponiendo esto por lo tanto, una diferenciación en el alivio.

6. REFERENCIAS

1. Dueñas M, Salazar A, Ojeda B, Fernández-Palacín F, Micó JA, Torres LM, et al. A Nationwide Study of Chronic Pain Prevalence in the General Spanish Population: Identifying Clinical Subgroups Through Cluster Analysis. *Pain Med.* abril de 2015;16(4):811-22.
2. Torralba A, Miquel A, Darba J. Situación actual del dolor crónico en España: iniciativa «Pain Proposal». *Rev Soc Esp Dolor.* febrero de 2014;21(1):16-22.
3. Català E, Reig E, Artés M, Aliaga L, López JS, Segú JL. Prevalence of pain in the Spanish population telephone survey in 5000 homes. *Eur J Pain.* abril de 2002;6(2):133-40.
4. Casals M, Samper D. Epidemiología, prevalencia y calidad de vida del dolor crónico no oncológico: Estudio ITACA. *Rev Soc Esp Dolor.* 2004;11(5):260-9.
5. Barómetro del dolor crónico en España 2022 [Internet]. Fundación Grünenthal; 2022 [citado 16 de mayo de 2023]. Disponible en: www.fundaciongrunenthal.es/fundacion/pdfs/barometro-dolor-cronico-espana-2022.pdf
6. Margarit C, Roca R, Inda M del M, Muriel J, Ballester P, Flor A, et al. Sex Bias and Genotype Influence on Opioid Safety Profile in Chronic Low Back Pain. *Clin J Pain.* junio de 2020;36(6):420-9.
7. Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J.* mayo de 2019;53(5):1900164.
8. Blanco-Tarrío E. Tratamiento del dolor agudo. *SEMERGEN - Med Fam.* agosto de 2010;36(7):392-8.
9. Aguilar JL, Montes Pérez A, Benito Alcalá C, Caba Barrientos F, Margarit Ferri C. Manejo farmacológico del dolor agudo postoperatorio en España. Datos de la encuesta nacional de la Sociedad Española del Dolor (SED). *Rev Soc Esp Dolor [Internet].* 2017 [citado 11 de mayo de 2023]; Disponible en: http://gestoreditorial.resed.es/DOI/PDF/ArticuloDOI_3593.pdf
10. Ajo R, Segura A, Inda MM, Planelles B, Martínez L, Ferrández G, et al. Opioids Increase Sexual Dysfunction in Patients With Non-Cancer Pain. *J Sex Med.* septiembre de 2016;13(9):1377-86.
11. Margarit C, Ballester P, Inda MDM, Roca R, Gomez L, Planelles B, et al. OPRM1 Gene Interaction with Sleep in Chronic Pain Patients Treated with Opioids. *Pain Physician.* enero de 2019;22(1):97-107.
12. Okifuji A, Hare BD. Do sleep disorders contribute to pain sensitivity? *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13:528-34.
13. Marshansky S, Mayer P, Rizzo D, Baltzan M, Denis R, Lavigne GJ. Sleep, chronic pain, and opioid risk for apnea. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* diciembre de 2018;87:234-44.
14. Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The Association of Sleep and Pain: An Update and a Path Forward. *J Pain.* diciembre de 2013;14(12):1539-52.
15. Smith MT, Haythornthwaite JA. How do sleep disturbance and chronic pain inter-relate? Insights from the longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature. *Sleep Med Rev.* abril de 2004;8(2):119-32.
16. O'Brien EM, Waxenberg LB, Atchison JW, Gremillion HA, Staud RM, McCrae CS, et al. Negative Mood Mediates the Effect of Poor Sleep on Pain Among Chronic Pain Patients. *Clin J Pain.* mayo de 2010;26(4):310-9.
17. Shmagel A, Foley R, Ibrahim H. Epidemiology of Chronic Low Back Pain in US Adults: Data From the 2009-2010 National Health and Nutrition Examination Survey: Chronic Low Back Pain in US Adults. *Arthritis Care Res.* noviembre de 2016;68(11):1688-94.
18. Bisby MA, Karin E, Scott AJ, Dudeney J, Fisher A, Gandy M, et al. Examining the psychometric properties of brief screening measures of depression and anxiety in chronic pain: The Patient Health Questionnaire 2-item and Generalized



- Anxiety Disorder 2-item. *Pain Pract.* abril de 2022;22(4):478-86.
19. Gore M, Brandenburg NA, Dukes E, Hoffman DL, Tai KS, Stacey B. Pain Severity in Diabetic Peripheral Neuropathy is Associated with Patient Functioning, Symptom Levels of Anxiety and Depression, and Sleep. *J Pain Symptom Manage.* octubre de 2005;30(4):374-85.
20. Truyols Taberner M, Pérez Pareja J, Medinas Amorós M, Palmer Pol A, Sesé Abad A. Aspectos psicológicos relevantes en el estudio y el tratamiento del dolor crónico. *Clínica Salud.* 2008;19(3):295-320.
21. Vicente Herrero MT, Delgado Bueno S, Bandrés Moyá F, Ramírez Iñiguez de la Torre MV, Capdevila García L. Valoración del dolor. Revisión Comparativa de Escalas y Cuestionarios. *Rev Soc Esp Dolor [Internet].* 2018 [citado 12 de marzo de 2023]; Disponible en: http://gestoreditorial.resed.es/DOI/PDF/ArticuloDOI_3632.pdf
22. Gobierno de Estados Unidos. Instituto Nacional del Cancer. En: Diccionario de cáncer [Internet]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/escala-visual-analogica>
23. Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales: Pain rating scales. *J Clin Nurs.* agosto de 2005;14(7):798-804.
24. Ohnhaus EE, Adler R. Methodological problems in the measurement of pain: A comparison between the verbal rating scale and the visual analogue scale: *Pain.* diciembre de 1975;1(4):379-84.
25. Herdman M, Badia X, Berra S. El EuroQol-5D: una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria. *Aten Primaria.* 2001;28(6):425-9.
26. Yue T, Li Q, Wang R, Liu Z, Guo M, Bai F, et al. Comparison of Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and Zung Self-Rating Anxiety/Depression Scale (SAS/SDS) in Evaluating Anxiety and Depression in Patients with Psoriatic Arthritis. *Dermatology.* 2020;236(2):170-8.
27. Vallejo MA, Rivera J, Esteve-Vives J, Rodríguez-Muñoz MF. Uso del cuestionario Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) para evaluar la ansiedad y la depresión en pacientes con fibromialgia. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* abril de 2012;5(2):107-14.
28. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand.* junio de 1983;67(6):361-70.
29. Dosis equivalente de opiáceos [Internet]. Semergen Cantabria. [citado 19 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://www.semergencantabria.org/calc/bo-calc.htm>
30. Cole JC, Dubois D, Kosinski M. Use of patient-reported sleep measures in clinical trials of pain treatment: a literature review and synthesis of current sleep measures and a conceptual model of sleep disturbance in pain. *Clin Ther.* enero de 2007;29(11):2580-8.
31. Yarlal A, White MK, St. Pierre DG, Bjorner JB. The development and validation of a revised version of the Medical Outcomes Study Sleep Scale (MOS Sleep-R). *J Patient-Rep Outcomes.* diciembre de 2021;5(1):40.
32. Zagalaz-Anula N, Hita-Contreras F, Martínez-Amat A, Cruz-Díaz D, Lomas-Vega R. Psychometric properties of the medical outcomes study sleep scale in Spanish postmenopausal women. *Menopause.* julio de 2017;24(7):824-31.
33. Stewart AL, Ware JE, Ware Jr JE. *Measuring functioning and well-being: the medical outcomes study approach.* duke university Press; 1992.
34. Mollayeva T, Thurairajah P, Burton K, Mollayeva S, Shapiro CM, Colantonio A. The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* febrero de 2016;25:52-73.
35. Pilz LK, Keller LK, Lenssen D, Roenneberg T. Time to rethink sleep quality: PSQI scores reflect sleep quality on workdays. *Sleep.* 1 de mayo de 2018;41(5).
36. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* mayo de 1989;28(2):193-213.



37. Andrews NE, Strong J, Meredith PJ, D'Arrigo RG. Association Between Physical Activity and Sleep in Adults With Chronic Pain: A Momentary, Within-Person Perspective. *Phys Ther.* 1 de abril de 2014;94(4):499-510.
38. Fielding R, Wong WS. Prevalence of chronic pain, insomnia, and fatigue in Hong Kong. *Hong Kong Med J Xianggang Yi Xue Za Zhi.* agosto de 2012;18 Suppl 3:9-12.
39. Calsina-Berna A, Moreno Millán N, González-Barboteo J, Solsona Díaz L, Porta Sales J. Prevalencia de dolor como motivo de consulta y su influencia en el sueño: experiencia en un centro de atención primaria. *Aten Primaria.* noviembre de 2011;43(11):568-75.
40. Stevans JM, Delitto A, Khoja SS, Patterson CG, Smith CN, Schneider MJ, et al. Risk Factors Associated With Transition From Acute to Chronic Low Back Pain in US Patients Seeking Primary Care. *JAMA Netw Open.* 1 de febrero de 2021;4(2):e2037371.

Si desea citar nuestro artículo:

Estudio de problemas de sueño y dolor crónico.

Antonio J. Martínez, Ana M. Peiró y Purificación Ballester

An Real Acad Farm (Internet).

An. Real Acad. Farm. Vol. 90. nº 4 (2024) · pp. 421-448

DOI:<http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2024.90.04.02>



ANEXO 1.

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

TÍTULO	Caracterización de los patrones de sueño en pacientes con dolor crónico
CÓDIGO DE PROTOCOLO	DOLODOR
VERSIÓN Y FECHA	versión 1.2 de 01 de marzo de 2023
INVESTIGADOR PRINCIPAL	Dr. M ^a Purificación Ballester Navarro
PROMOTOR	
INVESTIGADOR	Antonio Javier Martínez García

Fecha de la firma del Consentimiento Informado: ____/____/____
(DD / MM / AAAA)

DESCRIPTIVO PACIENTES

CASO CONTROL

Fecha de la visita: ____/____/____
(DD / MM / AAAA)

DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS:

SEXO: Varón Mujer

EDAD: _____ años

SITUACIÓN LABORAL Empleado En paro
(marque una casilla)

Jubilado Estudiante

Incapacidad temporal Incapacidad permanente

ESTUDIO CLINICO DEL SUEÑO



Variables subjetivas de sueño

CUESTIONARIOS	puntos
	Índice de sueño de Pittsburgh (PSQI)
Cuestionario del Sueño MOS-S	
Cuestionario HAD-ansiedad	
Cuestionario HAD-depresión	

1. FARMACOLOGIA

- Dosis total de opioides convertida a equivalente de morfina y número de opioides prescritos.

Nº	Tratamiento

-Medicación coadyuvante: Antiepilépticos y anticonvulsivantes (Lyrica etc.), antidepresivos, benzodiazepinas, neurolépticos.

Nº	Tratamiento	Dosis

1. TIEMPO DE EVOLUCIÓN DEL DOLOR

Fecha aproximada de la aparición del dolor si se conociese: _____

Si no:

- < 3 meses
- De 3 a 6 meses
- Más de 6 meses



2. LUGAR DE PRESCRIPCIÓN DE LA MEDICACIÓN: EL PACIENTE

ACUDE A LA OFICINA DE FARMACIA DE SDE:

- a. El servicio de Urgencias
- b. Atención primaria (médico de cabecera)
- c. Atención especializada

Si la opción indicada es esta última, ¿Qué especialista le realizó la prescripción?

VARIABLES RELACIONADAS CON EL DCNO y sus COMORBILIDADES

X MARQUE CON UNA CRUZ

EL DOLOR QUE SIENTE AHORA

4 - Extremadamente INTENSO
 3 - Intenso
 2 - Moderado
 1 - Suave
 0 - Ninguno

0 _____ 10
 No dolor Máximo dolor

EL ALIVIO DE DOLOR QUE SIENTE AHORA

4 - Extremadamente ALIVIADO
 3 - Intenso
 2 - Moderado
 1 - Suave
 0 - Ninguno

0 _____ 10
 No alivio Máximo alivio

LOS SÍNTOMAS DESDE LA ÚLTIMA CONSULTA:

<input type="checkbox"/> Somnolencia	<input type="checkbox"/> Impotencia sexual	<input type="checkbox"/> Boca seca	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Mareos	<input type="checkbox"/> Disminución deseo sexual	<input type="checkbox"/> Edema	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Náuseas	<input type="checkbox"/> Cambio de peso	<input type="checkbox"/> Depresión	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Vómitos	<input type="checkbox"/> Dolor de cabeza	<input type="checkbox"/> Insomnio	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Estreñimiento	<input type="checkbox"/> Enrojecimiento piel	<input type="checkbox"/> Nerviosismo	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Picor	<input type="checkbox"/> Piel seca	<input type="checkbox"/> Falta de apetito	<input type="checkbox"/>

SI ESTOS SÍNTOMAS HAN MOTIVADO:

	Por su DOLOR	Por OTRAS causas	OTROS
Ir a urgencias	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	
Ingreso en el hospital	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	
Cambio de medicación	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	

3. CUESTIONARIO HAD

Las siguientes frases pueden describir cómo se siente usted afectiva y emocionalmente. Lea cada frase y cada una de las respuestas. Marque qué respuesta coincide mejor con cómo se ha sentido usted en la última semana.

No hay respuestas buenas ni malas. No es necesario que piense mucho tiempo cada respuesta.

1.- Me siento tenso /a o nervioso/a:

- Casi todo el día
- Gran parte del día
- De vez en cuando
- Nunca

2.- Sigo disfrutando con las mismas cosas de siempre:

- Igual que antes
- No tanto como antes
- Solamente un poco
- Ya no disfruto con nada

3.- Siento una especie de temor como si algo malo fuera a suceder:

- Sí y muy intenso
- Sí, pero no muy intenso
- Sí, pero no me preocupa
- No siento nada de eso

4.- Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas:

- Igual que siempre
- Actualmente algo menos
- Actualmente mucho menos
- Actualmente en absoluto

5.- Tengo la cabeza llena de preocupaciones:

- Casi todo el día
- Gran parte del día
- De vez en cuando
- Nunca

6.- Me siento alegre:

- Gran parte del día
- En algunas ocasiones
- Muy pocas veces
- Nunca

7.- Soy capaz de permanecer sentado/a tranquilo/a y relajadamente:

- Siempre
- A menudo
- Raras veces
- Nunca

8.- Me siento lento/a y torpe:

- Nunca
- A veces
- A menudo
- Gran parte del día



9.- Experimento una desagradable sensación de “nervios y hormigueos en el estómago”:

- Nunca
- Sólo en algunas ocasiones
- A menudo
- Muy a menudo

10.- He perdido el interés por mi aspecto personal:

- Me cuido como siempre lo he hecho
- Es posible que no me cuide como debiera
- No me cuido como debiera hacerlo
- Completamente

11.- Me siento inquieto/a como si no pudiera parar de moverme:

- Realmente mucho
- Bastante
- No mucho
- En absoluto

12.- Tengo ilusión por las cosas:

- Como siempre
- Algo menos que antes
- Mucho menos que antes
- En absoluto

13.- Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor:

- Muy a menudo
- Con cierta frecuencia
- Raramente
- Nunca

14.- Soy capaz de disfrutar con un buen libro o un buen programa de radio o de televisión:

- A menudo
- Algunas veces
- Pocas veces
- Casi nunca

4. ÍNDICE DE SUEÑO DE PITTSBURGH (PSQI)

Instrucciones:

Las siguientes cuestiones solo tienen que ver con sus hábitos de sueño durante **el último mes**. En sus respuestas debe reflejar cual ha sido su comportamiento durante la mayoría de los días y noches del pasado mes. Por favor, conteste a todas las cuestiones.

1.- Durante el último mes, ¿cuál ha sido, normalmente, su hora de acostarse?

2.- ¿Cuánto tiempo habrá tardado en dormirse, normalmente, las noches del último mes? (Marque con una X la casilla correspondiente)

Menos de 15 min

Entre 16-30 min

Entre 31-60 min

Más de 60 min

3.- Durante el último mes, ¿a qué hora se ha levantado habitualmente por la mañana?

4.- ¿Cuántas horas calcula que habrá dormido verdaderamente cada noche durante el último mes?



5.- Durante el último mes, cuantas veces ha tenido usted problemas para dormir a causa de:

	Ninguna vez en el último mes	Menos de una vez a la semana	Una o dos veces a la semana	Tres o más veces a la semana
No poder conciliar el sueño en la primera media hora				
Despertarse durante la noche o de madrugada				
Tener que levantarse para ir al servicio				
No poder respirar bien				
Toser o roncar ruidosamente				
Sentir frío				
Sentir demasiado calor				
Tener pesadillas o malos sueños				
Sufrir dolores				
Otras razones. Por favor describalas _____ _____				



6.- Durante el último mes, ¿cómo valoraría en conjunto, la calidad de su sueño?

- Muy buena
- Bastante buena
- Bastante mala
- Muy mala

7.- Durante el último mes, ¿cuántas veces habrá tomado medicinas (por su cuenta o recetadas por el médico) para dormir?

- Ninguna vez en el último mes
- Menos de una vez a la semana
- Una o dos veces a la semana
- Tres o más veces a la semana

8.- Durante el último mes, ¿cuántas veces ha sentido somnolencia mientras conducía, comía o desarrollaba alguna otra actividad?

- Ninguna vez en el último mes
- Menos de una vez a la semana
- Una o dos veces a la semana
- Tres o más veces a la semana

9.- Durante el último mes, ¿ha representado para usted mucho problema el tener ánimos para realizar alguna de las actividades detalladas en la pregunta anterior?

- Ningún problema
- Sólo un leve problema
- Un problema
- Un grave problema

10.- ¿Duerme usted solo o acompañado?

- Solo
- Con alguien en otra habitación
- En la misma habitación, pero en otra cama
- En la misma cama



5. CUESTIONARIO DEL SUEÑO MOS (SLEEP SCALE FROM THE MEDICAL OUTCOMES STUDY)

1. En las últimas 4 semanas, ¿cuánto tiempo ha tardado habitualmente en dormirse?
(Marque una opción)

- ... 0-15 minutos
- ... 16-30 minutos
- ... 31-45 minutos
- ... 46-60 minutos
- ... Más de 60 minutos

2. En promedio, ¿cuántas horas has dormido cada noche durante las últimas 4 semanas?

Escriba el número de horas por cada noche

Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia...?		Siempre	La mayoría de los días	Bastantes días	Algunos días	Pocos días	Nunca
3	... ha sentido que su sueño no era tranquilo (sin parar de moverse, tenso, hablando, etc. mientras dormía)?	1	2	3	4	5	6
4	... ha dormido lo suficiente como para sentirse descansado al despertar por la mañana?	1	2	3	4	5	6
5	... se ha despertado con sensación de ahogo o dolor de cabeza?	1	2	3	4	5	6
6	... se ha sentido somnoliento o adormecido durante el día?	1	2	3	4	5	6
7	... le ha costado conciliar el sueño?	1	2	3	4	5	6
8	... se ha despertado durante el sueño y le ha costado volverse a dormir?	1	2	3	4	5	6
9	... ha tenido dificultades para mantenerse despierto durante el día?	1	2	3	4	5	6
10	... ha roncado durante el sueño?	1	2	3	4	5	6
11	... ha echado siestas (de 5 minutos o más) durante el día?	1	2	3	4	5	6
12	... ha dormido el tiempo necesario para usted?	1	2	3	4	5	6



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Deuterio en Farmacología Deuterium in Pharmacology

Santiago Cuéllar Rodríguez

Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia

Orcid: [rcid.org/0000-0002-8099-9226](https://orcid.org/0000-0002-8099-9226)e-mail: santiago.cuellar.rodriguez@gmail.comRecibido el 8 de enero de 2025; aceptado el 8 de enero de 2025
Disponible en internet el 31 de enero de 2025**PALABRAS CLAVE**Diseño molecular
isotopología
deuterio
deuteración
farmacología
farmacocinética**RESUMEN**

Los isómeros y los isómeros juegan un papel capital en el modelado y optimización molecular de fármacos. Un tipo especial de isómeros son los isotopólogos, especies químicas que contienen un isótopo diferente de al menos uno de los átomos de la molécula de referencia. El ejemplo más obvio es la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno convencional o *protio* (^1H) por deuterio (D o ^2H), que es un isótopo estable (no radiactivo). Ambos isótopos son muy similares en términos de propiedades fisicoquímicas, aunque el enlace carbono-deuterio (C-D) es más estable que el del carbono-hidrógeno (C-H) y su escisión se produce de forma más lenta, por lo que la *sustitución isotopológica* de D por H podría modificar significativamente la velocidad de reacción, cuando la sustitución se produzca en un enlace C-H implicado en algún aspecto relevante de la interacción con receptores biológicos o con enzimas metabolizadoras. El efecto isotópico cinético del deuterio - la *deuteración* (sustitución de uno o más átomos de H por D) - puede afectar a la farmacocinética de un buen número de fármacos que se metabolizan por vías que implican la rotura del enlace C-H (C-D, en su caso), lo que podría mejorar algunas limitaciones de fármacos no deuterados (originales), optimizando las propiedades farmacocinéticas para desembocar en una menor o menos frecuente dosificación y, lo que es aún más importante, limitar o disminuir la formación de metabolitos no selectivos del fármaco y, con ello, mejorar su selectividad o su perfil toxicológico. Además puede ser una herramienta para modular y optimizar las propiedades de algunos fármacos al inducir efectos estereoelectrónicos específicos.

Hasta el momento se han autorizado 6 medicamentos deuterados aunque el número de fármacos en fases avanzadas de investigación clínica es amplio y está aumentando rápidamente, especialmente en las áreas de cáncer, neurología y psiquiatría, así como en patologías autoinmunes, metabólicas e infecciosas. Todo ello ofrece una perspectiva esperanzadora en el desarrollo de nuevos medicamentos más efectivos, seguros y predecibles. Sin embargo, en ocasiones, el impacto de la deuteración podría no ser el esperado debido a cambios metabólicos multidireccionales imprevistos, eficacia reducida y variabilidad interespecies que pone en peligro la predictibilidad de las pruebas preclínicas.

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



La mayoría de las grandes compañías farmacéuticas ha tomado el camino de la deuteración *de novo*, convirtiéndola en una parte integral de los procedimientos de diseño molecular de nuevos fármacos para optimizar no solo las condiciones farmacocinéticas sino también otros aspectos como la liberación y absorción, así como la estabilización de ciertos estereoisómeros puros de fármacos para incrementar su actividad y el conocimiento mecanístico y, al mismo tiempo, impedir la interconversión a estereoisómeros potencialmente tóxicos o divergentes farmacológicamente.

En conclusión, la deuteración es un interesante enfoque en constante evolución con múltiples y, en ocasiones, imprevistas aplicaciones.

KEYWORDS

Molecular design
isotopology
deuterium
deuteration
pharmacology
pharmacokinetics

ABSTRACT

Isomers and isosteres play a key role in the molecular modelling and optimisation of drugs. A special type of isosteres are isotopologues, chemical species that contain a different isotope of at least one of the atoms of the reference molecule. The most obvious example is the substitution of one or more conventional hydrogen atoms or protium (^1H) by deuterium (D or ^2H), which is a stable (non-radioactive) isotope. Both isotopes are very similar in terms of physicochemical properties, although the carbon-deuterium (C-D) bond is more stable than the carbon-hydrogen (C-H) bond and its cleavage occurs more slowly, so the isotopological substitution of D by H could significantly modify the reaction rate, when the substitution occurs in a C-H bond involved in some relevant aspect of the interaction with biological receptors or metabolising enzymes. The kinetic isotope effect of deuterium - deuteration (substitution of one or more H atoms by D) - can affect the pharmacokinetics of a good number of drugs that are metabolized by pathways that involve the cleavage of the C-H bond (C-D, in this case), which could improve some limitations of non-deuterated (parent) drugs, optimizing the pharmacokinetic properties to lead to a lower or less frequent dosage and, what is even more important, limit or decrease the formation of non-selective metabolites of the drug and, thus, improve its drug selectivity or toxicological profile. In addition, it can be a tool to modulate and optimize the properties of some drugs by inducing specific stereoelectronic effects.

*To date, 6 deuterated drugs have been approved, although the number of drugs in advanced clinical research phases is large and rapidly increasing, especially in the areas of cancer, neurology and psychiatry, as well as in autoimmune, metabolic and infectious pathologies. All this offers a hopeful perspective in the development of new, more effective, safe and predictable drugs. However, sometimes the impact of deuteration may not be as expected due to unforeseen multidirectional metabolic changes, reduced efficacy and interspecies variability that jeopardizes the predictability of preclinical tests. Most major pharmaceutical companies have taken the *de novo* deuteration route, making it an integral part of molecular design procedures for new drugs to optimize not only pharmacokinetic conditions but also other aspects such as release and absorption, as well as stabilization of certain pure stereoisomers of drugs to increase their activity and mechanistic understanding while preventing interconversion to potentially toxic or pharmacologically divergent stereoisomers.*

In conclusion, deuteration is an interesting and constantly evolving approach with multiple and sometimes unforeseen applications.



1. INTRODUCCIÓN

El diseño (*de novo*) o modelado (optimización) de fármacos engloba a un conjunto de técnicas matemáticas combinatorias, físicas, químicas y farmacológicas que, mediante complejos procedimientos computacionales, permiten proponer teóricamente nuevas moléculas de potencial interés farmacológico u optimizar - mediante determinadas modificaciones estructurales - aquellas otras previamente conocidas, con el fin de potenciar su efectividad, limitar su toxicidad o mejorar otros aspectos biomédicos relevantes. Tradicionalmente, existe un doble enfoque para el diseño y modelado molecular, según se centre en el análisis de los ligandos biológicos potencialmente útiles o en la estructura molecular de fármacos previamente conocidos de los que se dispone algún análisis de relación estructura-actividad cualitativa (*Structure-Activity Relationship, SAR*) o cuantitativa (*Quantitative Structure-Activity Relationship, QSAR*); es decir, la elaboración de modelos matemáticos que relaciona cualitativa o cuantitativamente una actividad biológica o una propiedad físicoquímica, o una medida numérica cuantitativa de ella, con la estructura química.

Las técnicas y métodos computacionales utilizados en el diseño molecular farmacológico forman un amplio conjunto de técnicas que incluyen, entre otras, química cuántica, termodinámica, mecánica estadística, química computacional, fisiología y bioquímica, abarcando desde sistemas químicos pequeños a grandes moléculas biológicas. Actualmente, la *inteligencia artificial* (IA) se ha convertido en un elemento central el descubrimiento de nuevos fármacos, que no solo abarca el diseño *de novo* y la optimización molecular de nuevos presuntos fármacos, sino que también explora aspectos relativos a las interacciones fármaco-diana y a las posibles vías de síntesis química, entre otros. Por todo ello, la IA se ha

convertido en una herramienta irremplazable en la predicción de la toxicidad, la bioactividad, las propiedades farmacocinéticas y físicoquímicas, etc. A título de ejemplo, una de las plataformas de IA más populares utilizadas en el diseño de fármacos es el *SwissDrugDesign*, un conjunto de aplicaciones de *software* desarrollado por el Instituto Suizo de Bioinformática, de acceso libre y gratuito (1). Por su parte, *AlphaFold*, desarrollado por *DeepMind* y *EMBL-EBI*, es considerado como el primer método computacional efectivo para predecir con extrema precisión la estructura 3D de proteínas, únicamente a partir la secuencia lineal de aminoácidos (2). En definitiva, la IA es capaz de recopilar y analizar en poco tiempo enormes cantidades de datos, permitiendo seleccionar dianas y ligandos complementarios, así diseñar pruebas adecuadas (3).

2. VARIABLES ESTRUCTURALES EN QUÍMICA FARMACOLÓGICA COMPUTACIONAL: ISÓMEROS, ISÓSTEROS E ISOTOPÓLOGOS

Sin duda, entre los procedimientos empleados en el modelado y optimización molecular de fármacos los más ampliamente utilizados son aquellos en los que se sustituyen o modifican átomos o partes de las moléculas farmacológicas de referencia, con el fin de adecuar sus propiedades a los objetivos previamente definidos. En este sentido, los isómeros y los isósteros juegan un papel capital.

La **isomería** es una propiedad de algunas moléculas - particularmente en la química del carbono - que pese a tener el mismo número de átomos - igual fórmula molecular global, con idénticas proporciones relativas de los átomos - presentan estructuras químicas espacialmente (3D) diferentes, lo que se traduce en propiedades físicas y químicas distintas en mayor o menor grado.

Tradicionalmente, en química orgánica y bioquímica se distinguen los **isómeros**



estructurales (con una diferente distribución de los enlaces entre sus átomos), que pueden ser de cadena o esqueleto, de posición, de función o *tautómeros* (transposición de un átomo entre dos estructuras, habitualmente H, siendo común la existencia de un fácil equilibrio entre ambas formas tautómeras); por otro lado están los **isómeros espaciales** o *estereoisómeros*, cuyos átomos presentan la misma distribución (misma forma de la cadena; mismos grupos funcionales y sustituyentes situados en la misma posición), pero su disposición - orientación - en el espacio es distinta.

Dentro de la estereoisomería, se distingue la *isomería configuracional*, cuyos isómeros son aislables, ya que no es posible - o se requiere mucha energía - para que dos isómeros configuracionales puedan convertirse uno en otro. En esta forma de isomería se distingue la *geométrica (cis-trans)*, compuestos que tienen sus átomos conectados en el mismo orden pero con una diferente orientación tridimensional con relación a un eje o plano de la molécula (*cis* o *Z*, con los dos sustituyentes más voluminosos del mismo lado y *trans* o *E*, con los dos sustituyentes más voluminosos en posiciones opuestas). La otra forma de estereoisomería configuracional es la isomería óptica o *enantiomería*, (L/D, S/R), existente cuando hay al menos un átomo de carbono (C) asimétrico o *quiral* (con cuatro sustituyentes diferentes), dando lugar los estereoisómeros ópticos (enantiómeros, enantiomorfos o formas quirales). El otro tipo de estereoisomería es la *isomería conformacional*, cuya diferencia más práctica es que la conversión de una forma en otra sí es factible - en muchos casos - en un medio químico o biológico convencional hasta el punto en que los *confórmers* raramente pueden ser separados o aislados, debido a la facilidad de interconversión aún a temperaturas relativamente bajas. Hay *confórmers rotámeros* (que presentan rotación libre en torno al eje del enlace formado por dos átomos de carbono) y

confórmers estructurales, generalmente referidos a anillos idénticos con diferentes formas espaciales (como las típicas conformaciones en forma de *silla* o de *bote* del ciclohexano).

La *química computacional* utiliza modelos informatizados para facilitar el estudio y resolver problemas químicos a través de la aplicación de técnicas y simulaciones computacionales de sistemas moleculares, siendo ampliamente utilizada desde hace varias décadas en el diseño de nuevos medicamentos y materiales. Así, por ejemplo, la importancia de los cálculos teóricos de la *densidad electrónica* en las moléculas farmacológicas viene determinada porque es responsable en gran medida de muchas de sus propiedades físico-químicas más relevantes biológicamente, particularmente en lo que respecta a la formación y estabilidad de los enlaces con otras estructuras (receptores biológicos, membranas, etc.), arquitectura molecular (distancias interatómicas), polaridad de los enlaces, constantes de disociación, índice de reactividad, etc. En este sentido, las características conformacionales de cada molécula biológica interactúan con la propia identidad atómica y la arquitectura molecular de cara a la distribución molecular de densidad electrónica.

El *análisis conformacional* es una técnica de investigación con una larga tradición en el diseño molecular. A título de ejemplo, hace más de 40 años se estableció mediante procedimientos de química cuántica computacional que en los fármacos antiinflamatorios con estructura de ácido aril alfa-metilpropiónico (ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, etc.) la mayor actividad antiinflamatoria se corresponde a las posiciones conformacionales rotacionales más probables (menos energéticas) en las que el plano del grupo carboxílico (-COOH) se encuentra separado del plano del sistema aromático en un ángulo de mayor de 60° y menor de 300°, con diferencias totales entre las conformaciones más y menos energéticas



que superan con los 5 o 10 kcal/mol e incluso algunas llegan a ser de más de 45 kcal/mol, valores que pueden ser considerados como auténticas “barreras rotacionales”. Además, la introducción de sustituyentes en el anillo aromático en posición orto (proximal) con respecto al grupo alfa-metilcarboxílico, incluso con volúmenes atómicos pequeños (como el del flúor), reduce drásticamente la actividad biológica. Asimismo, la incorporación de un segundo grupo metilo (-CH₃) en la posición alfa respecto del grupo carboxílico altera radicalmente el comportamiento conformacional (rotacional), hasta el punto que la conformación más estable (menos energética) del derivado dimetilado se corresponde con la menos estable (más energética) del dimetilado (4,5).

Es amplísima la bibliografía relativa a las implicaciones farmacológicas - entre otros ámbitos - de la estereoisomería ya que, teóricamente, cada enantiómero podría tener un comportamiento específico en términos de farmacodinámica, farmacocinética y toxicidad. Por tanto, la separación de enantiómeros podría mejorar la bioactividad de un fármaco, así como reducir la incidencia e intensidad de los efectos adversos. En comparación con finales del siglo pasado, cuando alrededor del 55% de los fármacos utilizados clínicamente eran quirales y la mitad de ellos se utilizaban como *racematos* (mezclas de estereoisómeros), la tendencia actual en el desarrollo de nuevos fármacos es principalmente hacia sustancias que contienen una única forma enantiomérica (6).

Un ejemplo trágico la importancia de la enantiomería en farmacología es el de la talidomida, un sedante de amplio uso en Europa (nunca se comercializó en Estados Unidos) desde su comercialización en 1956, que en pruebas animales mostró aparentemente un margen muy amplio de seguridad. Sin embargo, pocos años después su uso por mujeres embarazadas durante el primer trimestre del embarazo fue asociado con el nacimiento de bebés con graves

malformaciones congénitas, particularmente *focomelia* (ausencia de elementos óseos y musculares en los miembros superiores o inferiores). El involuntario - pero trágico - error consistió en fiarse de las pruebas de embriotoxicidad y teratogenicidad en ratas, que no mostraron resultados perjudiciales, y además emplear una mezcla racémica de los dos enantiómeros (R y S); hoy sabemos que la forma R es la responsable del efecto sedante mientras que la S fue la que provocó los efectos teratogénicos. Aunque, como veremos posteriormente, tampoco el empleo del enantiómero R puro hubiera evitado la tragedia.

En la mayoría de los medicamentos enantioméricos autorizados hoy día no hay una ventaja terapéutica real sobre las mezclas racémicas, ya que el isómero no farmacológico inactivo carece de relevancia biológica o cinética y, por tanto, el empleo de enantiómeros farmacológicos puros no resuelve ningún problema, más allá de reducir las unidades de dosificación a la mitad. Sin embargo, ello puede tener un importante coste, dada la dificultad inherente a la síntesis y separación de enantiómeros puros y toda la investigación clínica posterior y, en este sentido, un estudio publicado en 2019 comprobó que entre 2011 y 2017, el gasto de la Parte D de Medicare (Estados Unidos) en 12 medicamentos de enantiómeros únicos totalizó \$ 19,3 mil millones de dólares que, si hubieran sido sustituidos por las correspondientes mezclas racémicas (con idéntica efectividad farmacológica y riesgo toxicológico) Medicare podría haber ahorrado 16,6 mil millones de dólares (112,43 \$ por receta, o un 86% del total) y los beneficiarios de la Parte D de Medicare, que recibieron 104,3 millones de recetas para estos 12 medicamentos de enantiómeros individuales, gastaron 1,6 mil millones de su bolsillo, que si se hubieran reemplazado por los productos racémicos, podrían haber ahorrado 1,1 mil millones (11,02 \$ por receta, un 69% del gasto) (7).



Los **isósteros** son átomos, iones, fracciones moleculares y sistemas anulares (generalmente aromáticos) que tienen muy similares propiedades electrónicas y que, en el ámbito de la biomedicina, se denominan **bioisósteros** cuando se relacionan con iguales o similares actividades biológicas. En este caso, el propósito de intercambiar un bioisósteros por otro es adecuar determinadas propiedades biológicas o físicas deseadas en un compuesto sin necesidad de realizar cambios notables en la estructura química, con el fin de modular la toxicidad, adecuar la biodisponibilidad o modificar la actividad del compuesto original, así como alterar el metabolismo de éste.

Finalmente, los **isotopólogos** son moléculas que difieren sólo en su composición isotópica; es decir, un isotopólogo de una especie química que contiene un isótopo diferente de al menos uno de los átomos de la molécula de referencia. El ejemplo más obvio es la sustitución de átomos de hidrógeno convencional o *protio* (^1H) por deuterio (D o ^2H), que es un isótopo estable (no radiactivo); pero también se han desarrollado **radioisotopólogos** que sustituyen a sus isótopos naturales en moléculas biológicas y que emiten determinada radiación y partículas al desintegrarse, que resultan útiles en pruebas de diagnóstico por imagen, como en la PET (tomografía por emisión de positrones), para marcar determinados fármacos o trazadores biológicos: ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O y ^{18}F .

3. ISOTOPOLOGÍA HIDRÓGENO-DEUTERIO: ASPECTOS GENERALES

El hidrógeno tiene tres isótopos que existen de forma natural: **protio** o hidrógeno convencional (^1H , que tiene un protón y un electrón, pero carece de neutrones), con una abundancia natural del 99,9844%), **deuterio** (^2H o D, que lleva un neutrón añadido en su núcleo, con una abundancia del 0,0156%) y **tritio** (^3H o T, que lleva dos neutrones añadidos, presente en la naturaleza solo en

mínimas trazas). Este último, el tritio, es el único isótopo radiactivo del hidrógeno, desintegrándose mediante la emisión de un electrón - *desintegración beta* - para transformarse en $^3\text{He}^{+1}$; sin embargo, tiene una vida media relativamente larga, con un periodo de semidesintegración de 4500 ± 8 días (12,3 años). Tanto el hidrógeno convencional (H, protio) como el deuterio (D) son estables - no son radiactivos - por lo que su presencia en una molécula no comporta riesgo biológico alguno.

La sustitución de H por D es uno de los ejemplos más conservadores de isotopología, dado que los dos isótopos son muy similares en términos de propiedades fisicoquímicas, aunque el deuterio tiene un volumen algo menor y los enlaces con el carbono (C-D) son ligeramente más cortos que los enlaces C-H. Sin embargo, dado que la masa atómica del D es doble que la del H, el enlace C-D está asociado con una menor frecuencia de estiramiento vibracional en comparación con el enlace C-H, así como una energía de estado fundamental menor y, a su vez, una mayor energía de activación para la escisión; en resumen: el enlace carbono-deuterio (C-D) es más estable que el del carbono-hidrógeno (C-H), con una diferencia de 1,2-1,5 kcal/mol, y su escisión se produce de forma más lenta. Esta diferencia de reactividad se cuantifica mediante el denominado **efecto isotópico cinético**, es decir, la variación en la velocidad de una reacción química cuando en uno de los reactivos, un átomo es sustituido por uno de sus isótopos.

Todo lo anterior justifica que la *sustitución isotopológica* de D por H podría modificar significativamente la velocidad de reacción, cuando la sustitución se produzca en un enlace C-H implicado en algún aspecto relevante de la interacción con receptores biológicos o con la degradación química pura o mediada por enzimas metabolizadoras. Esta sustitución isotopológica es relevante cuando el isótopo sustituyente tiene un impacto significativo sobre la masa, como ocurre con la sustitución



de un átomo de hidrógeno por deuterio, ya que representa un 100% de incremento en masa, mientras que en la sustitución de ^{12}C con ^{13}C , la masa aumenta sólo un 8%; así, la velocidad de una reacción que implique un enlace C-H es 6 a 10 veces mayor que la correspondiente a un enlace C-D, mientras que una reacción de ^{12}C es apenas 1,04 veces más rápida que la equivalente con ^{13}C .

En el caso del deuterio el *efecto isotópico cinético* (DKIE, *deuterium kinetic isotope effect*), se expresa como una relación de las constantes de velocidad ($k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$) y cuanto mayor sea el valor de DKIE, más lenta será la velocidad de ruptura del enlace C-D en comparación con la de C-H. Los DKIE pueden alcanzar valores significativos en algunos casos y podrían ralentizar la tasa de escisión de enlaces, con un profundo impacto en los procesos químicos - puros o catalizados por enzimas - y, por lo tanto, pueden emplearse para optimizar los perfiles de los fármacos en diferentes maneras. Sin embargo, en la mayoría de los casos, es muy difícil o casi imposible sintetizar un compuesto 100% isotópicamente puros, lo cual plantea importantes cuestiones sintéticas, analíticas e incluso regulatorias (8,9).

En resumen, en determinados casos la isotopología hidrógeno-deuterio puede ser relevante en términos físico-químicos y, por ende, afectar al comportamiento farmacológico de los **medicamentos deuterados**.

4. OBJETIVOS FARMACOLÓGICOS DE LA ISOTOPOLOGÍA HIDRÓGENO-DEUTERIO

Cambiar unos algunos átomos de hidrógeno por deuterio podría ser una forma de ralentizar la transformación de un fármaco en el organismo; es decir, prolongar su presencia y, en consecuencia, aumentar la duración de su efecto farmacológico (aunque también el toxicológico, no hay que olvidarlo). La idea no es nueva, ya que hace más de sesenta años que se registraron patentes de fármacos

deuterados, si bien no se les pudo atribuir ninguna ventaja terapéutica, más allá de sentar registros de patente potencialmente útiles en el futuro y, ciertamente, esto es lo que ocurrió al verse como una forma de soslayar la patentabilidad de algunos fármacos. Sin embargo, cuando la investigación clínica orilló en costes a la química y a la preclínica, la motivación económica pasó - aparentemente - a un segundo plano y el potencial valor farmacológico de la deuteración volvió a cobrar un protagonismo creciente hasta llegar a la actualidad.

Dado que la deuteración (sustitución de uno o más átomos de H por D) puede afectar a la farmacocinética de un buen número de fármacos que se metabolizan por vías que implican la rotura del enlace C-H (C-D, en su caso), podría mejorar algunas limitaciones de fármacos no deuterados (originales), reduciendo el metabolismo en sitios sensibles de la molécula del fármaco, lo que se conoce como “puntos blandos” o “puntos calientes”, optimizando las propiedades farmacocinéticas del compuesto, que podría desembocar en una menor o menos frecuente dosificación y, lo que es aún más importante, limitar o disminuir la formación de metabolitos no selectivos del fármaco y, con ello, mejorar su selectividad o su perfil toxicológico; todo ello también podría redundar en facilitar ensayos clínicos más rápidos, selectivos y económicos con la versión deuterada (10).

Un aspecto farmacocinético en el que las versiones deuteradas de fármacos terapéuticamente importantes puede ser particularmente relevante es de la metabolización a través de isoenzimas del citocromo P450 (CYP450), dado que la activación metabólica de fármacos a electrófilos químicamente reactivos por estas enzimas puede ser un evento iniciador molecular clave que sustenta la lesión hepática inducida por fármacos (hepatopatía iatrogénica). Además, estos intermediarios lábiles pueden ser secuestrados dentro del



sitio activo del CYP450 y generar una forma única de inhibición irreversible que tiene profundas implicaciones clínicas a nivel de interacciones fármaco-fármaco, autoinhibición de la eliminación hepática o farmacocinética dependiente del tiempo y/o no lineal, entre otras. Desafortunadamente, el metabolismo oxidativo puede estar asociado con la formación de intermediarios y/o metabolitos inestables, reactivos, no selectivos y tóxicos; aparición de variabilidad entre pacientes debido a polimorfismos genéticos; y saturación, inducción o inhibición de determinadas isoenzimas del CYP450, lo que lleva a interacciones fármaco-fármaco potencialmente dañinas. Por ello, la deuteración de una molécula farmacológica podría reducir o evitar la bioactivación en su "punto caliente", desviando el metabolismo de estas vías aberrantes y reducir la formación de metabolitos reactivos (11).

No debe minusvalorarse la importancia de la potencial utilidad de la deuteración de fármacos para soslayar los posibles efectos deletéreos del metabolismo mediado por enzimas del sistema citocromo P450, ya que se estima que más de la mitad de los fármacos comercializados son metabolizados por enzimas de la familia del citocromo P450 (12). Generalmente, la O-desalquilación es la reacción más sensible a la sustitución de hidrógeno por deuterio, seguida de la N-desalquilación de amida y la oxidación de grupos alquilo, mientras que la N-desalquilación de aminas es la menos sensible, y la hidroxilación de anillos aromáticos prácticamente no se ve influenciada.

Así pues, la sustitución de H por D, es una estrategia particularmente perseguida por los desarrolladores de fármacos para atenuar el metabolismo mediado por CYP y soslayar sus desventajas inherentes. El efecto principal del cambio de H a D es la mejora del rendimiento farmacocinético, principalmente a nivel de la semivida de eliminación ($t_{1/2}$), área bajo la curva concentración/tiempo (AUC) y concentración plasmática máxima (C_{max}).

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la deuteración en un sitio de la molécula podría desviar el compuesto a otras rutas de biotransformación poco conocidas o imprevisibles y aumentar el metabolismo en otros sitios, lo que se conoce como derivación metabólica. Así, por ejemplo, una disminución en la tasa de formación de metabolitos después de la deuteración de puntos blandos oxidables de una molécula podría aumentar la tasa de oxidación en uno o más puntos blandos alternativos no deuterados, todo lo cual exige la realización de detallados estudios cinéticos con los fármacos deuterados.

El deuterio no solo puede afectar los procesos metabólicos mediados enzimáticamente, sino que también puede influir en los eventos químicos puros que implican un paso de escisión C-H (C-D), como la enantiomerización, un fenómeno importante en el contexto de los cambios quirales dado que la incorporación de D en el átomo de carbono quiral podría modificar la tasa de abstracción de átomos de hidrógeno y estabilizar los estereoisómeros interconvertidos. Si el estereocentro está adyacente a un grupo carbonilo enolizable, el enlace quiral carbono-hidrógeno puede romperse para formar un intermedio enólico y facilitar una rápida interconversión que impide el aislamiento de los estereoisómeros correspondientes. La abstracción o transferencia de hidrógeno implica un proceso por el cual se extrae un radical libre de hidrógeno de un sustrato, tal como ocurre - entre otras localizaciones biológicas - en el citocromo P450; el agente abstractor suele ser una especie radical en sí misma y el proceso puede tener lugar a través de la transferencia de electrones acoplados a protones.

Este procedimiento se ha venido utilizando como un medio para estabilizar, aislar, caracterizar y también administrar el estereoisómero preferido, mejorando así la utilidad terapéutica de los fármacos configuracionalmente inestables. Este es el caso de la talidomida, en el que la rápida



interconversión no permite el uso seguro del enantiómero (*R*) no teratogénico. Por ello, la deuteración de la talidomida reduciría la enolización y estabilizaría la configuración del estereocentro en la configuración *R*, no teratógena.

Atendiendo a todo ello, la capacidad de aumentar la resistencia de una molécula a la escisión de alguno de sus enlaces sin alterar significativamente su impedimento estérico o sus propiedades electrónicas, es la mayor ventaja de la incorporación de deuterio, lo que claramente hace que este enfoque se destaque de otros bloqueadores metabólicos, como los haluros, especialmente el flúor (F). Además, en algunos casos, el deuterio podría representar un bioisómero más seguro en comparación con el flúor, que aumenta la inestabilidad y puede producir metabolitos que son peligrosos tanto para la salud humana como para el medio ambiente (13,14).

Entre los agrupamientos químicos más universalmente presentes en las moléculas de interés biológico el grupo metilo ($-CH_3$) es quizá el más común y, por tanto, su relevancia electrónica y estérica se hace evidente para la actividad farmacológica, toxicológica y cinética de los medicamentos. De hecho, alrededor del 80% de los fármacos más empleado contienen un grupo metilo, por lo que infravalorar la importancia de la metilación selectiva del sitio en la química médica. Por ello, en el campo de la química farmacéutica, la incorporación precisa de un grupo trideuterometilo ($-CD_3$) está ganando cada vez más atención, lo ha venido en llamarse el “metilo mágico” deuterado. Por otro lado, la metilación es una de las transformaciones químicas más frecuentes e importantes en biología. Baste recordar que un solo metilo distingue la timina (ADN) del uracilo (ARN), mientras que cinco aminoácidos - de los 20 esenciales - solo difieren en el número y la posición de grupos metilo (15).

Aunque hasta ahora se consideraba que la sustitución de H a D influye poco en la potencia de interacción bioquímica o en el

perfil de selectividad de una molécula, dado que las propiedades electrónicas, la forma, el tamaño y la flexibilidad estérica del análogo deuterado son muy similares a las de su contraparte no deuterada. Sin embargo, algunos informes recientes han cuestionado esto, argumentando que el D en realidad podría ser capaz de modular las interacciones fármaco-diana. Por ejemplo, un estudio reciente que muestra que los humanos son capaces de distinguir el sabor del agua pesada (D_2O), más dulce que el del agua normal (H_2O), lo que implica una diferente reactividad en determinadas papilas gustativas (17).

Asimismo, el deuterio podría influir en la unión a los receptores de células B, modulando así el reconocimiento de células B. En este sentido, se ha comparado recientemente en experimentación animal (ratones) la respuesta inmune a las vacunas contra la heroína (contra el abuso de opioides, destinadas a bloquear los efectos de la heroína y el fentanilo en pacientes con trastorno por abuso de estas sustancias) que albergan un hapteno no deuterado con la de su análogo deuterado (d_6), observándose que los animales vacunados con la versión deuterada títulos de anticuerpos más altos que los observados en los grupos tratados con la forma no deuterada (18).

Todo esto sugiere que la sustitución de algunos átomos de H por D no solo tiene un potencial modulador farmacocinético sino también farmacodinámico, lo que puede ser una herramienta para modular y optimizar las propiedades de algunos fármacos al inducir efectos estereoelectrónicos.

5. DEUTERIO EN FÁRMACOS ANTICANCEROSOS

Tras el desarrollo hace más de un cuarto de siglo del imatinib, el primer inhibidor de la tirosina cinasa (TKI) BCR-ABL para el tratamiento de la leucemia mielocítica, se crearon grandes expectativas terapéuticas la quimioterapia del cáncer; sin embargo, pronto

se comprobó que muchas células tumorales son capaces de desarrollar mecanismos de resistencia también en esta línea farmacológica, observándose la aparición de mutaciones puntuales mutación puntual dentro del dominio de la cinasa ABL1 de BCR-ABL1, que reducía drásticamente la efectividad antineoplásica de esta línea de quimioterapia.

Como es obvio, rápidamente se desarrollaron modificaciones moleculares para hacer frente a esta ésta y a otras mutaciones que posteriormente han ido apareciendo a las diferentes líneas específicas de TKI. Una de las líneas de investigación en la búsqueda de mejores agentes anticancerosos ha sido la deuteración de algunos de TKI, con el objetivo de modificar las propiedades fisicoquímicas de la molécula y retrasar el desarrollo de resistencia tumoral (19).

El primer fármaco antitumoral deuterado oficialmente autorizado es el **donafenib**, Desarrollado por Suzhou Zelgen, el donafenib fue aprobado por la Administración Nacional de Productos Médicos de China en 2021 para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma hepatocelular irreseccable que no habían recibido previamente tratamiento sistémico y se está evaluando, solo o en combinación, para el tratamiento de otros cánceres (20).

El donafenib es el resultado de la sustitución de deuterio en el sorafenib, un inhibidor de múltiples cinasas que está autorizado en la Unión Europea desde 2006 para el tratamiento del carcinoma hepatocelular, el cáncer de células renales y el cáncer de tiroides. En particular, el donafenib proporciona mejores propiedades farmacocinéticas, mayor eficacia y efectos adversos menos frecuentes en comparación directa con sorafenib en estudios clínicos. El donafenib (d_3 sorafenib) incorpora tres átomos de D en la amida secundaria del anillo de piridina del sorafenib (figura 1). Curiosamente, no se puede encontrar en la literatura una justificación clara para la deuteración del sorafenib, probablemente debido al hecho de que el principal metabolito circulante del sorafenib es el igualmente potente N-óxido de la piridina (21).

Otro buen número de fármacos anticancerosos deuterados está siendo objeto de ensayos preclínicos y clínicos, entre los que cabe destacar la **deutenzalutamida** (HC-1119), un derivado deuterado de la enzalutamida, capaz de unirse a los receptores de andrógenos (AR) expresados en las células del cáncer de próstata e inhibe su actividad, lo que altera la translocación nuclear y la unión al ADN, lo que da lugar a la apoptosis de las células del cáncer de próstata, reduciendo el crecimiento de las

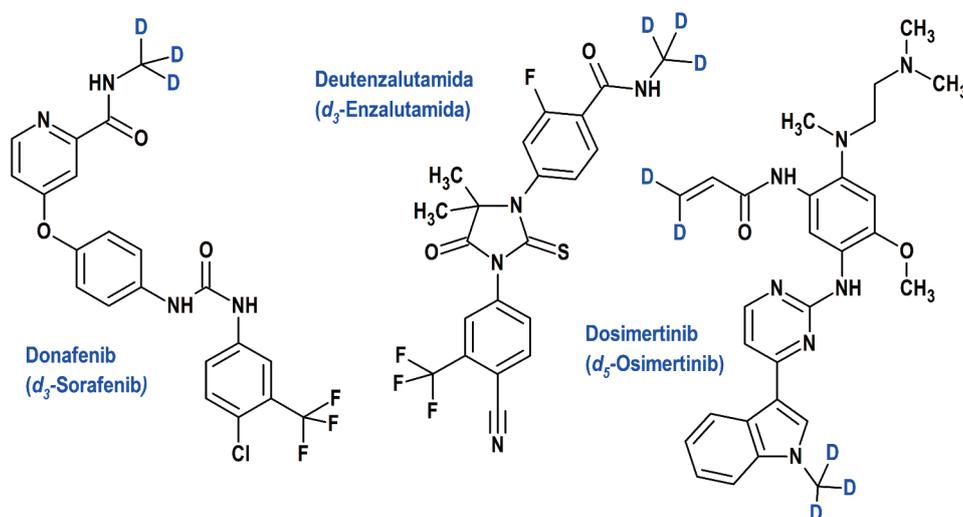


Figura 1.



células del cáncer de próstata. El reemplazo del hidrógeno por deuterio en la fracción N-CH_3 de la amida, disminuye el metabolismo de la enzalutamida y permite un mejor perfil farmacocinético, mejorando así su eficacia antitumoral en comparación con la enzalutamida no deuterada. Como la forma deuterada no puede atravesar la barrera hematoencefálica, la forma deuterada también reduce los efectos secundarios neurológicos no deseados de la enzalutamida, mejorando así su perfil de seguridad (35).

El **dosimertinib** es un derivado pentadeuterado (d_5) del osimertinib (autorizado en la Unión Europea en 2016); como su antecesor, el dosimertinib está siendo estudiado (fase 1) en cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación EGFR positiva. Otros isotopólogos deuterados de TKI desarrollados y en fase de investigación preclínica son **Hc-1144** (tivozanib), para el carcinoma de células renales metastásico y el **BRP800** (dasatinib) para la leucemia mieloide crónica y cáncer de pulmón de células no pequeñas. Asimismo, también están en fase preclínica los derivados deuterados **Mbri-001** (plinabulina) en cáncer de pulmón, **CTP-221** (S-lenalidomida) en síndromes mielodisplásicos, mieloma múltiple, linfoma de células del manto, linfoma folicular y linfoma de la zona marginal y el tamoxifeno deuterado, en cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo (ER+) (16).

A pesar de sus temibles efectos teratogénicos, desde hace tres décadas la **talidomida** está siendo objeto de un creciente interés por su potencial terapéutico en multitud de patologías graves. Es inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF), produce una degradación del ARN mensajero, lo que conlleva que este fármaco tenga efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores; además, es inhibidor de la angiogénesis. Disminuye la fagocitosis monocitaria y estimula las células T, influyendo sobre la quimiotaxis leucocitaria. En las décadas de los 80 y 90 del siglo pasado se empezó a utilizar

la talidomida en algunos tipos de cánceres por sus propiedades antiangiogénicas, particularmente en mieloma múltiple, aunque son numerosos los ensayos clínicos en los que ha demostrado eficacia terapéutica en enfermedad de Crohn, síndrome de Behçet, psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad de injerto contra huésped y en determinadas patologías asociadas al SIDA, carcinoma hepatocelular, epilepsia refractaria e incluso lepra; sin embargo, en la actualidad la única indicación autorizada en la Unión Europea es el mieloma múltiple. Dado que los estereosómeros (R y S) de la talidomida pueden experimentar una rápida interconversión, ello no permite el uso seguro del enantiómero R puro, no teratogénico. Por este motivo, se ha especulado que la **talidomida deuterada** podría experimentar un menor grado de enolización y ello estabilizaría la configuración del estereocentro en la configuración R, no teratogénica.

6. DEUTERIO EN FARMACOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO

La **deutetrabenazina** (Austedo®) ha sido el primero medicamento deuterado autorizado oficialmente. En concreto, fue aprobado por la FDA de Estados Unidos el 3 de abril de 2017, aunque posteriormente fue reformulada en forma de liberación oral prolongada (Austedo XR®) el 17 de febrero de 2023. La indicación oficialmente autorizada fue el tratamiento en adultos de la corea asociada con la enfermedad de Huntington y de la discinesia tardía (33). Se trata del isotopólogo deuterado de la tetrabenazina (Xenazine®), autorizada por la FDA el 15 de agosto de 2008 para esa misma indicación.

La enfermedad de Huntington es un trastorno neurodegenerativo progresivo y hereditario caracterizado por disfunción motora, deterioro cognitivo y trastornos neuropsiquiátricos; su síntoma más típico y limitante es la corea, un movimiento involuntario y repentino que puede afectar a



cualquier músculo y afectar aleatoriamente a cualquier parte del cuerpo. Los síntomas psicomotores, como la corea, están relacionados con la neurotransmisión dopaminérgica hiperactiva.

La deutetrabenazina - como su antecesor, la tetrabenazina - provoca una eliminación reversible de monoaminas (dopamina, serotonina, norepinefrina e histamina) de las terminales nerviosas. Los principales metabolitos circulantes (alfa y beta-dihidrotetrabenazina) de la deutetrabenazina son inhibidores reversibles de VMAT2, el *transportador de la monoamina vesicular de tipo 2*, responsable de la captación de dopamina en vesículas presinápticas en neuronas monoaminérgicas y la liberación exocitótica, lo que provoca una disminución de la captación de monoaminas en las vesículas sinápticas y el agotamiento de las reservas de monoaminas. Se trata de un fármaco solo útil para aliviar los síntomas motores de la enfermedad de Huntington y no parece afectar a la evolución o progresión de la enfermedad.

La presencia de deuterio en la deutetrabenazina aumenta la semivida del metabolito activo y prolonga su actividad farmacológica al ralentizar el metabolismo a través de la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450, lo que permite una dosificación menos frecuente y una dosis diaria más baja con una mejor tolerabilidad, a la que parece colaborar

la menor fluctuación de los niveles plasmáticos de la deutetrabenazina debido al metabolismo atenuado. La deutetrabenazina es una mezcla racémica que contiene *RR*-deutetrabenazina y *SS*-Deutetrabenazina (figura 2).

La autorización oficial de la deutetrabenazina se fundamenta en los resultados obtenidos en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en 90 pacientes ambulatorios con corea manifiesta asociada con la enfermedad de Huntington. La duración del tratamiento fue de 12 semanas, incluido un período de titulación de dosis de 8 semanas y un período de mantenimiento de 4 semanas, seguido de un lavado de 1 semana. El criterio principal de valoración de la eficacia fue la puntuación máxima total de corea, un elemento de la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Huntington (*Unified Huntington's Disease Rating Scale, UHDRS*), en la que la corea se califica de 0 a 4 para 7 partes diferentes del cuerpo con una puntuación total que va de 0 a 28. Las puntuaciones máximas totales de corea para los pacientes que recibieron deutetrabenazina mejoraron en 4,4 unidades vs. 1,9 unidades en el grupo de placebo; en la visita de seguimiento de la semana 13 (1 semana después de la interrupción del medicamento del estudio), las puntuaciones máximas totales de corea de los pacientes que habían recibido

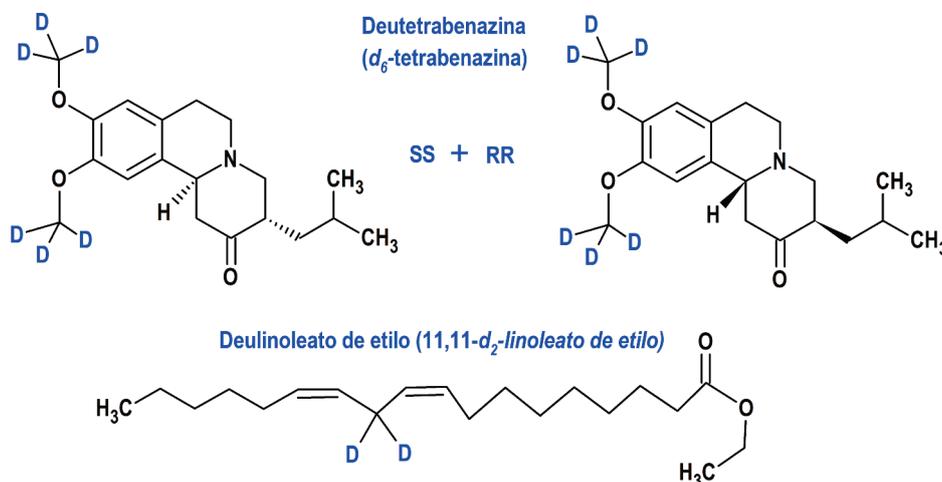


Figura 2.



deutetrabenazina volvieron a las iniciales de partida. Por su parte, la eficacia en el tratamiento de la discinesia tardía se estableció en dos ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y de 12 semanas de duración realizados en 335 pacientes adultos ambulatorios con discinesia tardía provocada por el uso de antagonistas de los receptores de dopamina, siendo la principal variable de eficacia la variación de la puntuación en la escala de movimiento involuntario anormal (*Abnormal Involuntary Movement Scale, AIMS*; cuya puntuación total, suma de los ítems 1 a 7, va de 0 a 28, y una disminución en la puntuación indica una mejora). En el Estudio 1 se utilizaron dosis fijas controlado con placebo (12, 24 o 36 mg/día, o placebo), de 12 semanas. En el Estudio 2, un ensayo de dosis flexible, controlado con placebo, de 12 semanas. En ambos estudios la diferencia (estadísticamente significativa) entre los grupos con deutetrabenazina y placebo fueron de 1,4-1,8 puntos (33).

El deuterio se ha incorporado también a agentes nutricionales para ralentizar procesos como la dimerización o la peroxidación lipídica, y proporcionar así nuevas actividades farmacológicas. En este sentido, el ácido linoleico, uno de los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) dietéticos más abundantes, es altamente susceptible a la oxidación impulsada por especies reactivas de oxígeno (ROS) debido a su posición bis-alílica lábil, donde la abstracción de hidrógeno produce un radical que puede desencadenar una reacción en cadena de oxidación de PUFA autopropagante e iniciar la peroxidación lipídica. La deuteración en esta posición blanda condujo a la generación del **deulinoleato de etilo (RT001)**, un producto más resistente a la oxidación, que se está ensayando en diversas patologías neurodegenerativas donde la peroxidación lipídica puede tener un papel patológico crucial. Sobre la base de datos satisfactorios de farmacocinética y seguridad en humanos,

RT001 está siendo estudiado ya en ensayos clínicos para el tratamiento de la ataxia de Friedrich (27), así como en la distrofia neuroaxonal infantil, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la parálisis supranuclear progresiva (16).

En definitiva, el reemplazo selectivo de hidrógeno por deuterio en lípidos esenciales está creando una nueva clase de fármacos que previenen el daño oxidativo celular y vascular que causa diversas patologías, no solo la neurodegeneración, sino también la aterosclerosis y la degeneración macular (28).

Merece la pena citar algunos otros medicamentos deuterados que están siendo testados en ensayos clínicos de fase 2 o incluso 3, como el **AVP-786** (una combinación de d_6 -dextrometorfano y quinidina) en la enfermedad de Alzheimer y en otras patologías neuropsiquiátricas como la esquizofrenia, el síndrome de desinhibición y la depresión (36); el **CYB003**, un análogo deuterado de la psilocibina, es un psicodélico serotoninérgico que se encuentra en investigación clínica (fase 3) para el tratamiento del trastorno depresivo mayor, el alcoholismo y otros trastornos psiquiátricos (37); la **deudomperidona** (CIN-102 ; d_4 -domperidona) en gastroparesia diabética, actúa como un antagonista selectivo de los receptores de dopamina D_2 y D_3 y selectividad periférica, con una eficacia, tolerabilidad y farmacocinética mejoradas en comparación con la domperidona (38). Finalmente, la **deutarserina** (*d*-D-serina, CTP-692) estudiada en esquizofrenia, aunque los ensayos clínicos han sido abandonados por no mostrar una mejora estadísticamente significativa con respecto al placebo.

7. DEUTERIO EN PATOLOGÍAS AUTOINMUNES

En este apartado destacan dos fármacos deuterados que ya han recibido la autorización de comercialización en Estados Unidos, deurixolitib y deucravacitinib, este último autorizado recientemente también en la Unión Europea.



El **deuruxolitinib** (Leqselvi®) fue autorizado en Estados Unidos (FDA) el 25 de julio de 2024 para el tratamiento de pacientes adultos con alopecia areata severa. Se trata de un isotópologo del ruxolitinib en el que los átomos de hidrógeno (H) del anillo ciclopentánico han sido sustituidos por deuterio (D) (figura 3). Se trata de un inhibidor de la cinasa Janus (JAK). Las JAK median la señalización de una serie de citocinas y factores de crecimiento que son importantes para la hematopoyesis y la función inmunitaria. La señalización de las JAK implica el reclutamiento de STAT (transductores de señales y activadores de la transcripción) a los receptores de citocinas, la activación y posterior localización de los STAT en el núcleo, lo que conduce a la modulación de la expresión génica. Las vías de señalización mediadas por la familia JAK están implicadas en la patogenia de la alopecia areata aunque por el momento no se conoce la relevancia de la inhibición de las enzimas JAK para la eficacia terapéutica (31).

Su autorización por la FDA está soportado por dos ensayos clínicos de fase 3, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, en un total de 1209 sujetos adultos con alopecia areata que presentaban al menos un 50 % de pérdida de cabello en el cuero cabelludo. El criterio de valoración principal de ambos ensayos evaluó la proporción de sujetos que alcanzaron al menos un 80 % de cobertura capilar en el

cuero cabelludo (puntuación SALT ≤ 20) en la semana 24 (29 vs 1% en el primer estudio y 32 vs. 1% en el segundo).

Por su parte el **deucravacitinib** (Sotyktu®) ha sido autorizado para el tratamiento de adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que son candidatos para terapia sistémica o fototerapia (34), tanto por la FDA de Estados Unidos (9 de septiembre de 2022) como por la EMA de la Unión Europea (24 de marzo de 2023).

Se trata del primer fármaco aprobado que incorpora deuterio sin tener una contraparte no deuterada en el mercado (figura 4). En este caso, la incorporación de deuterio evita la formación de un metabolito no selectivo y preserva la exquisita especificidad del fármaco original para TYK2 frente a las otras enzimas que pertenecen a la familia de las cinasas Janus (JAK) (24). Deucravacitinib se une al dominio regulador de TYK2, estabilizando una interacción inhibitoria entre los dominios regulador y catalítico de la enzima, dando como resultado la inhibición alostérica de la activación mediada por el receptor de TYK2 y de la activación de los transductores de señal y activadores de la transcripción (STAT). Las cinasas JAK, incluida la TYK2, funcionan como pares de homodímeros o heterodímeros en las vías JAK-STAT, donde TYK2 se empareja con JAK1 para mediar en múltiples vías de citocinas y con JAK2 para transmitir señales. El deucravacitinib reduce la expresión génica

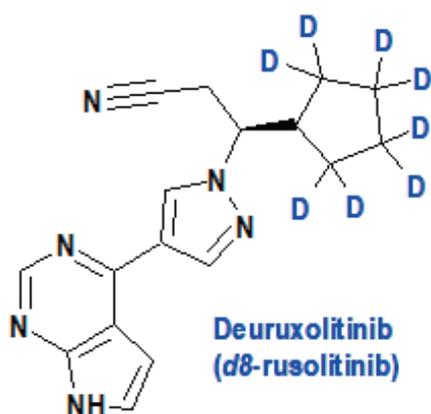


Figura 3.

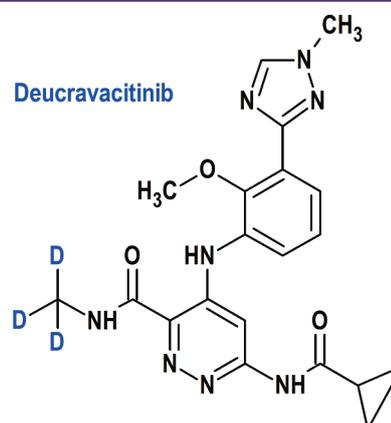


Figura 4.

asociada a la psoriasis en la piel psoriásica de manera dependiente de la dosis, incluidas reducciones en los genes regulados por la vía de la IL-23 y la vía del IFN tipo I.

Su autorización se fundamenta en los resultados de dos estudios de fase 3 de 52 semanas de duración, multinacionales, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y con un comparador activo (apremilast), incluyendo a un total de 1.684 pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave, candidatos para fototerapia o terapia sistémica, con una afectación del área de superficie corporal $\geq 10\%$, una puntuación del índice de gravedad y área de psoriasis (PASI) ≥ 12 y una evaluación global del médico (sPGA) estática ≥ 3 (moderada o grave). Las variables principales de eficacia fueron el porcentaje de pacientes que alcanzaron el Índice de gravedad y área de psoriasis de 75 (PASI 75; reducción de al menos un 75% en la puntuación PASI basal) y el porcentaje de pacientes que alcanzaron una puntuación estática de 0 o 1 en la Evaluación global del médico (sPGA 0/1; claro o casi claro) en la semana 16 frente a placebo: (PASI 75) 53-58% (deucravacitinib) vs. 35-40% (apremilast) vs. 9-13% (placebo); (sPGA 0/1) 50-54% (deucravacitinib) vs. 32-34% (apremilast) vs. 7-9% (placebo). Los criterios de valoración secundarios clave incluyeron el porcentaje de pacientes que lograron PASI 75, PASI 90 y sPGA 0/1 en comparación con

apremilast en semana 24: (PASI 75) 58-69% (deucravacitinib) vs. 38% (apremilast); (PASI 90) 32-42% (deucravacitinib) vs. 20-22% (apremilast); (sPGA 0/1) 49-59% (deucravacitinib) vs. 30-31% (apremilast) (34).

Como se ha comentado en epígrafes anteriores, se ha demostrado que la deuteración estabiliza los enantiómeros y epímeros de algunos fármacos. Los metabolitos del **éster etílico del ácido araquidónico** son mediadores importantes en muchos procesos fisiológicos y patofisiológicos; de hecho el éster etílico del ácido araquidónico es un componente principal de las bicapas lipídicas y el sustrato clave para las cascadas de eicosanoides. Este producto se hidroliza inicialmente a la forma ácida por la enzima fosfolipasa A_2 , antes de la oxidación por las enzimas del citocromo P450, y los productos metabólicos inducen respuestas inflamatorias en casi todos los tejidos, incluidos los pulmones. Por lo tanto, una estrategia para interferir con el metabolismo es la deuteración en el punto de oxidación y de hecho se ha demostrado que la deuteración en las posiciones bisalílicas disminuye sustancialmente la tasa general de oxidación cuando la abstracción de hidrógeno es un evento iniciador (figura 5). De hecho, muchos de los beneficios y toxicidades tanto de los glucocorticoides como de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos se deben al bloqueo de la producción de metabolitos

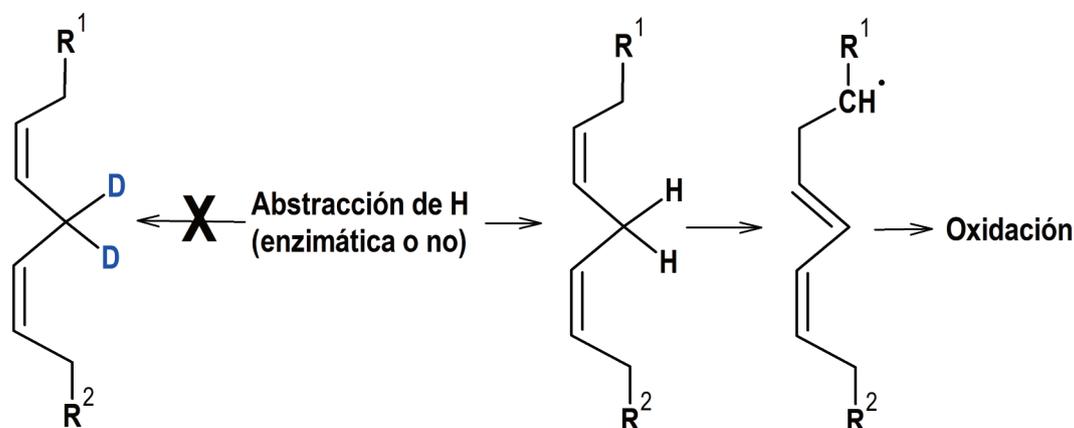


Figura 5.



beneficiosos y perjudiciales del éster etílico del ácido araquidónico. La alteración del metabolismo a través de la deuteración en puntos específicos de la estructura química podría tener una amplia variedad de efectos (26).

En la actualidad, otros nuevos compuestos deuterados se encuentran bajo investigación clínica dentro de este grupo farmacológico, entre ellos el **deucrictibant**, un antagonista del receptor de bradicinina B₂, que ha demostrado tener un significativo potencial para tratar y prevenir de forma eficaz y segura los ataques de angioedema debidos a la deficiencia adquirida del inhibidor de C1 (25). Asimismo, la forma deuterada de la pirfenidona, la **deupirfenidona** (d₃-pirfenidona) también está siendo objeto de investigación clínica en fibrosis pulmonar idiopática (16).

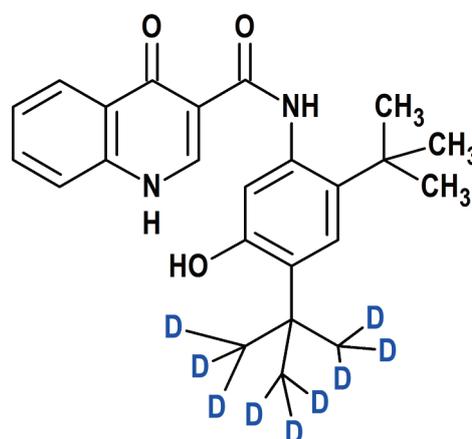
8. DEUTERIO EN FÁRMACOS PARA PATOLOGÍAS METABÓLICAS

Alyftrek® es un medicamento constituido por la combinación a dosis fija de vanzacaftor, tezacaftor y deutivacaftor, que ha sido autorizado en Estados Unidos (FDA) el 20 de diciembre de 2024 para el tratamiento de la fibrosis quística (mucoviscidosis) en pacientes de 6 años de edad y mayores que tienen al menos una mutación F508del u otra mutación sensible en el *gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística* (CFTR). El **deutivacaftor** es la forma deuterada del ivacaftor (d₉-ivacaftor), el primer medicamento (Kalydeco®) de la serie que fue autorizado (enero de 2012 por la FDA y julio de 2012 por la EMA) para el tratamiento etiológico de la fibrosis quística (figura 6).

El vanzacaftor y el tezacaftor se unen a diferentes sitios de la proteína CFTR y tienen un efecto aditivo para facilitar el procesamiento celular y el tráfico de formas mutantes seleccionadas de CFTR (incluido F508del-CFTR) para aumentar la cantidad de proteína CFTR entregada a la superficie

celular en comparación con cada molécula sola. Por su arte, el deutivacaftor potencia la probabilidad de apertura del canal (o activación) de la proteína CFTR en la superficie celular. El efecto combinado de vanzacaftor, tezacaftor y deutivacaftor es un aumento de la cantidad y la función de CFTR en la superficie celular, lo que resulta en un aumento de la actividad de CFTR medida tanto por el transporte de cloruro mediado por CFTR como por el cloruro en el sudor en pacientes con fibrosis quística.

Su autorización oficial está apoyada en dos ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con fármaco activo de 52 semanas de duración que compararon Alyftrek® y una combinación a dosis fija que contenía elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor (ELX/TEZ/IVA). En los dos ensayos participaron un total de 971 pacientes de 12 años o más con fibrosis quística que tenían al menos una mutación F508del u otras mutaciones que respondían a ELX/TEZ/IVA en el gen CFTR. En ambos ensayos, el criterio de valoración principal evaluó la no inferioridad en el cambio absoluto medio en ppFEV1 (porcentaje previsto del volumen espiratorio forzado en 1 segundo) desde el inicio hasta la semana 24 y un criterio de valoración secundario clave evaluó el cambio absoluto medio desde el



Deutivacaftor
(d₉-ivacaftor)

Figura 6.



inicio en el cloruro en el sudor hasta la semana 24 en los grupos de tratamiento con Alyftrek® y ELX/TEZ/IVA. En el ensayo 1, el tratamiento con ALYFTREK dio como resultado una diferencia media de mínimos cuadrados de 0,2 puntos porcentuales en el cambio absoluto en el ppFEV1 desde el inicio hasta la semana 24 en comparación con ELX/TEZ/IVA, junto con una diferencia de -8,4 puntos en cloruro en el sudor. En el ensayo 2, la diferencia media de mínimos cuadrados fue de 0,2 puntos porcentuales en el cambio absoluto en el ppFEV1 y una diferencia de -2,8 puntos en cloruro en el sudor (32).

PXL065 es una forma deuterada de pioglitazona (*d*₇-(*R*)-pioglitazona), un nuevo agente oral que ha demostrado mantener la eficacia de la pioglitazona en modelos preclínicos de esteatohepatitis no alcohólica, con un potencial reducido de efectos secundarios impulsados por PPAR γ . Los resultados de un estudio de fase 2 mostraron que PXL065 mejoró varias características clave de la enfermedad con un perfil de seguridad favorable (39). Otros medicamentos aprobados y candidatos clínicos con isotópos de deuterio son **ALK001** (*d*₃-vitamina A), con interesantes perspectivas en atrofia geográfica y enfermedad de Stargardt (40), y **CTP-499** (un deuteroderivado de pentoxifilina), que ha mostrado resultados clínicos prometedores para la nefropatía diabética (41).

9. DEUTERIO EN FÁRMACOS ANTIINFECCIOSOS

El derivado deuterado oral de remdesivir **VV116** fue aprobado para el tratamiento de emergencia de pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en Uzbekistán. En este caso, la incorporación de deuterio combinada con el diseño de profármacos permitió el desarrollo de un agente antiviral biodisponible por vía oral con el mismo mecanismo de acción que el remdesivir (22). Remdesivir, un agente antiviral de amplio espectro desarrollado originalmente por Gilead Sciences como un agente potencial para la infección por el virus del Ébola, fue reutilizado para COVID-19 y aprobado por la FDA en 2020 para uso de emergencia. Es un profármaco, un inhibidor de la ARN polimerasa dependiente de ARN de los coronavirus que requiere administración intravenosa debido a las reacciones de oxidación y apertura de anillo que involucran su fracción de pirrolotriazina que imita a la adenina. GS-441524 es el metabolito predominante del remdesivir e incluso más activo que el propio remdesivir frente al SARS-Cov-2, el virus causante de la COVID-19 (42). En un esfuerzo por sortear estas limitaciones farmacocinéticas, se deuteró el punto blando de GS-441524 para reducir la degradación del anillo y se esterificaron los grupos hidroxilo del fragmento de ribosa para proporcionar un profármaco y mejorar la biodisponibilidad

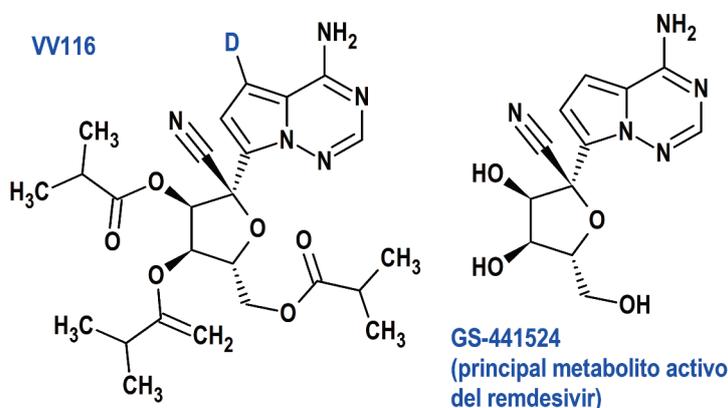


Figura 7.



oral, lo que dio lugar al VV116 (figura 7). Colateralmente, se ha descubierto recientemente que VV116 es también muy eficaz contra el virus respiratorio sincitial (23).

10. ALGUNOS PROBLEMAS CON EL DEUTERIO Y LA DEUTERACIÓN

Más allá de su potencialidad en el diseño de nuevos fármacos, unos niveles precisos de deuterio son fundamentales para mantener el funcionamiento biológico normal, ya que su desequilibrio por exceso o por defecto puede afectar a los sistemas vivos en múltiples niveles. Así, por ejemplo, el agua ligera o agua empobrecida en deuterio (*deuterium-depleted water, DDW*), es capaz de alterar el metabolismo celular e incluso inhibir el crecimiento de células cancerosas. Este efecto antiproliferativo de la DDW se ha confirmado en modelos celulares, al provocar un desequilibrio de las especies reactivas de oxígeno (ROS) en las mitocondrias, de lo que se deduce que la DDW tiene potencial como adyuvante en la terapia antitumoral (43). También parece tener propiedades ansiolíticas y mejorar la memoria a largo plazo en experimentos en ratas, reduciendo la oxidación de radicales libres y regulando el metabolismo de lípidos, armonizando los índices relacionados con la diabetes y el síndrome metabólico, y aliviando los efectos tóxicos causados por el cadmio, el manganeso y otras sustancias nocivas, lo que implica su tremendo potencial anticancerígeno, neuroprotector, antienvjecimiento, antioxidante, alivio de la obesidad, tratamiento de la diabetes y el síndrome metabólico, antiinflamatorio y desintoxicante, atrayendo así una gran atención de los investigadores (29).

El deuterio transportado en algunas de las moléculas de agua de varios compartimentos celulares estabiliza las vacunas de ARNm con efectos transformadores del ADN no deseados. Los deuterones no solo preservan las plantillas

de ARN para que persistan en los tejidos y/o la circulación utilizando varios mecanismos, sino que también desencadenan cambios conformacionales en los subdominios catalíticos de la enzima polimerasa que pueden afectar negativamente la incidencia y los resultados del cáncer, entre otras enfermedades, después de inyecciones de ARNm estables (30).

11. CONCLUSIONES

Los isotopólogos son especies químicas que contienen un isótopo diferente de al menos uno de los átomos de la molécula de referencia. El ejemplo más obvio es la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno convencional o *protio* (^1H) por deuterio (D o ^2H), que es un isótopo estable (no radiactivo). Ambos isótopos son muy similares en términos de propiedades fisicoquímicas, aunque el enlace carbono-deuterio (C-D) es más estable el del carbono-hidrógeno (C-H) y su escisión se produce de forma más lenta, por lo que la *sustitución isotopológica* de D por H podría modificar significativamente la velocidad de reacción, cuando la sustitución se produzca en un enlace C-H implicado en algún aspecto relevante de la interacción con receptores biológicos o con enzimas metabolizadoras.

El efecto isotópico cinético del deuterio - la *deuteración* (sustitución de uno o más átomos de H por D) - puede afectar a la farmacocinética de un buen número de fármacos que se metabolizan por vías que implican la rotura del enlace C-H (C-D, en su caso), lo que podría mejorar algunas limitaciones de fármacos no deuterados (originales), optimizando las propiedades farmacocinéticas para desembocar en una menor o menos frecuente dosificación y, lo que es aún más importante, limitar o disminuir la formación de metabolitos no selectivos del fármaco y, con ello, mejorar su selectividad del fármaco o mejorar su perfil toxicológico. Un aspecto farmacocinético en el que las versiones deuteradas de fármacos



terapéuticamente importantes puede ser particularmente relevante es de la metabolización a través de isoenzimas del citocromo P450 (CYP450), ya que esta importante vía de metabolismo oxidativo puede estar asociado con la formación de intermediarios y/o metabolitos inestables, reactivos, no selectivos y tóxicos, dando lugar a la aparición de variabilidad entre pacientes debido a polimorfismos genéticos; y saturación, inducción o inhibición de determinadas isoenzimas del CYP450, lo que lleva a interacciones fármaco-fármaco potencialmente dañinas. Por ello, la deuteración de una molécula farmacológica podría reducir o evitar la bioactivación en su “punto caliente”, desviando el metabolismo de estas vías aberrantes y reducir la formación de metabolitos reactivos. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la deuteración en un sitio de la molécula podría desviar el compuesto a otras rutas de biotransformación poco conocidas o previsibles y aumentar el metabolismo en otros sitios, lo que se conoce como *derivación metabólica*.

El deuterio también puede influir en los eventos químicos puros que implican un paso de escisión C-H (C-D), como la enantiomerización, un fenómeno importante en el contexto de los cambios quirales. La deuterización se ha venido utilizando como un medio para estabilizar, aislar, caracterizar y también administrar estereoisómero específicos, mejorando así la utilidad terapéutica de los fármacos que originalmente eran configuracionalmente inestables.

Aunque hasta ahora se consideraba que la sustitución de H a D influye poco en la potencia de interacción bioquímica o en el perfil de selectividad de una molécula, dado que las propiedades electrónicas, la forma, el tamaño y la flexibilidad estérica del análogo deuterado son muy similares a las de su contraparte no deuterada. Sin embargo, algunos informes recientes han cuestionado esto, argumentando que el D en realidad podría ser capaz de modular las interacciones

fármaco-diana. Todo esto sugiere que la sustitución de algunos átomos de H por D no solo tiene un potencial modulador farmacocinético sino también farmacodinámico, lo que puede ser una herramienta para modular y optimizar las propiedades de algunos fármacos al inducir efectos estereoelectrónicos.

Hasta el momento se han autorizado 6 medicamentos deuterados aunque el número de fármacos en fases avanzadas de investigación clínica es amplio y está aumentando rápidamente, especialmente en las áreas de cáncer, neurología y psiquiatría, así como en patologías autoinmunes, metabólicas e infecciosas. Todo ello ofrece una perspectiva esperanzadora en el desarrollo de nuevos medicamentos más efectivos, seguros y predecibles.

Sin embargo, en ocasiones, el impacto de la deuteración podría no ser el esperado. Las razones detrás del fracaso farmacológico de algunos análogos deuterados son diversas e incluyen la posibilidad de cambios metabólicos multidireccionales promovidos por el deuterio (como ocurre con la d_7 -doxofilina), eficacia reducida inducida por metabolitos in vivo (por ejemplo, d_1 -N-desmetildiazepam, d_6 - δ -tocotrienol); enmascaramiento del *efecto isotópico cinético del deuterio* (DKIE) por enzimas conjugantes competitivas o mecanismos de eliminación no metabólicos (como ocurre con algunos análogos deuterados de propofol); y variabilidad interespecies que pone en peligro la predictibilidad de las pruebas preclínicas (d_3 -imatinib) (13).

Por lo indicado anteriormente, parece constatar que los isotopólogos deuterados de fármacos ya conocidos están empezando a estar “pasados de moda”. Durante varias décadas algunas compañías farmacéuticas se aprestaron a deuterar moléculas de eficacia probada y con una alta probabilidad de ser seguras y eficaces, como una vía rápida y relativamente segura de desarrollo farmacológico, fruto de los cual obtuvieron varios centenares de patentes de moléculas



deuteradas, con la única finalidad de obtener un rápido y cómodo beneficio. Sin embargo, la mayoría de las grandes compañías farmacéuticas tomaron el camino de la deuteración *de novo*, convirtiéndola en una parte integral de los procedimientos de diseño molecular de nuevos fármacos para optimizar no solo las condiciones farmacocinéticas sino también otros aspectos como la liberación y absorción, ya desde las etapas tempranas del desarrollo farmacológico. Otros aspectos muy interesantes son la estabilización de estereoisómeros puros para incrementar la actividad y el conocimiento mecanístico de fármacos y, al mismo tiempo, impedir la interconversión a estereoisómeros potencialmente tóxicos o divergentes farmacológicamente.

En resumen, la deuteración es un interesante enfoque que está en constante evolución, con múltiples y - en ocasiones - imprevistas aplicaciones.

12. REFERENCIAS

1. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci Rep*. 2017; 7: 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>.
2. Jumper J, Evans R, Pritzel A, Green T, Figurnov M, Ronneberger O, et al. Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature*. 2021 Aug; 596(7873): 583-589. doi:10.1038/s41586-021-03819-2
3. Doytchinova I. Drug Design—Past, Present, Future. *Molecules*. 2022; 27(5):1496. <https://doi.org/10.3390/molecules27051496>
4. Cuéllar Rodríguez S, Smeyers Guillemín YG (dir.), Gálvez Ruano E (dir.). Estudio mecanocuántico de la actividad antagonista sobre la prostaglandina ciclooxygenasa: Aplicaciones al diseño de nuevos fármacos: Tesis doctoral. Facultad de Farmacia; Universidad Complutense de Madrid (1983) <https://ucm.on.worldcat.org/oclc/1123924630>
5. Smeyers YG, Cuéllar Rodríguez S, Gálvez Ruano E, Arias Pérez MS. Conformational Analysis of Some α -Phenylpropionic Acids with Anti-inflammatory Activity. *J Pharm Sci*. 1985; 74(1): 47-49. <https://doi.org/10.1002/jps.2600740113>
6. Valentová J, Lintnerová L, Miklášová N, Oboňová B, Habala L. Analogues of Anticancer Natural Products: Chiral Aspects. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 16; 24(6): 5679. doi:10.3390/ijms24065679
7. Egilman AC, Zhang AD, Wallach JD, Ross JS. Medicare Part D Spending on Single-Enantiomer Drugs Versus Their Racemic Precursors. *Ann Intern Med*. 2019 Oct 1; 171(7): 521-523. doi:10.7326/M19-1085
8. Czeskis B, Elmore CS, Haight A, Hesk D, Maxwell BD, Miller SA, Raglione T, Schildknecht K, Traverse JF, Wang P. Deuterated active pharmaceutical ingredients: A science-based proposal for synthesis, analysis, and control. Part 1: Framing the problem. *J Labelled Comp Radiopharm*. 2019 Sep; 62(11): 690-694. <https://doi.org/10.1002/jlcr.3743>
9. Wood WW. Deuterated Drugs: Isotope Distribution and Impurity Profiles. *J Med Chem*. 2024 Oct 10; 67(19): 16991-16999. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.4c01694>
10. Belete TM. Recent Updates on the Development of Deuterium-Containing Drugs for the Treatment of Cancer. *Drug Des Devel Ther*. 2022 Oct 4; 16: 3465-3472. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S379496>
11. Tang LWT, Chan ECY. Metabolic activation of drugs by cytochrome P450 enzymes: Biochemical insights into mechanism-based inactivation by fibroblast growth factor receptor inhibitors and chemical approaches to attenuate reactive metabolite formation. *Biochem Pharmacol*. 2022 Dec; 206: 115336. doi:10.1016/j.bcp.2022.115336
12. Furge LL, Guengerich FP. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism and chemical toxicology: an introduction. *Biochem. Mol Biol Educ*. 2006; 34: 66-74. doi:10.1002/bmb.2006.49403402066
13. Di Martino RMC, Maxwell BD, Piralí T. Deuterium in drug discovery: progress, opportunities and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2023 Jul; 22(7): 562-584. doi:10.1038/s41573-023-00703-8



14. Du Y, Chen Y. The Application of Deuteration Strategy in Drug Design. *ChemMedChem*. 2024 Dec 23; e202400836. doi:10.1002/cmdc.202400836
15. Steverlynck J, Sitdikov R, Rueping M. The Deuterated “Magic Methyl” Group: A Guide to Site-Selective Trideuteromethyl Incorporation and Labeling by Using CD₃ Reagents. *Chemistry*. 2021 Aug 16; 27(46): 11751-11772. doi:10.1002/chem.202101179
16. Chandra Mouli HM, Vinod A, Kumari S, Tiwari AK, Kathiravan MK, Ravichandiran V, Peraman R. Deuterated driven new chemical entities: An optimistic way to improve therapeutic efficacy. *Bioorg Chem*. 2023 Jun; 135: 106490. Doi:10.1016/j.bioorg.2023.106490
17. Ben Abu N, et al. Sweet taste of heavy water. *Commun. Biol*. 2021;4:440. doi:10.1038/s42003-021-01964-y
18. Belz TF, et al. Enhancement of a heroin vaccine through hapten deuteration. *J. Am. Chem. Soc*. 2020; 142: 13294-13298. doi:10.1021/jacs.0c05219
19. Mourya A, Prajapati N. Precision Deuteration in Search of Anticancer Agents: Approaches to Cancer Drug Discovery. *Cancer Biother Radiopharm*. 2024 Feb; 39(1): 1-18. doi:10.1089/cbr.2023.0031
20. Keam SJ, Duggan S. Donafenib: first approval. *Drugs*. 2021; 81: 1915-1920. doi:10.1007/s40265-021-01603-0
21. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 7, 6 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00240-3>. A Correction to this paper has been published: <https://doi.org/10.1038/s41572-024-00500-6>
22. Qian HJ, Wang Y, Zhang Mq, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of VV116, an oral nucleoside analog against SARS-CoV-2, in Chinese healthy subjects. *Acta Pharmacol Sin* 43, 3130-3138 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41401-022-00895-6>
23. Xie Y, Yin W, Zhang Y, et al. Design and development of an oral remdesivir derivative VV116 against SARS-CoV-2. *Cell Res* 31, 1212-1214 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41422-021-00570-1>
24. Wroblewski ST, Moslin R, Lin S, Zhang Y, Spergel S, Kempson J, et al. Highly Selective Inhibition of Tyrosine Kinase 2 (TYK2) for the Treatment of Autoimmune Diseases: Discovery of the Allosteric Inhibitor BMS-986165. *J Med Chem*. 2019 Oct 24; 62(20): 8973-8995. doi:10.1021/acs.jmedchem.9b00444
25. Lesage A, Marceau F, Gibson C, Loenders B, Katzer W, Ambrosi HD, Saupe J, Faussner A, Pardali E, Knolle J. In vitro pharmacological profile of PHA-022121, a small molecule bradykinin B2 receptor antagonist in clinical development. *Int Immunopharmacol*. 2022 Apr; 105: 108523. doi:10.1016/j.intimp.2022.108523
26. Jansen-van Vuuren RD, Jedlovčnik L, Košmrlj J, Massey TE, Derdau V. Deuterated Drugs and Biomarkers in the COVID-19 Pandemic. *ACS Omega*. 2022 Nov 13; 7(46): 41840-41858. doi:10.1021/acsomega.2c04160
27. Zesiewicz T, Heerinckx F, De Jager R, Omidvar O, Kilpatrick M, Shaw J, Shchepinov MS. Randomized, clinical trial of RT001: Early signals of efficacy in Friedreich’s ataxia. *Mov Disord*. 2018 Jul; 33(6): 1000-1005. doi:10.1002/mds.27353
28. Demidov VV. Site-specifically deuterated essential lipids as new drugs against neuronal, retinal and vascular degeneration. *Drug Discov Today*. 2020 Aug; 25(8): 1469-1476. doi:10.1016/j.drudis.2020.03.014
29. Qu J, Xu Y, Zhao S, Xiong L, Jing J, Lui S, Huang J, Shi H. The biological impact of deuterium and therapeutic potential of deuterium-depleted water. *Front Pharmacol*. 2024 Jul 22; 15: 1431204. doi:10.3389/fphar.2024.1431204
30. Boros LG, Kyriakopoulos AM, Brogna C, Piscopo M, McCullough PA, Seneff S. Long-lasting, biochemically modified mRNA, and its frameshifted recombinant spike proteins in human tissues and circulation after COVID-19 vaccination. *Pharmacol Res Perspect*. 2024 Jun; 12(3): e1218. doi:10.1002/prp2.1218
31. Cuéllar Rodríguez S. Novel drugs recently authorized by EMA and FDA (Q3, 2024). *ANALES RANF [Internet]*. Real Academia Nacional de Farmacia; An Real Acad Farm · Año 2024 · volumen 90 · número 03 pp: 369-384. <https://doi.org/10.53519/analesranf.2024.90.03.06>



32. Cuéllar Rodríguez S. Novel drugs recently authorized by EMA and FDA (Q4, 2024). ANALES RANF [Internet]. Real Academia Nacional de Farmacia; An. Real Acad. Farm. · Año 2024 · volumen 90 · número 04 [in press]
33. Cuéllar Rodríguez S. Fármacos novedosos autorizados recientemente por EMA y FDA (1º trimestre de 2023). ANALES RANF [Internet]. Real Academia Nacional de Farmacia; An Real Acad Farm Año 2023. Volumen 89 Número 1 pp. 127-134. DOI: <https://doi.org/10.53519/analesranf.2023.89.01.07>
34. Cuéllar Rodríguez S. Fármacos novedosos autorizados recientemente por EMA y FDA (3º trimestre de 2022). ANALES RANF [Internet]. Real Academia Nacional de Farmacia; An Real Acad Farm Año 2022. Volumen 88 Número 3. pp. 323-335. DOI: <https://doi.org/10.53519/analesranf.2022.88.03.06>
35. National Cancer Institute. deuterated enzalutamide. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/deutenzalutamide> (consultado el 6 de enero de 2025)
36. Cao Y, Yu F, Lyu Y, Lu X. Promising candidates from drug clinical trials: Implications for clinical treatment of Alzheimer's disease in China. *Front Neurol.* 2022 Nov 15; 13: 1034243. doi:10.3389/fneur.2022.1034243
37. Palfreyman M, Krakowsky J, Morgan M, Canal C, Pathare P, Avery K, et al. . "ACNP 61st Annual Meeting: Poster Abstracts P271-P540: P361. In Vitro and In Vivo Profile of CYB003: A Novel, Deuterated Psilocybin Analog for the Potential Treatment of Major Depressive Disorder" (PDF). *Neuropsychopharmacology.* 2022; 47 (Suppl 1): 220-370 (271). doi:10.1038/s41386-022-01485-0
38. Wo JM, McCallum RW, Gonzalez Z . "Antiemetic therapy for gastroparesis". In McCallum RW, Parkman HP (eds.). *Gastroparesis.* Elsevier. (2021) pp. 341-359. doi:10.1016/B978-0-12-818586-5.00025-9
39. Harrison SA, Thang C, Bolze S, Dewitt S, Hallakou-Bozec S, Dubourg J, et al. Evaluation of PXL065 - deuterium-stabilized (R)-pioglitazone in patients with NASH: A phase II randomized placebo-controlled trial (DESTINY-1). *J Hepatol.* 2023 May; 78(5): 914-925. doi:10.1016/j.jhep.2023.02.004
40. Xu XL, Zhang W, Rao GW. Clinical Application and Synthesis Methods of Deuterated Drugs. *Curr Med Chem.* 2023; 30(36): 4096-4129. doi:10.2174/0929867330666221122123201
41. Pérez Gómez MV, Sánchez Niño MD, Sanz AB, Zheng B, Martín Cleary C, Ruiz Ortega M, et al. Targeting inflammation in diabetic kidney disease: early clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs.* 2016 Sep; 25(9): 1045-58. doi:10.1080/13543784.2016.1196184
42. Goto S, Kamiyoshi T, Iwasaki R. Predictive factors associated with short-term mortality in cats with feline infectious peritonitis treated with remdesivir or GS-441524 or both. *J Vet Intern Med.* 2025 Jan-Feb; 39(1): e17249. doi:10.1111/jvim.17249
43. Zhang X, Gaetani M, Chernobrovkin A, Zubarev RA. Anticancer Effect of Deuterium Depleted Water - Redox Disbalance Leads to Oxidative Stress*. *Molecular & Cellular Proteomics.* 2019; 18(12): 2373-2387. <https://doi.org/10.1074/mcp.RA119.00145>

Si desea citar nuestro artículo:

Deuterio en Farmacología

Santiago Cuéllar Rodríguez

An Real Acad Farm (Internet).

An. Real Acad. Farm. Vol. 90. nº 4 (2024) · pp. 449-470

DOI:<http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2024.90.04.03>



ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Constitución y breve historia del Colegio de Farmacéuticos de Cartagena y La Unión (1900-1904)**Constitution and brief history of the College of Pharmacists of Cartagena and La Unión (1900-1904)**

Fernando López Azorín

Academia de Farmacia “Santa María de España” de la Región de Murcia. Dirección: C/Tomás Maestre nº 1 - 3º B, Cod. Postal 30004 - Murcia

Corresponding author: flazorín@gmail.com

Recibido el 7 de mayo de 2024; aceptado el 15 de junio de 2024
Disponibile en internet el 31 de enero de 2025**PALABRAS CLAVE**Colegio de Farmacéuticos de Cartagena y La Unión
Academia Médico-Farmacéutica de Cartagena
Junta de Gobierno
Eduardo Romero Germes**RESUMEN**

El 6 de junio de 1900 una Real Orden autorizó la creación de un Colegio de Médicos y otro de Farmacéuticos para las poblaciones de Cartagena y La Unión de la provincia de Murcia. El Colegio de Farmacéuticos se constituyó el 1 de septiembre de 1900 con una Junta de Gobierno presidida por Eduardo Romero Germes, con Gonzalo Robles Fernández como secretario, Antonio Rodríguez Comellas primer vocal, Alfonso Carrión Inglés segundo vocal y José Díaz Benzal tesorero. Partiendo de los farmacéuticos de ambas poblaciones en el último tercio del siglo XIX, se revisa la historia de la solicitud del Colegio, el proceso de constitución, las noticias sobre su funcionamiento y la causa de su disolución el 30 de mayo de 1904. Además de la lista de los farmacéuticos colegiados, se recuerda la biografía de los cinco miembros de su Junta de Gobierno y se analiza la constitución del Colegio en relación a la sublevación cantonal de 1873.

KEYWORDSCollege of Pharmacists of Cartagena and La Unión
Medical-Pharmaceutical Academy of Cartagena
Government Board
Eduardo Romero Germes**ABSTRACT**

On June 6, 1900, a Royal Order authorized the creation of a College of Physicians and another of Pharmacists for the towns of Cartagena and La Unión in the province of Murcia. The College of Pharmacists was established on September 1, 1900 with a Governing Board chaired by Eduardo Romero Germes, Gonzalo Robles Fernández as secretary, first member Antonio Rodríguez Comellas, second member Alfonso Carrión Inglés and treasurer José Díaz Benzal. Starting from the pharmacists of both towns in the last third of the 19th century, the history of the application for the College, the constitution process, the news about its operation and the cause of its dissolution on May 30, 1904 are reviewed. In addition to the list of registered pharmacists, the biography of the five members of its Governing Board is recalled and the constitution of the College is analyzed in relation to the cantonal uprising of 1873.



1. INTRODUCCIÓN

En la segunda mitad del siglo XIX e impulsado por el pensamiento liberal, en el ámbito farmacéutico surgió una fuerte corriente asociacionista que, tomando el Colegio de Farmacéuticos de Madrid como modelo de institución científica y de defensa de los intereses profesionales, llevó a fundar los Colegios de Sevilla (1853), Granada (1856), Cádiz (1858), Valencia (1864), Valladolid -para toda Castilla la Vieja- (1865), Córdoba (1880) y Murcia (1897). Sin embargo, ello no impidió que se continuara reivindicando con insistencia la necesidad de una reglamentación del ejercicio profesional que asegurara un cumplimiento ético, ayudara a prevenir y a corregir abusos y faltas y estableciera la colegiación obligatoria.

Conforme a esta aspiración, el Real Consejo de Sanidad redactó sendos Estatutos para el régimen de los Colegios de Médicos y de los Colegios de Farmacéuticos, que fueron aprobados por un Real Decreto de 12 de abril de 1898, ordenando la constitución de esos colegios profesionales en todas las capitales de provincia.

Después de la constitución de esos Colegios provinciales, algunas poblaciones consideraron tener un número significativo de profesionales y solicitaron autorización para disponer de esas instituciones de forma independiente de los establecidos en la capital. Uno de los casos en que aconteció fue en la provincia de Murcia, donde tras la constitución de los Colegios de Médicos y de Farmacéuticos conforme a dicho Real Decreto, la Academia Médico-Farmacéutica de Cartagena solicitó ambos Colegios para las poblaciones de Cartagena y la Unión y fueron autorizados por Real Orden de 6 de junio de 1900. El Colegio de Farmacéuticos se constituyó el 1 de septiembre de 1900 y funcionó hasta su disolución el 30 de mayo de 1904.

Debido a que no se han conservado las actas y documentos de aquel Colegio, en este artículo se intenta una aproximación a

conocer su historia. Partiendo de las farmacias y farmacéuticos de Cartagena y La Unión en el último tercio del siglo XIX y basándonos en las noticias publicadas en prensa, intentamos conocer la solicitud del Colegio, el proceso de constitución y elección de su Junta de gobierno, algunas de las escasas noticias publicadas sobre su funcionamiento y la causa de su disolución. Además de la relación de sus colegiados, se detalla la biografía de los cinco miembros de su junta de gobierno, con la singularidad de que su presidente Eduardo Romero Germes (1840-1915), durante su etapa de estudiante de Farmacia había sido una de las figuras relevantes de la sublevación cantonal de Cartagena en 1873, lo que nos motiva a intentar analizar la constitución de estos Colegios con independencia de los establecidos en la capital provincial, en la ciudad donde un cuarto de siglo antes prendió la firme insurrección cantonal que tanta trascendencia tuvo en la historia de la Primera República Española.

2. LA CONSTITUCIÓN EXCEPCIONAL DE LOS COLEGIOS MÉDICO Y FARMACÉUTICO EN LA CARTAGENA POSTCANTONAL

La sublevación cantonal en Cartagena tuvo como objetivo hacer realidad la federación decretada por las Cortes constituyentes de la Primera República, ante los retrasos del desarrollo legislativo que bloqueaban su implantación formal. Fue iniciada el día 11 de julio de 1873 por el estudiante de Medicina y presidente de la Junta Federal de Madrid Manuel Cárceles Sabater (1850-1933), al tomar el Ayuntamiento y la guarnición de Galeras y formarse una Junta Municipal de Salvación Pública. En la resistencia frente al Gobierno de Madrid y el asedio de la ciudad durante seis meses, los cartageneros soportaron hambre e intensos bombardeos que destruyeron sus casas y mataron a familiares y vecinos, hasta la capitulación el 11 de enero de 1874. Las farmacias y farmacéuticos no escaparon a los



Se ha establecido un servicio permanente entre las farmacias de la población, con objeto de que el despacho de medicamentos se practique en cualquier hora de la noche. Para conocimiento de nuestros lectores insertamos el turno acordado por el señor subdelegado, que empezó a regir desde el sábado último.

Día 20, D. Eloy Onrubia.

Día 21, D. Simón Martí.

Día 22, D. Eduardo Romero.

Día 23, D. Luis Minguez.

Día 24, D. Rodolfo Fandos.

Día 25, D. José Cotorruelo.

Día 26, D. Fermín Germes.

Día 27, D. José Vidal.

Figura 1. Turno de Farmacias establecido en Cartagena en julio de 1885 (El Eco de Cartagena 1885, XXV p 3, 20 julio 1885).

sufrimientos. En la ciudad, además de las tres boticas citadas en la *Crónica de la provincia* por José Bisso en 1870, de Eduardo Menchero en Duque,²⁹; Eduardo Picó en Mayor, 23 y de Fermín Germes en San Roque, 12, Isidoro Valverde incluye la abierta por José Cotorruelo de la Tejera en el Callejón de Campos. La de Germes, destacado republicano federalista que había sido alcalde de Cartagena en tres ocasiones, pero que no quiso sumarse con Cárceles a la sublevación, fue la primera en cerrar. La de Picó, reconocido liberal en cuya rebotica se había gestado la participación de Cartagena en la revolución de 1868, cuando cerró a finales de noviembre, intentaron echar abajo la puerta, pero desistieron al considerar que Germes tenía cerrada la suya. La de Cotorruelo continuó abierta hasta que fue agredido por advertir que en la farmacia no se podía curar a una mujer gravemente herida y debía ser llevada al hospital. La de Eduardo López Menchero y del Busto permaneció abierta hasta el final prestando asistencia a cuantos enfermos y heridos lo necesitaron.

Conforme destacó el profesor Jover Zamora en su magnífico prólogo a *El Cantón Murciano*, los cartageneros “no lo hicieron movidos por

un patriotismo localista ni por un afán de independencia, sino motivados desde la raíz por una utopía política y social que estimaban válida para todos los españoles”. De aquella revolución que calificó como “mal planteada, inoportuna y fracasada”, destacó el hecho singular y “tremendamente valioso y ejemplar por no ser habitual en similares circunstancias”, de que se mantuvo el derecho a la vida y a la dignidad humana del disconforme y del adversario. Todo ello explica la admiración de las generaciones posteriores hacia aquellos antepasados capaces de enfrentarse por un ideal frente a un poderoso adversario, así como por haber logrado reconstruir la ciudad y recuperar la prosperidad y bienestar perdidos por aquella utopía. En ellos quedó un sentimiento de orgullo respaldado por el convencimiento en su firme voluntad, su fuerza y su capacidad para gestionar su futuro.

Ese convencimiento en su capacidad, nos ayuda a comprender que a final del siglo XIX, cuando la ciudad y su entorno industrial se han normalizado, al regularse oficialmente la constitución de los Colegios médicos y farmacéuticos en las capitales de provincia,



los miembros de la Academia Médico-farmacéutica de Cartagena, conscientes del importante número de facultativos entre los dos municipios de Cartagena y La Unión, no dudan en solicitar colegios propios apoyándose en la contribución al Estado de su numerosa población y en ser la capitalidad marítima del Mediterráneo, y por ello, una de las principales ciudades españolas, superando a muchas de las capitales provinciales de entonces. La solidez de sus argumentos hizo que ambos colegios fueran autorizados, ratificándose la suficiencia de esas ciudades para controlar ambas profesiones. En el caso del Colegio de Farmacéuticos, fue especialmente significativo, e incluso paradójico, que resultase elegido presidente Eduardo Romero Germes, sobrino de Fermín Germes y Gracia, y también un convencido y activo republicano federalista, que además había sido ministro de aquel Cantón cuando era estudiante de Farmacia. La confianza demostrada por sus compañeros y ver aumentada su responsabilidad como subdelegado de Farmacia con el poder de controlar la actividad profesional con independencia de Murcia, debieron de proporcionarle una satisfacción inmensa (1-3).

3. FARMACÉUTICOS DE CARTAGENA Y DE LA UNIÓN EN LA SEGUNDA MITAD DEL SIGLO XIX Y SU PARTICIPACIÓN EN LA CONSTITUCIÓN DEL COLEGIO DE FARMACÉUTICOS DE MURCIA

La primera relación de los farmacéuticos ejercientes con oficina de farmacia en la Cartagena postcantonal, la encontramos en el diario *El Eco de Cartagena* de 28 de julio de 1879, que reproduce por entregas una *Guía del Forastero* de la ciudad, donde se incluyen los “Farmacéuticos con oficina abierta” y las calles donde éstas se ubican: Fermín Germes y Gracia, C/Carmen; José Cotorruelo de la Tejera, C/ Campos; Simón Martí Pagán, C/ Mayor; Luís Mínguez Moreno (Subdelegado), C/ Duque; Rodolfo Fandos Orcajada, C/ Merced;

Eloy Onrubia, C/ Puertas de Murcia, y José Vidal Martínez, C/ Carmen (4).

Seis años después, el mismo diario publicó un turno de farmacias establecido por la Subdelegación para atender las necesidades de medicamentos a cualquier hora de la noche debido a la gravedad de la epidemia de cólera en julio de 1885 donde, junto a los farmacéuticos anteriores, se incluía a Eduardo Romero (Fig. 1) (5).

En 1898 los farmacéuticos de Cartagena y La Unión participaron con los restantes de la provincia, en el proceso de constitución del Colegio de Farmacéuticos de Murcia, al aplicarse los Estatutos para el régimen de los Colegios de Farmacéuticos del Real decreto de 16 de abril de 1898 (6). Sus disposiciones transitorias establecían las normas para su constitución y, una vez constituido, quedaba disuelto el anterior Colegio inaugurado solemnemente en Murcia un año antes. Aplicando esas disposiciones, el gobernador civil nombró una junta interina constituyente que se publicó el día 27 de mayo de 1898 (7). La junta preparó la relación de farmacéuticos ejercientes en todas las poblaciones de la provincia que podían optar a los cargos de la Junta de gobierno del nuevo colegio, exigiendo una antigüedad mayor de diez años en el ejercicio profesional para optar a presidente y de seis para los demás cargos, que fue publicada en el *Boletín Oficial de la Provincia* del 27 de abril de 1899 (8). En ella figuran con sus años de ejercicio nueve farmacéuticos de Cartagena: José Cotorruelo de la Tejera, 23 años; Rodolfo Fandos Orcajada, 23 años; Luís Mínguez Moreno, 22 años; José Díaz Benzal, 19 años; Eduardo Romero Germes; 18 años; Diego Jorquera Rodríguez, 16 años; Gonzalo Robles Fernández, 10 años; Eduardo Pico y Brés; 10 años; Alfonso Carrión Inglés, 6 años; y tres de La Unión: Aurelio de Paz Moure, 10 años; Martín Miró Oller, 18 años; y Antonio Martínez Comellas, con 6 años de ejercicio. Las elecciones se realizaron entre los días 17 y 20 de julio. El Colegio quedó constituido con una



nueva Junta de gobierno presidida por Federico Gómez Cortina (1840-1915) y formada exclusivamente por farmacéuticos de Murcia, cuyos miembros fueron los primeros que se inscribieron en el *Libro de registros de Farmacéuticos del Colegio* el 21 de julio de 1899. En febrero del año siguiente se colegiaron seis farmacéuticos de La Unión (Martín Miró Oller, Ricardo Comellas Gómez, José Páez Cortés, Aurelio de Paz Moure, Diego Pedreño Solano y Antonio Martínez Comellas), dos de Cartagena (Joaquín y Juan Rosique Serrano), uno de Portman (Manuel Esparza Domínguez) y uno de El Algar (Juan Jaén López).

Cuando se renovó parcialmente la Junta de Gobierno del Colegio de Murcia, conforme a la modificación de los Estatutos por Real Orden de 3 de noviembre de 1900, los farmacéuticos de Cartagena y La Unión, no participaron en

la renovación debido a que pertenecían a su propio Colegio. Por ello fueron excluidos de la nueva relación de farmacéuticos electores y elegibles de la provincia publicada en mayo de 1901 (9).

4. SOLICITUD DE UN COLEGIO DE FARMACÉUTICOS PARA CARTAGENA Y LA UNIÓN

La constitución de un Colegio de Farmacéuticos en Cartagena y La Unión fue autorizada por una Real Orden del Ministerio de la Gobernación de 6 de junio de 1900 (10). En ella se indicaba que la solicitud de la autorización para constituir en Cartagena junto con La Unión un Colegio Médico y otro Farmacéutico independientes de los colegios provinciales constituidos en la capital, fue pedida por la Academia Médico-Farmacéutica de Cartagena, basándose en sus condiciones especiales sociodemográficas, de ser la décima población entre todas las de España y capital del Departamento marítimo, además de estar equiparada en tributación a las capitales de provincia.

La Academia Médico-farmacéutica de Cartagena, desde su constitución el 24 de noviembre de 1880 (11), procuró la mejora de las condiciones sanitarias de la ciudad y la defensa de los intereses profesionales de los médicos y farmacéuticos cartageneros. Entre sus miembros figuraron los más prestigiosos facultativos de la ciudad, y su relevancia institucional y social se incrementó paralelamente al desarrollo del conocimiento científico en el último tercio del siglo XIX. Cuando cursó esa solicitud, estaba presidida por el doctor Leopoldo Cándido Alejandro (1859-1919), y entre los miembros farmacéuticos, que debieron defender la aspiración de tener un colegio propio, figuraban Eduardo Pico y Brés (1829-1902), doctor en Farmacia, que había sido elegido presidente en febrero de 1892; Joaquín Sancho del Río (1853- 1917), doctor en Farmacia y licenciado en Medicina, había sido farmacéutico del Santo Hospital de la Caridad y desde 1888 Subdelegado de Farmacia y,

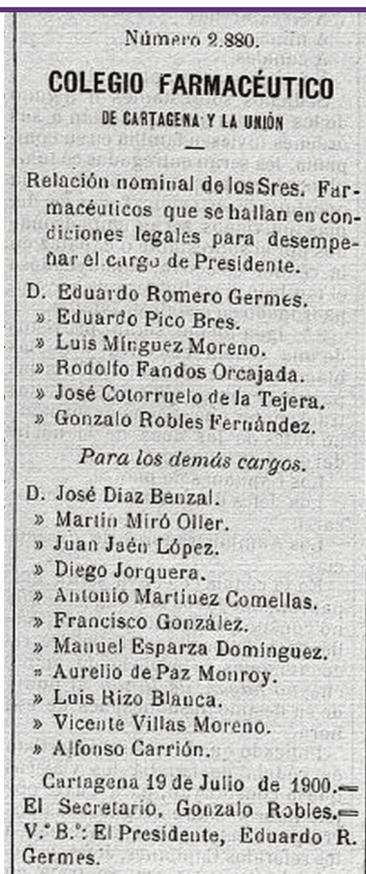


Figura 2. Relación farmacéuticos que pueden presentarse a los cargos de la Junta de Gobierno del Colegio de Farmacéuticos de Cartagena y La Unión. (Boletín Oficial de la Provincia de Murcia núm. 326 p. 2, de 21 julio 1900).



CARTAGENA

Colegio farmacéutico.

Ha sido nombrada en definitiva la Junta de Gobierno del Colegio farmacéutico de esta localidad.

Compónenla los Sres. D. Eduardo Romero Germes (presidente), D. Antonio Martínez Comeilla (primer vocal), D. Alfonso Carrión Inglés (segundo vocal), don José Díaz Benzal (Tesorero) y D. Gonzalo Robles (secretario de Contaduría).

Nuevo Colegio.—En virtud de la reciente autorización concedida á los médicos y farmacéuticos de Cartagena para que constituyan Colegios independientemente de los provinciales que funcionan en la capital, el día 1.º del actual quedó constituido el de Farmacéuticos con el siguiente personal:

Presidente.—D. Eduardo Romero Germes.—Vocales: D. Antonio M. Comellas y D. Alfonso Carrión.—Tesorero, D. José Díaz Benzal.—Secretario, D. Gonzalo Robles.

Figura 3. Noticias publicadas sobre la constitución del Colegio de Farmacéuticos de Cartagena y La Unión en El Diario de Murcia (Fig. 3a) y del “Nuevo Colegio” en La Farmacia Moderna (Fig. 3b). [Diario de Murcia 1900; XXII (8412): 2, 5 sept 1900; La Farmacia Moderna 1900; XI (26): 383, 15 septiembre 1900].

posteriormente como médico había sido Subdelegado de Medicina del partido entre 1890 y 1895; Luís Mínguez Moreno (1850-1932), que había sido vocal de la Junta Municipal de Sanidad en el bienio 1879 a 1881 y secretario de actas de la Academia hasta 1881; Eduardo Romero Germes (1840-1915), era Subdelegado de Farmacia y había sido depositario de la Academia; José Vidal Martínez (1854-1917) y Aurelio de Paz y Moure (1850-1916), farmacéutico de La Unión, que ingresó en 1895 y llegó a ser contador de la Academia (12).

El Ministerio de la Gobernación sometió la petición al Real Consejo de Sanidad, que accedió a ello proponiendo la posibilidad de establecer Colegios en poblaciones de más de 14.000 habitantes y, conforme a ello la Reina regente, en nombre de S. M. el Rey, dispuso:

“1º Que se autorice a la ciudad de Cartagena para que, con su partido judicial y la ciudad de la Unión, constituya un Colegio Médico y otro Farmacéutico, con absoluta independencia de los respectivos colegios establecidos en la capital con arreglo al Real decreto de 12 de abril de 1898”.

Respecto a la composición de las Juntas de gobierno de estos Colegios, consideró *“que sea el mismo que se establece en las capitales de provincia de tercera clase”* y, en el caso de los colegios de Farmacéuticos deben hacerlo conforme al párrafo tercero del artículo 25 de dicho Real Decreto, donde se establecía su formación *“por un Presidente, dos Vocales, un Secretario-Contador y un Tesorero”* (13).

Un acontecimiento destacable es que siendo la Academia la institución promotora de la creación de los dos colegios en Cartagena, una vez concedida la autorización para constituirlos, ante el hecho de que la defensa de los intereses profesionales la ejercerían en lo sucesivo ambos colegios, los miembros de la Academia Médico-Farmacéutica en junta general celebrada el 14 de junio de 1900, consideraron innecesaria su continuidad y acordaron su disolución, pasando todo su mobiliario y documentación al Santo Hospital Real de la Caridad (14).

5. CONSTITUCIÓN DEL COLEGIO DE FARMACÉUTICOS DE CARTAGENA Y LA UNIÓN

Tras publicarse la autorización en la *Gaceta* del 9 de junio de 1900, unos días después, el 15 de junio, conforme a la disposición transitoria primera de los Estatutos, el Gobernador civil nombró sendas Juntas constituyentes formadas por siete miembros. Para el Colegio de Farmacéuticos designó presidente a Eduardo Romero Germes, y vocales a Luís Mínguez, Rodolfo Fandos, Gonzalo Robles, José Cotorruelo, Vicente Villas y José Díaz Benzal (15). La secretaría interina debía desempeñarla el vocal con título más reciente y en igualdad de circunstancias, el más joven, y correspondió a Gonzalo Robles Fernández.

El secretario Robles y el presidente Eduardo Romero, firmaron la relación de los farmacéuticos con derecho a desempeñar los cargos de la Junta de Gobierno del futuro Colegio, publicada el 21 de julio en el *Boletín Oficial de la Provincia de Murcia* (Fig. 2) (16).



Para poder ser presidente, cumplían la exigencia de tener más de diez años de ejercicio Eduardo Romero Germes, Eduardo Picó Bres, Luís Mínguez Moreno, Rodolfo Fandos Orcajada, José Cotorruelo de la Tejera y Gonzalo Robles Fernández, todos de Cartagena.

Para los demás cargos, de vocal, secretario-contador y tesorero, cumplían el mínimo de seis años de ejercicio, los farmacéuticos de Cartagena José Díaz Benzal, Juan Jaén López, Diego Jorquera, Francisco González, Manuel Esparza Domínguez, Luis Rizo Blanca, Vicente Villas Moreno y Alfonso Carrión; y los de La Unión Aurelio de Paz Moure, Martín Miró Oller y Antonio Martínez Comellas.

Las elecciones para nombrar la junta definitiva se celebraron el 1 de septiembre siguiente. En ellas quedaron ratificados el presidente y el secretario anteriores, y ese día por la tarde, quedó constituido el Colegio con la siguiente Junta de Gobierno:

Presidente: Eduardo Romero Germes

Primer vocal: Antonio Rodríguez Comellas

Segundo vocal: Alfonso Carrión Inglés

Tesorero: José Díaz Benzal

Secretario: Gonzalo Robles Fernández

Todos ejercientes en Cartagena, con excepción del primer vocal Antonio Rodríguez Comellas, con farmacia en La Unión. Su constitución y la composición de su Junta de

Gobierno fue publicada ese mes en la prensa provincial en *El Diario de Murcia* (17), y en la revista profesional de ámbito nacional *La Farmacia Moderna* (18) (Fig. 3).

6. ALGUNAS ACTIVIDADES DESARROLLADAS POR EL COLEGIO DE FARMACÉUTICOS DE CARTAGENA Y LA UNIÓN.

Al no haber llegado hasta nosotros las actas de sesiones de este Colegio, solamente podemos hacer referencia a algunas noticias publicadas sobre su actividad. A nivel oficial tenemos constancia del apoyo del Colegio de Cartagena y la Unión al recurso del Colegio de Murcia en contra de la apertura de Farmacias municipales, en cuya respuesta S.M. el Rey tiene en cuenta *“las instancias presentadas por los Colegios de Farmacéuticos de Vitoria, Alicante, Almería, Murcia, Cartagena y la Unión”* (19). El Colegio de Cartagena también reclamó el cumplimiento del servicio facultativo por determinadas Corporaciones, conforme a lo publicado en el *Boletín Oficial de la Provincia de Murcia* de 11 de enero de 1902, donde el Gobernador civil publicó la siguiente comunicación del director general de la Administración de fecha 31 de diciembre de 1901:

“Instruido el oportuno expediente en esta Dirección general con arreglo a lo prevenido en el art. 1º del Real decreto de

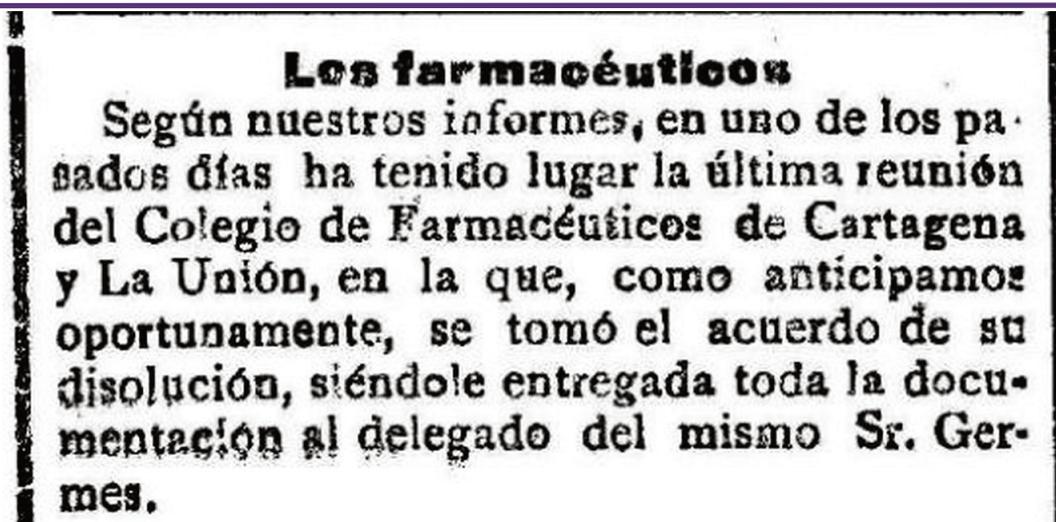


Figura 4. Noticia informando de la disolución del Colegio de Farmacéuticos de Cartagena en *El Liberal* (Murcia) 1904; III (674): 1, de 5 de junio de 1904.



19 de Agosto último, con motivo de la instancia presentada a nombre del Colegio de Farmacéuticos de Cartagena y La Unión, en súplica de que se aperciba a estas Corporaciones para que cumplan el servicio facultativo tal y como lo preceptúan las disposiciones legales vigentes en la materia; esta Dirección general ha tenido a bien conceder veinte días de audiencia, a contar desde el siguiente a la publicación en el Boletín Oficial de esa provincia, de la presente orden, a fin de que las partes interesadas puedan alegar y presentar los documentos y justificantes que consideren convenientes a sus derechos.” (20).

Varias noticias publicadas en la prensa de Cartagena y de Murcia nos informan de algunas de las juntas del Colegio para tratar sus asuntos. *El Eco de Cartagena* informó el 7 de septiembre de 1901, que “el colegio de Farmacéuticos de esta ciudad se ha reunido esta tarde a las cuatro en la farmacia del Sr. Germes para tratar un asunto urgente” (21). *El Liberal* de Murcia informó que el 18 de mayo de 1903 a mediodía se reunió la junta de gobierno en la botica de su presidente (22). Una semana después se celebró una Junta general extraordinaria el 27 de mayo a las tres de la tarde en el domicilio del Sr. Germes, que fue anunciada por la prensa en la víspera (23).

A comienzos de junio de 1903 se celebraron elecciones para renovación de los cargos de presidente, segundo vocal y secretario, siendo ratificados en sus cargos Eduardo Romero, Alfonso Carrión y Gonzalo Robles (24). El siguiente 11 de septiembre se volvió a reunir el Colegio en la farmacia del Sr. Germes “tomando acuerdos importantes para la corporación.” (25).

7. DISOLUCIÓN Y FIN DE LA ACTIVIDAD DEL COLEGIO

La aprobación de la Instrucción general de Sanidad por Real Decreto de 12 de enero de 1904 (26), estableció un importante impedimento para el reconocimiento oficial de los colegios en su artículo 85:

“Los Colegios residentes en capitales de provincia que acrediten contar entre sus individuos más de las dos terceras partes del número de Médicos o Farmacéuticos, respectivamente, que ejerzan en toda la provincia, serán considerados como Corporaciones oficiales”

y concretó sus facultades y prerrogativas sobre registro de colegiados, reglamentación del ejercicio profesional, facultades, obligaciones y deberes, así como vigilancia de su cumplimiento y faltas.

Para el Colegio de Cartagena, además de no corresponder a la capital de la provincia, el número de farmacéuticos también era inferior a las dos terceras partes de los establecidos en la provincia, lo que implicaba que no tendría carácter oficial. Ante esta perspectiva sus miembros se plantearon su continuidad, y en la segunda semana de mayo se reunió la Junta directiva para acordar su disolución, tal como informó *El Liberal* de Murcia:

“fundándose en que la nueva Instrucción de Sanidad solo reconoce con carácter oficial a los colegios provinciales que lo constituyan más de las dos terceras partes de farmacéuticos establecidos dentro de la provincia.

El próximo día 30 se reunirá el Colegio en pleno, en cuyo acto se dará cuenta del acuerdo de la Directiva y se resolverá, en definitiva.

Desde luego, según nuestras impresiones, quedará disuelta esta entidad, siendo probable que la mayoría de individuos que componen este Colegio, se vayan afiliando al colegio provincial.” (27).

La convocatoria para esa junta fue publicada por *El Eco de Cartagena* del sábado 28 de mayo en su apartado “Crónica”:

“Para el lunes [30 de mayo], a las tres de la tarde, está citado el Colegio médico farmacéutico de Cartagena y La Unión a sesión extraordinaria que se celebrará en el domicilio del farmacéutico Sr. Germes.” (28).

Tabla 1. Junta De Gobierno y Farmacéuticos Colegiados en el Colegio de Cartagena y La Unión (1900-1904).

Farmacéutico	Grado	Localidad	Domicilio
JUNTA DE GOBIERNO			
PRESIDENTE Eduardo Romero Germes	Licenciado. Subdelegado	Cartagena	C/ Carmen, 12
SECRETARIO Gonzalo Robles Fernández	Licenciado.	Cartagena	Auxiliar Lab. Municipal
PRIMER VOCAL Antonio Martínez Comellas	Licenciado. Subdelegado	La Unión	
SEGUNDO VOCAL Alfonso Carrión Inglés	Licenciado	Pozo Estrecho	
TESORERO José Díaz Benzal	Licenciado	Cartagena	Bº San Antonio Abad C/Real
FARMACÉUTICOS COLEGIADOS			
Joaquín Sancho del Río	Doctor	Cartagena	Barrio de Peral
José Cotorruelo de la Tejera	Licenciado	Cartagena	C/ Campos, 6
Rodolfo Fandos Orcajada	Licenciado	Cartagena	C/ Cuatro Santos, 24
Luís Mínguez Moreno	Licenciado	Cartagena	C/ Duque, 24
Diego Jorquera Rodríguez	Licenciado	Cartagena	Barrio Santa Lucía
Luís Rizo Blanca	Licenciado	Cartagena	Barrio de Peral
Vicente Villas Moreno	Licenciado	Cartagena	C/ Puerta de Murcia, 36
Eduardo Picó Bres	Doctor	Cartagena	Regente C/ Mayor, 14
Agustín Malo de Molina y Pico	Licenciado	Cartagena	C/ Mayor, 14
Joaquín Ruiz Stengre	Licenciado	Cartagena	C/ Cuatro Santos, 24
Ruperto Alberto Jato Doncel	Doctor	Cartagena	P. Valarino Togores, 5
Juan Gay Martín	Licenciado	Cartagena	Farmacia del Santo Hospital de la Caridad
Martín Miró Oller	Licenciado	La Unión	
Aurelio de Paz Moure	Licenciado	La Unión	
Francisco González	Licenciado	La Unión	
Diego Pedreño Solano	Licenciado	La Unión	
Ricardo Comellas Gómez	Licenciado	La Unión	
José Páez Cortés	Licenciado	La Unión	



José María Sirvent Caselles	Licenciado	La Unión	
Juan Jaén López	Licenciado	El Algar	
Juan Rosique Serrano	Licenciado	El Algar	
Manuel Irles Botella	Licenciado	Pozo Estrecho	
Manuel Esparza Domínguez	Licenciado	Portman	
Manuel García Barros y Pena	Licenciado	Estrecho del Beal	
Joaquín Rosique Serrano	Licenciado	Llano Beal	
Joaquín Rosique Conesa	Licenciado	Fuente Álamo	
Manuel García	Licenciado	Estrecho San Ginés	

La previsión sobre su posible disolución se cumplió en esa reunión convocada para el 30 de mayo, pues así fue publicado *El Liberal* de Murcia del 5 de junio, bajo el título “Los Farmacéuticos”:

“Según nuestros informes en uno de los pasados días ha tenido lugar la última reunión del Colegio de Farmacéuticos de Cartagena y La Unión, en la que como anticipamos oportunamente, se tomó el acuerdo de su disolución, siéndole entregada toda la documentación al delegado del mismo, Sr. Germes.” (29) (Fig. 4).

El Eco de Cartagena lo reflejó al día siguiente:

“Ha quedado disuelto el Colegio Farmacéutico de esta ciudad y La Unión. La documentación del mismo ha sido entregada al delegado del mismo Sr. Germes.” (30).

El Colegio de Farmacéuticos de Murcia, conforme con el artículo 85 de la Instrucción general de Sanidad, acreditó el número de colegiados y le fue concedida la categoría de

oficial por Real orden de 1 de julio de 1904 (31). De los farmacéuticos que habían pertenecido al Colegio de Cartagena y La Unión, según consta en su *Libro de registro de farmacéuticos de Murcia*, salvo Joaquín Sancho del Río y Alfonso Carrión Inglés, que se inscribieron en abril y mayo de 1905 respectivamente, la mayoría se dieron de alta en el Colegio de Murcia el 9 de diciembre de 1910, seis años después de la disolución del Colegio de Cartagena.

8. FARMACÉUTICOS COLEGIADOS EN EL COLEGIO DE CARTAGENA Y LA UNIÓN

La única relación de los farmacéuticos que pertenecieron a este colegio profesional la hemos encontrado en la *Guía general de Cartagena y sus alrededores* publicada en 1902 por los hermanos Manuel y Nicasio Estrada Maureso, donde incluyen una “Lista de los farmacéuticos colegiados en Cartagena” (32). Incluye 27 miembros, diferenciando 25 titulares de farmacia y 2 regentes. Bajo el epígrafe de “Junta permanente” incluye al



presidente, secretario, contador y tesorero, los vocales y se diferencian dos regentes. Respecto de la Junta de gobierno constituida de acuerdo a los Estatutos en 1900, coinciden los nombres del presidente y secretario, pero como tesorero figura José Cotorruelo de la Tejera en lugar de José Díaz Benzal, añade como contador a Vicente Villas Moreno, cuando según el Estatuto su función la debe ejercer el “secretario-contador”, no se diferencian el primer y segundo vocal, y figuran todos los colegiados como vocales, a excepción de los dos regentes, porque vuelve a citar todos los miembros de la junta entre ellos. Ignoramos si los cambios en los responsables de las tareas de tesorero y contador fueron establecidos en algún acuerdo interno entre sus miembros, pero no se corresponden con la primera junta elegida que de nuevo se mantuvo sin modificaciones en 1903 cuando, resultaron reelegidos el presidente, el secretario y, como segundo vocal Alfonso Carrión Inglés.

A pesar de esas irregularidades, esta lista tiene la importancia de que figuran los nombres de todos los colegiados en 1902 y las poblaciones en que ejercían. Por ello ha sido esencial para preparar la siguiente relación de colegiados, aunque en la Junta de Gobierno hemos incluido los cargos y nombres oficialmente elegidos desde la constitución del Colegio, y también hemos tenido en cuenta las incidencias de bajas y altas que hemos documentado desde su constitución en septiembre de 1900 hasta su disolución en mayo de 1904, que son la baja de Rodolfo Fandos Orcajada por fallecimiento en octubre de 1900 (33) y las incorporaciones de Manuel García, establecido en El Estrecho de San Ginés en 1901 (34); Agustín Malo de Molina y Picó, quien adquirió en abril de 1902 la farmacia de la calle Mayor a la viuda de Martí, y Joaquín Ruiz Stengre, establecido en enero de 1903 en la calle Cuatro Santos, 24 (35) (Tabla 1).

9. BIOGRAFÍA DE LOS FARMACÉUTICOS DE LA JUNTA DE GOBIERNO

Un hecho común a la mayoría de los integrantes de la Junta de Gobierno de este colegio fue que todos destacaron como excelentes farmacéuticos en el desempeño de sus obligaciones profesionales, e incluso algunos demostraron una gran sensibilidad social que los llevó a ejercer importantes cargos políticos municipales.

9.1 Eduardo Romero Germes (1840-1915). Presidente

Nació en Valencia el 11 de diciembre de 1840, pero desde la edad adulta su vida se desarrolló en Cartagena, ciudad a donde había sido destinado su padre José Romero Navarrete, natural de Estepa y oficial de Infantería. Allí comenzó sus estudios tardíamente, aprobando en diciembre de 1861, con 21 años el examen de estudios primarios en el Instituto de Murcia. Estudió el Bachillerato en los Institutos de Lorca y de Murcia, y consiguió el Grado de Bachillerato en el Instituto Libre de Cartagena en 1871(36).

La evolución posterior de sus estudios universitarios y de su vida se vio condicionada por su firme convicción política como republicano federal. Comenzó el curso preparatorio en la Universidad Libre de Murcia, aprobando solamente la asignatura de Química y continuó al año siguiente en la Facultad de Farmacia de Madrid, aprobando las dos asignaturas de Materia Farmacéutica y las dos de Farmacia Química Orgánica e Inorgánica (37). Interrumpió los estudios al presentarse a las elecciones municipales de Cartagena y ser elegido concejal en enero de 1872. En ese cargo le sorprendió en julio de 1873 el comienzo de la sublevación cantonal. Tras la proclamación del Cantón murciano se adhirió, fue nombrado secretario de la Junta revolucionaria y ministro de Fomento, y posteriormente copresidente de la Comisión de Justicia y vicepresidente de la Junta. Él



dotó la primera ambulancia marítima de la Cruz Roja en el barco *Buenaventura*. Tras la capitulación de Cartagena en enero de 1874, estuvo exiliado en Orán, regresando posteriormente a España, donde fue indultado (38).

Reanudó los estudios de la licenciatura de Farmacia en el curso 1876-77 aprobando las asignaturas de Historia Natural del preparatorio en la Universidad de Valencia y el último curso, con las asignaturas de Ejercicios prácticos de Materias Farmacéuticas y Plantas medicinales y de Prácticas de Operaciones Farmacéuticas, en la Facultad de Madrid, aprobando el Grado de Licenciado el 1 de junio de 1878 (37).

Inició su ejercicio profesional como regente de la oficina de Farmacia de la calle Mayor nº 14, adquiriendo prestigio por los medicamentos elaborados conjuntamente con su tío Fermín Germes y Gracia, titular de una farmacia en la calle del Carmen nº 12. En 1881 publicó el artículo "Intrusismo de Farmacia" en la revista *La Unión de las Ciencias Médicas* de Cartagena. Al fallecer su tío Fermín en 1886, heredó su Farmacia y la mantuvo hasta su fallecimiento (39). En 1887 fue admitido como académico numerario en la Academia Médico-Farmacéutica de Cartagena y elegido Depositario (40). En 1894 fue nombrado Subdelegado de Farmacia del distrito de Cartagena (41), y fue ratificado por concurso en 1905 (42). Como tal era miembro nato de la Junta Municipal de Sanidad. Al autorizarse un Colegio de Farmacéuticos para las poblaciones de Cartagena y La Unión, fue nombrado presidente de la junta provisional para su constitución y el 1 de septiembre de 1900 fue elegido presidente del mismo (18). Fue reelegido en 1903 (25), y continuó hasta el 30 de mayo de 1904 cuando se acordó la disolución del Colegio (29). Como Farmacéutico titular de Cartagena solicitó participar en la elección de compromisarios para elegir la Junta de Gobierno del Cuerpo de Titulares (43).

Paralelamente a su labor profesional, como miembro destacado del Comité Republicano de Cartagena, tuvo una activa participación en la política municipal, siendo elegido concejal en 1895 (44) y en 1906 (45)

Se colegió en el Colegio de Farmacéuticos de Murcia el 9 de diciembre de 1910. Fue nombrado Presidente honorario del mismo y falleció en Cartagena el 25 de enero de 1915, siendo enterrado al día siguiente en el cementerio de Nuestra Señora de los Remedios (46).

9.2. Antonio Martínez Comellas (1864- 1909) Primer vocal

Nació en La Unión el 18 de mayo de 1864, siendo hijo de Fulgencio Martínez, natural de Pozo Estrecho, y de Trinidad Comellas, natural de Pacheco. Aprobó el examen de ingreso el 28 de septiembre de 1876 en el Instituto de Murcia, centro en que cursó el Bachillerato entre 1876 a 1881, aprobando los exámenes de Grado los días 18 y 19 de septiembre de 1881 (47). Estudió el preparatorio en la Universidad de Valencia en el curso 1881-82 y en la Universidad de Barcelona en el 1883-84, y la licenciatura de Farmacia en la Universidad de Madrid entre los años 1884 y 1889, siendo fechado su título el 19 de noviembre de 1889 (48).

Ejerció como farmacéutico en la localidad de La Unión. El 13 de marzo de 1893 el Ayuntamiento de La Unión le nombró con carácter interino farmacéutico del Santo Hospital de Caridad de la ciudad, en la vacante producida por la dimisión de Vicente Villas Moreno (49). En el Colegio de Farmacéuticos de Murcia se colegió el 6 de febrero de 1900, pero el 1 de septiembre siguiente, al constituirse el Colegio de Cartagena y la Unión, fue elegido primer vocal (18), siendo el representante de los farmacéuticos de La Unión en el nuevo colegio, cargo que ocupó hasta la disolución del mismo el 30 de mayo de 1904.



Fue Subdelegado de Farmacia en el distrito de La Unión. Como tal, en septiembre de 1903 convocó a los farmacéuticos titulares y a los suministradores de medicinas a la Beneficencia municipal para elegir un compromisario (50). Fue ratificado de nuevo como subdelegado en el concurso celebrado en mayo de 1905 (51).

Contrajo matrimonio con Matilde Fenor López y enviudó al fallecer ésta el 7 de noviembre de 1894 (52).

En el número extraordinario del periódico *El Pueblo*, dedicado a celebración de la Fiesta del Árbol en La Unión en febrero de 1904, publicó el artículo “La Iglesia” describiendo la construcción e inauguración de la nueva iglesia parroquial de La Unión en sustitución de la antigua ermita de Las Herrerías (53).

9.3. Alfonso Apolinario Carrión Inglés (1867 - 1926). Segundo Vocal

Nació en Pozo Estrecho (Murcia) el 23 de julio de 1867. Era hijo de Alfonso Carrión García y de Josefa Inglés Sánchez. Ejerció como farmacéutico toda su vida en Pozo Estrecho, donde desarrolló una importante labor social y política.

Estudió el primer curso de Bachillerato en el Instituto de Lorca en el curso 1878-79 y los restantes en el Colegio de los Cuatro Santos de Cartagena. Obtuvo calificación de sobresaliente en la mayoría de asignaturas, destacando en los exámenes en el Instituto de Murcia con premios y menciones honoríficas. Terminó los ejercicios del grado de Bachiller el 1 de octubre de 1883 (54). Estudió el preparatorio en la Facultad de Ciencias de la Universidad Central en el curso 1885-86 (55), y continuó en la Facultad de Farmacia terminando la licenciatura en 1891 (56).

Abrió oficina de Farmacia en la población de Pozo Estrecho en febrero de 1892 (57), y estuvo al frente de ella el resto de su vida. Concertó el suministro de medicamentos para la Beneficencia en su distrito. Fue elegido segundo vocal en el Colegio de Farmacéuticos de Cartagena y La Unión (18).

Su dedicación a la política le llevo a ser elegido concejal en diciembre de 1909, debiendo destacarse que demostró su honestidad profesional al solicitar el cese en el suministro a la Beneficencia para no incurrir en incompatibilidad de intereses (58). Fue alcalde de Cartagena en dos periodos. La primera vez, fue nombrado el 23 de julio de 1910 (59) y dimitió un año después (60), pero fue nombrado de nuevo en 1918 y 1919 (61). De este periodo se ha destacado su esfuerzo para la repoblación forestal del término municipal, pues solicitó al ministro de Fomento la entrega de 2000 pinos y 8000 eucaliptos, se concedieron 1000 eucaliptos y fueron destinados a sanear terrenos pantanosos, ensanches y vías públicas (62). Cartagena le dedicó a su memoria la calle “Alcalde Carrión Inglés” en la barriada “Virgen de la Caridad”.

Fue uno de los fundadores del Banco Agrícola de Cartagena con el apoyo de la Cámara Agrícola y la Liga de los Vecinos del Campo (63). Su dedicación por Pozo Estrecho ha sido reconocida dedicando su nombre a la Biblioteca Pública municipal “Alfonso Carrión Inglés”.

Falleció el 18 de agosto de 1926 y fue enterrado al día siguiente en Pozo Estrecho (64).

9.4. José Díaz Benzal (1856-1922). Tesorero

Nació en Cartagena el 6 de noviembre de 1856 del matrimonio de Juan Díaz García y de Catalina Benzal Benzal, naturales de Cartagena. Superó los dos primeros años de Bachillerato en el Instituto Municipal de Cartagena en los cursos 1871-72 y 1872-73 y el tercer año en el Instituto de Lorca, donde aprobó los ejercicios de grado de Bachiller en junio de 1874 (65). Cursó la Licenciatura en la Facultad de Farmacia de la Universidad Central en los años 1874 a 1877, siendo expedido su título de Licenciado el 7 de marzo de 1878 (66).



Vivió y estableció su oficina de Farmacia en la calle Real del barrio de San Antonio Abad de Cartagena, donde ejerció hasta su fallecimiento en 1922. Fue varios años Subdelegado de Farmacia, hasta que presentó su renuncia en agosto de 1894 (41). Era vocal electo de la Junta Municipal de Sanidad. En 1897 se le consultó por un caso de sospecha de cisticercosis en ganado porcino (67). En septiembre de 1900 fue elegido tesorero del Colegio de Farmacéuticos de Cartagena y La Unión. Fue Farmacéutico titular de Cartagena (42), llegando a tener que reclamar por instancia al Ayuntamiento una certificación del importe de la deuda por los medicamentos suministrados y que se incluya en el próximo presupuesto para su pago (68). Fue miembro de la Asociación benéfica de la Cruz Roja en la que colaboró como director de Almacén.

Fue un militante destacado en el partido republicano histórico y por ese partido fue elegido concejal y teniente de alcalde de Cartagena por el distrito de su barrio en varias ocasiones. En marzo de 1884 fue uno de los concejales suspendidos por el Gobernador civil “por desobediencia y reticencia manifiesta” (69). En septiembre de 1884 contestó a un comunicado presentado al Gobierno civil denunciando el deficiente suministro de medicinas en los barrios de San Antonio Abad y de La Concepción (70). En julio de 1885 fue nuevamente suspendido como concejal, al no asistir al Ayuntamiento, acusado de ser uno de los que se habían ausentado de sus domicilios ante la epidemia de cólera. Sin embargo, tal como aclaró el diario *La Paz*, era uno de los concejales “que no se han ausentado de sus domicilios, no han huido y si no concurren al Ayuntamiento es porque no se les deja entrar en Cartagena... Creemos que el Sr. Gobernador debe levantar la suspensión y hacer que se les permita la entrada” (71). En octubre de 1892 fue uno de los republicanos históricos que formó parte del Comité republicano por la coalición electoral de Cartagena (72), saliendo elegido concejal en noviembre de 1893 (73).

Falleció en su domicilio en el barrio de San

Antonio el 23 de marzo de 1922, y conforme se publicó:

“gozaba de grandes afectos por desempeñar los cargos de concejal y teniente de alcalde distinguiéndose por su honradez y generosidad.

En San Antonio Abad era muy querido pues socorrió con generosidad en epidemias y su farmacia estuvo siempre abierta a los necesitados” (74).

9.5. Gonzalo Robles Fernández (1856-1913). Secretario

Natural de Granada. Estudió la Licenciatura de Farmacia en la Facultad de Granada y comenzó los estudios de doctorado en la Facultad de Farmacia de Madrid en 1884 (75).

Prácticamente toda su carrera profesional la desempeñó en Cartagena como Auxiliar facultativo del Laboratorio Municipal desde su nombramiento el 1 de enero de 1888 hasta su fallecimiento en 1913 (76), aunque la *Guía de Cartagena* de 1902 de Estrada Maureso lo incluye como titular de la farmacia de la calle Mayor, 14, por lo que quizás ejerció algún tiempo como regente (77). En 1900, al nombrar la junta interina para constituir el Colegio de Farmacéuticos de Cartagena y La Unión, Robles actuó como secretario y después fue elegido secretario del Colegio, siendo reelegido en junio de 1903, continuando como tal hasta que fue disuelto el 30 de mayo de 1904.

En el Laboratorio Municipal, donde se realizaban los análisis de aguas y alimentos de consumo público, Robles realizó una gran labor como Facultativo auxiliar. Este laboratorio quedó integrado en el Servicio municipal de Higiene y Salubridad, que fue dirigido desde 1891 por el doctor Leopoldo Cándido y Alexandre (1859-1919). En él Robles también se encargó del Servicio de Fumigaciones (78) y fue uno de sus principales colaboradores, siendo nombrado por Cándido subdirector del Servicio Municipal de Higiene y Salubridad, por lo que también era miembro



nato de la Junta Municipal de Sanidad. Fruto de la colaboración entre ambos fue el aparato denominado “Irrigador de Cándido y Robles”, destinado a la fumigación para desinfección de viviendas, locales, hospitales, etc., que fue premiado con medalla de plata en el Congreso Internacional de Higiene y Demografía de Madrid de 1898 (79).

En 1903, el director Cándido solicitó al Ayuntamiento la concesión de un mes de licencia a Robles, para realizar un viaje para visitar los laboratorios municipales de varias capitales españolas con el fin de aportar datos para la adquisición de aparatos (80). Visitó los laboratorios municipales de Alicante, Valencia, Barcelona, Zaragoza y Madrid y preparó una relación detallada del aparataje necesario para los análisis de sustancias alimentarias en el laboratorio municipal, cuyo importe ascendía a 6.098,20 pesetas y Leopoldo Cándido, la firmó y remitió con un oficio a la Alcaldía (81).

Por su preocupación para garantizar las condiciones de envío de muestras al laboratorio por la importancia de su correcta recogida y envío en los resultados, Robles inventó una *“vasija especial para garantizar líquidos, evitando el fraude o mixtificación de los que contenga”*, del cual consiguió la patente de invención por veinte años (82). En la *Revista Popular de Higiene* fue elogiado como *“ingeniosísimo aparato destinado a evitar por completo las adulteraciones de los líquidos que contienen”*, destacándose que *“tratándose del amigo Robles, infatigable en el estudio y en el trabajo, el invento está sólidamente acreditado y debe ser llevado a la práctica ara acabar con las adulteraciones”* (83). Oficialmente desde la Alcaldía de Cartagena se reconoció la importancia de su labor en el Laboratorio municipal, siendo elogiados *“los escrupulosos análisis que se vienen practicando en el Laboratorio municipal bajo la dirección del competente químico D. Gonzalo Robles”* (84).

Robles, en colaboración con José Sánchez Bolea, patentó el diseño de la etiqueta de

marca para los productos farmacéuticos fabricados por ellos, en que se representaba un enfermo sentado en una silla apoyado en un bastón y sosteniendo una taza en su mano derecha, dispuesto a ingerir su contenido (85). Fue Contador de la Junta de la Asociación benéfica de la Cruz Roja, y para la Cruz Roja inventó una bolsa de curación, por la que el general Polavieja le felicitó calurosamente y ordenó que fuese reglamentaria en todas las ambulancias de España (86).

Demostró su capacidad para el trabajo y el estudio en la decena de artículos científicos que publicó, el primero en 1895 en *La Unión de las Ciencias Médicas*, “El suero antidiftérico, comprobaciones microscópicas”, y los nueve restantes en la *Revista Popular de Higiene* sobre temas de higiene y salubridad de interés para los facultativos y la población en general: “La higiene en la vía pública”, “¿Qué se debe hacer en las poblaciones con inmundicias?”, “La higiene en la casa” (1904); “La vacunación”, “Estadística”, “Los alcantarillados”, “Las aguas” (1905); “Los jabones” y “El vino” (1906).

Por su competencia y prestigio profesional además de vocal farmacéutico de la Junta Municipal de Sanidad (87), fue Farmacéutico titular de Cartagena y solicitó participar en la elección de compromisarios para elegir la Junta de Gobierno del Cuerpo de Titulares (43). Fue admitido como Socio correspondiente en la Academia de Higiene de Cataluña (88) y en la Sociedad Española de Higiene (89), y era inspector primero de los géneros medicinales de la Aduana de Cartagena. La Asamblea general de la Cruz Roja de Cartagena le concedió la Medalla de plata (90).

Gonzalo Robles falleció en Cartagena el 14 de octubre de 1913 y fue acompañado por un numeroso cortejo con todas las ambulancias de la Cruz Roja con sus jefes y oficiales, hasta el cementerio de Nuestra Señora de los Remedios (86). En enero del año siguiente el Ayuntamiento, por unanimidad, acordó socorrer a su viuda D^a Angustias García Lapido



con el importe del sueldo de un mes de su esposo en seis mensualidades, y en junio de 1921 se le concedió una pensión (91).

10. REFERENCIAS

1. Bisso, José. "Guía del viajero en las provincias de Murcia y Albacete". En: Crónica General de España. Provincia de Murcia. Madrid. 1870, pág. 76 (Ed. Facsimilar. Editorial Maxtor, 2004);
2. Valverde, Isidoro. "Boticas y reboticas". En: Los cantonales. Cartagena. Athenas ediciones. 1971, pp. 82-83 (debemos advertir que el autor confunde a Fermín Germes, farmacéutico, con su sobrino Eduardo Romero Germes, entonces estudiante y ministro cantonal, pero todavía no farmacéutico, al referirse a él como "Romero Germes, el individuo de la Junta, tiene también cerrada su botica").
3. Jover Zamora, José María. "El Cantón murciano desde nuestro tiempo". Prólogo a la 2ª edición de El Cantón murciano de Antonio Puig Campillo. Murcia, Editora Regional de Murcia. 1986, pp. XLIII-LVI.
4. El Eco de Cartagena 1879; XVIII (5442): 3, de 28 de julio.
5. "Turno de Farmacias". El Eco de Cartagena 1885; XXV (7109): 3, de 20 de julio.
6. Real decreto de 12 de abril de 1898. Estatutos para el régimen de los Colegios de Farmacéuticos. Gaceta de Madrid, núm. 105, 15 abril 1898, págs. 198 - 200.
7. "Junta del Colegio de Farmacéuticos." El Diario de Murcia 1898; XX (7677): 3, 27 mayo.
8. Boletín Oficial de la Provincia de Murcia, núm. 255, 27 abril 1899, p. 4, y núm. 5, 6 julio 1899, pág. 3-4.
9. Boletín Oficial de la Provincia de Murcia, núm. 118, 19 mayo 1901, pág. 2-3.
10. Real Orden del Ministerio de Gobernación autorizando la constitución de un Colegio Médico y otro farmacéutico en la ciudad de Cartagena de 6 de junio de 1900. Gaceta de Madrid, núm. 160, 9 de junio de 1900, pág. 1183.
11. La Academia de Farmacia Santa María de España de la Región de Murcia: Origen y antecedentes. Stella Moreno Grau. An Real Acad Farm (Internet]. An. Real Acad. Farm. Vol. 89. nº2 (2023). pp. 163-175 DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2023.89.02.03>.
12. Ferrándiz Araujo C. La Academia de Farmacia de Santa María de España de la Región de Murcia. Antecedentes Históricos y Perfil Científico. Murcia: Fundación Hefame; 2004.
13. Real decreto de 12 de abril de 1898. Estatutos para el régimen de los Colegios de Farmacéuticos. Capítulo IV. Artículo 25, párrafo 4. Gaceta de Madrid, núm. 105, 15 abril 1898, pág. 199.
14. Archivo del Hospital Real de la Caridad de Cartagena. Leg. 38, cap. 22.
15. El Eco de Cartagena, 1900; XL (11582): 3, de 16 de junio de 1900.
16. Boletín Oficial de la Provincia de Murcia, núm. 326, 21 de julio de 1900, p. 2
17. "Cartagena. Colegio farmacéutico". El Diario de Murcia 1900; XXII (8412): 2, 5 de septiembre.
18. "Nuevo colegio". La Farmacia Moderna 1900; XI (26): 383, de 15 de septiembre.
19. Real Orden de 11 de mayo de 1903. Gaceta de Madrid, núm. 132 de 12 de mayo.
20. Boletín Oficial de la Provincia de Murcia, núm. 10, 11 de enero de 1902, p.1.
21. El Eco de Cartagena 1901; XLI (11947): 2, de 7 de septiembre
22. La noticia de la reunión, celebrada e informada por el corresponsal el 18 de mayo, fue recogida en la edición del día 20: "A los Farmacéuticos." El Liberal 1903; II (294): 3, 20 mayo 1903.
23. "Colegio de Farmacéuticos." El Liberal 1903; II (300): 1, 26 mayo 1903.
24. "Cartagena. Colegio de Médicos". El Liberal 1903; II (318): 3, 13 junio 1903.
25. "Los Farmacéuticos." El Liberal 1903; II (408): 2, 11 septiembre 1903.
26. Real Decreto de 12 de enero de 1904 aprobando con carácter definitivo la adjunta Instrucción general de Sanidad Pública. Gaceta de Madrid, núm. 22 de 22 de enero de 1904 y núm. 23 de 23 de enero de 1904,
27. "Los farmacéuticos". El Liberal 1904; III (652): 2, 14 mayo.
28. "Crónica". El Eco de Cartagena 1904; XLIV (12764): 2, 28 de mayo



29. "Los Farmacéuticos". El Liberal 1904; III (674): 1, 5 de junio de 1904.
30. El Eco de Cartagena 1904; XLIV (12770): 2, 6 de junio
31. Boletín Oficial de la provincia de Murcia núm. 158, 6 de julio de 1904, p. 1.
32. Estrada Maureso, M. y N. (1902). Guía general de Cartagena y sus alrededores. Cartagena. Tipografía El Porvenir.
33. Las Provincias de Levante (Murcia), 1900; XV (4576): 6, de 20 de octubre.
34. Archivo Municipal de Cartagena, Libro de Actas del Ayuntamiento. Sesión 9 de febrero de 1901, f. 42v.
35. El Eco de Cartagena, 1903; XLII (12370): 2, de 27 de enero.
36. Expediente de estudios de Bachillerato de Eduardo Romero Germes. Expediente IAX, 1410/54. Instituto de Murcia.
37. Expediente de estudios universitarios de Eduardo Romero Germes. UNIVERSIDADES, 1144, Exp. 61. Archivo Histórico Nacional.
38. Puig Campillo, Antonio (1986). El Cantón Murciano. Biblioteca Murciana nº 24. Murcia. Consejería de Cultura y Educación. Editora Regional de Murcia, p. 293..
39. El Eco de Cartagena, 1885; XXV (7098): 3, de 7 de julio y El Eco de Cartagena, 1885; XXV (7109): 3, de 20 de julio.
40. Ferrándiz Araujo C. La Academia de Farmacia de Santa María de España de la Región de Murcia. Antecedentes Históricos y Perfil Científico. Pp. 49 y 55. Murcia: Fundación Hefame; 2004.
41. El Eco de Cartagena 1894; XXXIV (9839): 2, 22 de agosto.
42. Boletín Oficial de la Provincia de Murcia nº 101, p. 1, 29 de abril de 1905.
43. Boletín Oficial de la Provincia de Murcia, nº 284 p 1, 29 de noviembre de 1906.
44. El Diario de Murcia 1895; XVII (6620): 2, 15 de mayo.
45. Boletín Oficial de la Provincia de Murcia nº 91, p. 4, 17 de abril de 1906.
46. Fue enterrado la tarde del 26 de enero de 1915, según publicó la sección "Necrología" de El Eco de Cartagena, 1915; LV (16513): 2, del mismo día 26 de enero.
47. Expediente de estudios de Bachillerato de Antonio Martínez Comellas. Ref. IAX, 1428/6.
48. Expediente de estudios de licenciatura en Farmacia. Sig. UNIVERSIDADES, 1104, Exp. 23. Archivo Histórico Nacional.
49. Boletín Oficial de la Provincia de Murcia, nº 28, p. 3 de 2 de agosto de 1893.
50. Boletín Oficial de la Provincia de Murcia, nº 228, p. 4, 27 septiembre 1903.
51. Boletín Oficial de la Provincia de Murcia, nº 128, p. 1, 31 mayo 1905.
52. La Paz (Murcia), 1894; XXXVI (12826): 1, 7 noviembre de 1894.
53. Martínez Comellas A. (1904). "La iglesia". El Pueblo (La Unión), [Nº extraordinario por celebración de la Fiesta del Árbol], febrero 1904, p. 14.
54. Expedientes IAX, 1701/48 e IAX, 1406/8. ,El Diario de Murcia, 1880; II (425): 1, 10 julio.
55. Archivo Histórico Nacional. Expediente UNIVERSIDADES, 5406, Exp. 15.
56. Archivo Histórico Nacional. Expediente UNIVERSIDADES, 1031, Exp. 23.
57. Archivo Municipal de Cartagena. Libro de Actas del Ayuntamiento. Sesión de 26 de marzo de 1892, f. 192v.
58. Archivo Municipal de Cartagena. Oficio de 31 de diciembre de 1909. Libro de Actas del Ayuntamiento. Sesión 3 de enero de 1910, ff. 24 y 24v.
59. Archivo Municipal de Cartagena. Libro de Actas del Ayuntamiento. Sesión de 23 de julio de 1910, f. 322.
60. "Notas municipales. La sesión de hoy". El Eco de Cartagena, 1911; LI (14881): 2, de 12 julio.
61. En el Boletín Oficial de la Provincia de Murcia entre los meses de octubre de 1918 a mayo de 1919, se publican varios acuerdos municipales firmados por Alfonso A. Carrión Inglés como presidente de la Corporación
62. Pérez Rojas AJ. (1993). Cartagena 1874-1936 (Transformación urbana y arquitectura). Murcia: Editora Regional. 2ª edición. Nota 205 según datos del Archivo Municipal de Cartagena. Libro de Actas del Ayuntamiento. Sesión de 27 de mayo de 1927. Legajo 6. Comisión del Ensanche.
63. Sánchez Conesa, J (2016). "El modernismo en el campo". La Verdad (Murcia), DOI. <https://www.laverdad.es/murcia/cartagena/201611/09/modernismo-campo-20161109010014-v.html>.



64. "Necrologías". El Eco de Cartagena, 1926; LXVI (1955): 2, de 19 de agosto.
65. Expediente académico de José Díaz Benzal, Sig. IAX, 1702/65.
66. Expediente UNIVERSIDADES, 1041, Exp. 22. AHN.
67. Mercader Ros, J. "La triquinosis, la psorospermiosis y la cisticercosis de los ganados de cerda." La Veterinaria Española, 1916; 60 (2098): 39-40.
68. "Crónica de noticias". El Eco de Cartagena, 1914; LIV (16887): 3, de 5 de mayo.
69. El Diario de Murcia, 1884; VI (1524): 3, de 9 de marzo. El Globo (Madrid), 1884; X (3059): 3, de 10 de marzo.
70. El Diario de Murcia, 1884; VI (1692): 2, de 28 de septiembre.
71. La Paz de Murcia, 1885; XXVIII (8274): 1, de 18 de julio.
72. "Los republicanos de Cartagena". La Justicia (Madrid), 1892; V (1704): 2, de 3 de octubre.
73. "Cartagena. Concejales electos". El Diario de Murcia, 1893; XV (6099): 2, de 19 de noviembre.
74. "Necrología". El Porvenir (Cartagena). 1922; XXII (7069): 1, de 23 de marzo.
75. Archivo Histórico Nacional. Expediente UNIVERSIDADES, 1140, Exp. 22.
76. Archivo Municipal de Cartagena. C:H. 01492-00001.
77. Esa farmacia fue propiedad de Eduardo Picó y después de Simón Martí Pagán, y al morir éste pasó a su viuda que la mantuvo regentada por Eduardo Picó y después por Eduardo Romero. Posiblemente Robles estuvo como regente algún tiempo antes de que la viuda de Simón Martí la vendiera en abril de 1902 a Agustín Malo de Molina [Estrada Maureso, M y N (1902). Op. cit. 32, p. 245. "Notas cartageneras. La farmacia de Malo de Molina". El Eco de Cartagena 1909; XLIX (14280): 2, de 9 de julio].
78. El Diario de Murcia, 1890; XII (4069): 2, de 6 de julio.
79. Anuncio en Revista Popular de Higiene 1906; III (21): 10, de 10 de enero.
80. Sesión ordinaria del Ayuntamiento de Cartagena de 31 de enero de 1903. Boletín Oficial de la Provincia de Murcia, nº 63, p.3, de 14 de marzo de 1903. El importe del viaje fue pagado con cargo a imprevistos, conforme propuso la Comisión de Sanidad en la sesión del Ayuntamiento del 30 de mayo. Boletín Oficial de la Provincia de Murcia nº 147, p. 3 de 24 de junio de 1903.
81. Relación de obras y material para el laboratorio municipal firmada por Leopoldo Cándido de fecha 14 de marzo de 1903. Oficio de 18 de marzo de 1903 remitido por el Director de los Servicios de Higiene y Salubridad de Cartagena al Alcalde. Archivo Municipal de Cartagena. C.H. 01492-00005.
82. La patente fue solicitada en el Registro del Ministerio el 13 de septiembre de 1905 y le fue concedida el día 25. Boletín Oficial de la Propiedad industrial, 1905; XX (460): 1385, de 16 de octubre.
83. "Patente de invención". Revista Popular de Higiene, 1905; II (19): 8, de 19 de octubre.
84. El Liberal (Murcia), 1912; XI (2534): 1, de 26 de enero.
85. Nº de registro 18.185. Boletín Oficial de la Propiedad industrial nº 579 de 1 de octubre de 1910. Patentes e invenciones, 1910; tomo 54, nº 17, de 22 de octubre.
86. "Necrología". El Eco de Cartagena, 1913; LIII (16121): 1, de 15 de octubre
87. "Nombramientos". Revista Popular de Higiene, 1905; II (10): 4, de enero. El Liberal (Murcia) 1910; IX (2860): 4, de 27 de junio. El Liberal (Murcia) 1912; XI (3871): 1, de 30 de diciembre.
88. "Nombramiento": Revista Popular de Higiene, 1905; II (16): 8, de julio.
89. Revista Popular de Higiene, 1905; II (21): 8, de diciembre.
90. "Cartagena. La Cruz Roja". El Liberal (Murcia), 1909; VIII (2660): 1, de 8 de diciembre.
91. Ayuntamiento de Cartagena. Sesión ordinaria de 19 de enero. Boletín Oficial de la Provincia de Murcia, nº 23, de 27 de enero de 1914, p. 4;. Sesión ordinaria de 17 de junio de 1921. Boletín Oficial de la Provincia de Murcia nº 83, 7 de abril de 1922, p. 3.

Si desea citar nuestro artículo:

Constitución y breve historia del colegio de farmacéuticos de Cartagena y La Unión (1900-1904)

Fernando López Azorín

An Real Acad Farm (Internet).

An. Real Acad. Farm. Vol. 90. nº 4 (2024) · pp. 471-488

DOI:<http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2024.90.04.04>



ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Identification of *Staphylococcus aureus* and prevalence of *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin and other patterns of resistance to antibiotics in clinical isolates of diabetic foot**Identificación de *Staphylococcus aureus* y prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y otros patrones de resistencia a antibióticos en aislamientos clínicos de pie diabético**Edder Guadalupe Segura Ramón¹, Gabriel Martínez González², Jorge Almeida³

¹Bachelor in Q.F.B. University of Ixtlahuaca CUI. Ixtlahuaca Jiquipilco, San Pedro, 50740 Ixtlahuaca de Rayón, Mexico. ²Professor-Researcher of the University of Ixtlahuaca CUI-Bachelor of Science in QFB-INIES. Ixtlahuaca Jiquipilco, San Pedro, 50740 Ixtlahuaca de Rayón, Mexico. ³Professor of the University of Ixtlahuaca CUI-Bachelor of Medicine, Nutrition and Q.F.B. Ixtlahuaca Jiquipilco, San Pedro, 50740 Ixtlahuaca de Rayón, Mexico.

e-mail: angelalmeidavillegas@gmail.com

Recibido el 27 de diciembre de 2024; aceptado el 10 de enero de 2025

Disponible en internet el 31 de enero de 2025

KEYWORDSDiabetic Foot
Bacterial resistance
MRSA**ABSTRACT**

Objective: To determine the prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in diabetic foot wounds and analyze antibiotic resistance patterns.

Introduction: The global incidence of diabetes mellitus, particularly type II, has significantly increased, leading to complications such as diabetic foot ulcers. These ulcers often become infected, with MRSA being a common and challenging pathogen. Understanding the prevalence and resistance patterns of MRSA in diabetic foot infections is crucial for effective treatment.

Methodology: Diabetic foot wound samples were collected from 65 patients in the Valley of Toluca, Mexico. Samples were cultured and analyzed using chromogenic agar, BHI, salt and mannitol, calf blood, EMB, and MacConkey agars. Strain identification and antibiotic sensitivity testing were performed using the Vitek automated system. Oxacillin and cefoxitin were used to detect methicillin resistance. Statistical analyses, including Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk tests, and Spearman correlation, were conducted to evaluate relationships between clinical factors and antibiotic resistance.

Results: Of the 65 samples, 56.9% were from men and 43.1% from women, with 97.1% having type II diabetes. MRSA prevalence was 63%. Resistance rates were highest for ampicillin (100%), clindamycin (89%), erythromycin (87%), and gentamicin (73%). Statistical analysis showed no significant correlation between oxacillin resistance and glycemic control, erythromycin resistance (MLS resistance), hypertension, or gender.

Conclusion: The high prevalence of MRSA in diabetic foot wounds underscores the need for targeted infection control and appropriate antibiotic therapy. The lack of correlation between resistance and clinical factors suggests a multifactorial nature of antibiotic resistance, necessitating broader clinical and microbiological considerations for future studies.

**PALABRAS CLAVE**

Pie diabético
Resistencia bacteriana
SAMR

RESUMEN

Objetivo: Determinar la prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SAMR) en heridas de pie diabético y analizar los patrones de resistencia a los antibióticos.

Introducción: La incidencia mundial de diabetes mellitus, en particular la de tipo II, ha aumentado significativamente, lo que lleva a complicaciones como las úlceras del pie diabético. Estas úlceras a menudo se infectan, siendo el SAMR un patógeno común y desafiante. Comprender la prevalencia y los patrones de resistencia del SAMR en las infecciones del pie diabético es crucial para un tratamiento eficaz.

Metodología: Se recolectaron muestras de heridas de pie diabético de 65 pacientes en el Valle de Toluca, México. Las muestras se cultivaron y analizaron utilizando agar cromogénico, BHI, sal y manitol, sangre de ternera, EMB y agar MacConkey. La identificación de cepas y las pruebas de sensibilidad a los antibióticos se realizaron utilizando el sistema automatizado Vitek. Se utilizaron oxacilina y ceftioxina para detectar la resistencia a la meticilina. Se realizaron análisis estadísticos, que incluyeron pruebas de Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk y correlación de Spearman, para evaluar las relaciones entre los factores clínicos y la resistencia a los antibióticos.

Resultados: De las 65 muestras, el 56,9% eran de hombres y el 43,1% de mujeres, y el 97,1% tenía diabetes tipo II. La prevalencia de SAMR fue del 63%. Las tasas de resistencia fueron más altas para la ampicilina (100%), la clindamicina (89%), la eritromicina (87%) y la gentamicina (73%). El análisis estadístico no mostró una correlación significativa entre la resistencia a la oxacilina y el control de la glucemia, la resistencia a la eritromicina (resistencia a MLS), la hipertensión o el género.

Conclusión: La alta prevalencia de SAMR en las heridas del pie diabético subraya la necesidad de un control de infecciones específico y una terapia antibiótica adecuada. La falta de correlación entre la resistencia y los factores clínicos sugiere una naturaleza multifactorial de la resistencia a los antibióticos, lo que requiere consideraciones clínicas y microbiológicas más amplias para estudios futuros.

1. INTRODUCTION

The incidence of diabetes is increasing globally, reaching epidemic levels in low- and middle-income countries, which creates concern in the health care systems with limited resources and persistent challenges in treating communicable diseases (1). Diabetes mellitus is a major health and socioeconomic burden worldwide. Over the past few decades, the alarming increase in its incidence. The prevalence of type 2 diabetes mellitus has tripled in the past 3 decades and is expected to cross more than 320 million by 2025 (2).

Diabetes mellitus is a heterogeneous metabolic disorder characterized by the presence of hyperglycemia due to impairment of insulin secretion, defective insulin action or both. The chronic hyperglycemia of diabetes is associated with relatively specific longterm

microvascular complications affecting the eyes, kidneys and nerves, as well as an increased risk for cardiovascular disease (CVD) (3).

People with type-2 diabetes usually develop the condition after age 45, and the risk for getting it increases with age (4).

Uncontrolled diabetes contributes to the development of neuropathy and peripheral arterial disease by complex metabolic pathways. Loss of sensation caused by peripheral neuropathy, ischaemia due to peripheral arterial disease, or a combination of these may lead to foot ulcers (5). Diabetic foot is a severe chronic diabetic complication that consists of lesions in the deep tissues associated with neurological disorders and peripheral vascular disease in the lower limbs. The incidence of diabetic foot has increased due to the worldwide prevalence of diabetes



mellitus and the prolonged life expectancy of diabetic patients (6).

Patients with diabetes are susceptible to infection related to immunodeficiency, neuropathy, and arteriopathy. A significant reduction in bactericidal capacity and phagocytosis may lead to dreaded complications. An infected foot ulcer accounts for $\approx 60\%$ of lower extremity amputations, making infection perhaps the main proximate basis of this tragic outcome. In a large prospective study of patients with DFU, the existence of infection augmented the risk of a minor amputation by 50% compared to ulcer patients without infection (7).

The most common microorganisms isolated from patients with DFI were reported as *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Proteus mirabilis* and anaerobes (8).

Although the immunosuppression state associated with diabetes is a known risk factor for staphylococcal infections, the influence of diabetes in the development of MRSA infection (9). *Staphylococcus aureus* is the most common causative agent in DFIs, and among these 23.7% were reported as Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) (10). The most important mechanism of the propagation of MRSA and the other microorganisms is contact between people. The most common transfer is from one person to another by means of contaminated hands of healthcare/auxiliary personnel who do not wash them correctly between one patient and the next. Transmission because of contamination of healthcare material and/or surfaces has also been reported and is known as healthcare-associated infection (HAI) (11).

This pathogen presents many treatment difficulties, particularly in the provision of appropriate empiric antimicrobial therapy. Approximately 40-50% of all *S. aureus* isolates exhibit methicillin resistance which confirms almost universal beta-lactam resistance (12). Vancomycin, which the antibiotic that was

most frequently prescribed, was given in 78% of all antibiotic regimens (13). Knowledge of the prevalence of colonisation or infection of diabetic patients by resistant pathogens, including MRSA, will therefore be important in assessing the extent to which interventions targeted towards diabetic patients may mitigate the spread of resistant pathogens (14).

In the present research work, samples of diabetic foot wounds were collected to first identify *S. aureus* and the antibiotic resistance patterns shown by methicillin-sensitive strains and, on the other hand, the prevalence of MRSA.

2. METHODS

Diabetic foot wounds were studied in patients between 44 and 84 years of age, with an average age of 59 years, who presented hyperglycemia and different complications associated with diabetic foot at different periods of time. For the present study, exclusion criteria were not considered, since the objective did not involve exclusion or inclusion criteria. With a total of 65 cultures, 37 belong to male patients and 28 to female patients, all living in the Valley of Toluca, Mexico.

For the collection of the sample, it was carried out under adequate hygiene conditions to avoid cross contamination. A sterile swab was used to rub the affected area of the diabetic foot. This swab was placed in Copan transport medium, which allows the growth of aerobic and anaerobic organisms. The medium was stored at room temperature until the primary passage for reseeded. Despite other techniques being preferred in hospital settings, given the nature of the outpatient procedure and the costs of other tests, swab culture was preferred.

For data such as % of glycosylated hemoglobin, specific knowledge of the pharmacological treatment and the



explanation of why, are criteria and factors that are not contemplated for the present study.

The primary swab was replated on chromogenic agar, BHI, salt and mannitol, calf blood, EMB and MacConkey, 6 hours after the sample was taken. In addition to the microbial replating, a Gram stain was performed on each of the samples. The Petri dishes were placed in an incubation oven for 18 hours at 37°C.

Once the replatings were obtained, within approximately 18 hours, the strain was identified, as well as the sensitivity to antibiotics with an automated method using the VITEK® 2 equipment. For the tests of tested antibiotics and concentrations, the CLSI m100 standard was followed. To detect resistance to methicillin, the oxacillin 1 µg test and the cefoxitin 30 µg test were used. For the rest of the antibiotics, the following were tested at the indicated concentrations (penicillin 10 µg, ampicillin 10 µg, ampicillin/sulbactam 8/4 µg, amoxicillin/clavulanic 10 µg, ceftriaxone 30 µg, oxacillin 1 µg, cefoxitin 30 µg, clindamycin µg, erythromycin 15 µg, gentamicin 10 µg, tetracycline 30 µg, levofloxacin 5 µg, ciprofloxacin 5 µg, mofloxacin 5 µg, rifampin 1 µg, trimethoprim/sulfamethoxazole 1.25/23.75 µg, linezolid 4 µg, daptomycin 1 µg).

In this study, the relationship between oxacillin resistance and several clinical factors was analyzed, including glycemic control, erythromycin resistance, arterial hypertension (HTN) and the gender of the patients. To determine the normality of the data, the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests were used and the Spearman correlation coefficient was applied to evaluate the possible relationships between the variables. Statistical analyzes were performed using IBM SPSS Statistics for Windows, version 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY).

3. RESULTS

Of the 100% of the sample (n=65), 56.9% (n=37) were men and 43.1% (n=28) were women, of which 97.1% (n=63) had type 2 diabetes mellitus and only 2.9% (n=2) had type 1 diabetes mellitus. Among concomitant diseases, 27.7% (n=18) had additional arterial hypertension, all of them in 100% of people with type 2 diabetes mellitus. For cardiovascular disease, only 16.9% (n=11) were patients with type 2 diabetes. Glycemic control of patients is not something that depends on this study, that follow-up or prescription has been given, however, according to the questionnaire, it was the following: for people with type 1 diabetes mellitus, 100% had control using insulin plus an oral hypoglycemic, prescribed as such by their doctor. treating. For patients with type 2 diabetes mellitus, only 40% (n=26) maintained control. Of the sample, there are patients with controlled DM 2, only 10.7% (n=7) use insulin for glycemic control and 29.3% (n=19) have glycemic control with unspecified oral hypoglycemic agents. Of the entire sample, only 10.7% (n=7) have had more than one reinfection, 1.5% (n=1) of the people who did not present recurrence had MRSA. Table 1 shows the characteristics of the patients in the study.

For the antibiotics tested, 100% (n=65) resistance to ampicillin was obtained, 86% (n=56) for ampicillin/sulbactam, which, as described below, suggests the presence of beta-actamases. In order of resistance, clindamycin showed 89% (n=58) resistance and erythromycin 87% (n=57) suggestive of MLS type resistance. For the aminoglycoside gentamicin it was 73% (n=48), tetracycline showed 67% (n=44), in the case of beta-lactams and MRSA markers; penicillin, amoxicillin/clavulanic acid, ceftriaxone and oxacillin, as well as the cefoxitin test, there is 63% (n=41) resistance. The quinolones levofloxacin and ciprofloxacin showed 56.9% (n=37) and mofloxacin 50.7% (n=33), rifampin

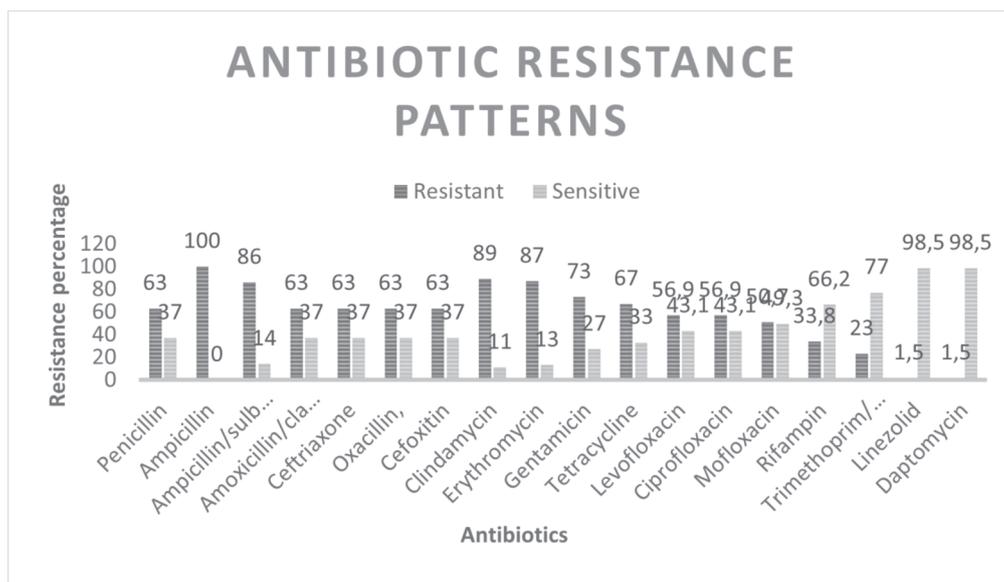


Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients Studied. This table includes information on patients' gender, type of diabetes, high blood pressure, cardiovascular disease, and glycemic control.

Characteristics of the Patients	n=65
Gender	
Male	56.9% (n=37)
Female	43.1% (n=28)
Diabetes mellitus type 2	97.1% (n=63)
Diabetes mellitus type 1	2.9% (n=2)
Arterial hypertension	27.7% (n=18)
Cardiovascular disease	16.9% (n=11)
Glycemic control	
Glycemic control DM1	100% (n=65)
Glycemic control DM 2	40% (n=26)

Table 2: Antibiotic Resistance Patterns in *Staphylococcus aureus* Isolated from Diabetic Foot Wounds. This table summarizes the percentages of resistance and sensitivity to each antibiotic tested in the study.

Antibiotics	Resistant	Sensitive
penicillin	63%	37%
ampicillin	100%	0%
ampicillin/sulbactam	86%	14%
amoxicillin/clavulanic	63%	37%
ceftriaxone	63%	37%
oxacillin,	63%	37%
cefoxitin	63%	37%
clindamycin	89%	11%
erythromycin	87%	13%
gentamicin	73%	27%
tetracycline	67%	33%
levofloxacin	56.9%	43.1%
ciprofloxacin	56.9%	43.1%
mofloxacin	50.7%	49.3%
rifampin	33.8%	66.2%
trimethoprim/sulfamethoxazole	23%	77%
linezolid	1.5%	98.5%
daptomycin	1.5%	98.5%



Graph 1: Prevalence of Antibiotic Resistance in *Staphylococcus aureus* Isolated from Diabetic Foot Wounds

showed only 33.8% (n=22) and trimethoprim/sulfamethoxazole 23% (n=15), for linezolid and daptomycin alone 1.5% (n=1) showed resistance. Table 2 shows the resistance patterns to the antibiotics tested for *S. aureus* and Graph No. 1 shows the patterns of resistance and sensitivity to the antibiotics tested. Where a high resistance to beta-lactams is seen, typical of resistance to methicillin in some strains and in others a production of beta-lactamases. On the other hand, it is important to highlight the high MLS-type resistance present, with the erythromycin marker. For quinolones and tetracycline there is also a high resistance of more than 50%.

4. DISCUSSION

Staphylococcus aureus is one of the most important causes community acquired pathogens. Antibiotic resistance is very common among strains of *S. aureus*. One of the most resistant forms of this bacterium is methicillin-resistant strains (15). Methicillin is used to treat bacterial infections caused by organisms of the genus *Staphylococcus*. It is active against certain types of staphylococci, which are resistant to penicillin, but

ultimately show resistance to methicillin (16). The high prevalence of strains of *S. aureus* resistant to methicillin in the community is increasing, as shown in our study, where the population evaluated is small and yet shows 41 strains equivalent to 63% as resistant to methicillin.

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection was associated with patients in hospitals and skilled nursing facilities. In recent years, reports of community-associated MRSA infections (CA-MRSA) have been increasing. Just 20 years ago in the United States, skin infections caused by methicillin-resistant *S. aureus* were observed to increase from 29% in 2001 to 64% in 2004 (17).

In a study carried out in 2014 by Lavery and collaborators in the identification of bacteria in diabetic foot, it was shown the prevalence of *Staphylococcus aureus* was 42.1%, and 70% of these isolates were methicillin resistant (18).

In a study conducted by Lin Shin and collaborators in 2020 in Miaoli, methicillin-resistant *Staphylococcus* was found in 24.1% of the sample studied, but not a higher percentage of methicillin-sensitive *Staphylococcus*. In their study they realized that the consumption of oral hypoglycemic



agents was a protective factor against *Staphylococcus* colonization in the nasal passages, but it is not described whether the same occurred in diabetic foot lesions (9). However, in our study, glycemic control by both oral hypoglycemic agents and insulin does not show a correlation that indicates protection against methicillin-resistant *Staphylococcus*, which is sensitive to methicillin.

In a further study carried out by 250 samples, 48 strains of *S. aureus* were isolated. Of which 22 presented resistance to methicillin with 45.83%, a percentage similar to that obtained in our study and which suggests the specific prevalence of resistance to methicillin in patients with diabetic foot (19). An important difference is that 100% of the isolates of both coagulase-positive and negative *Staphylococcus* showed 100% sensitivity to linezolid, a second-line drug when vancomycin also loses effectiveness. In our study, although it is a very low percentage, 1.5% already exists. methicillin-resistant strains with resistance also to linezolid.

In a study in Mexico in 2015 conducted by Estrella and collaborators, in the search for MRSA and its prevalence, in a sample of 100 patients diagnosed with diabetes mellitus, they found a 42% prevalence of *S. aureus* and of this the 34% showed resistance to methicillin (20). Mario Sanchez in 2017 demonstrated the prevalence of MRSA in patients with diabetic foot infection with a total *S. aureus* isolate of 67 strains, of which 55% showed resistance to methicillin (21).

Another study conducted in Latin America by Gabriela Carro in 2020 showed a prevalence of *S. aureus* of 19% of the total isolates, of which 53.8% showed resistance to methicillin, (22) results very similar to those we obtained in our study. The difference is that the methicillin resistance that we present is only from one region of the State of Mexico in Mexico.

On the other hand we could observe a marked MLS (macrolides, lincosamides and streptogramins) type resistance. Three mechanisms are mainly responsible for acquiring resistance to MLS antibiotics in staphylococci: (1) target site modifications by methylation or mutation; (2) active efflux of antibiotics; or (3) inactivation of antibiotics. The first mechanism includes target site modifications by a methylase encoded by one or more of the *erm* genes, methylating 23S rRNA and thereby altering binding sites for MLS antibiotics (23). In *S. aureus* is due to the action of efflux pumps, encoded by the *mrsA* and *mrsB* genes responsible for pumping macrolide and streptogramin B antibiotics out of the bacteria (MSB resistance phenotype) (24), MLSB phenotype can be expressed into forms of constitutive (cMLSB) or inducible (iMLSB) (25).

In a study conducted by Ortiz and collaborators in 2020 in a hospital in Mexico, they found 100% MLS-type resistance in *S. aureus* isolates (26).

In our previous study, strains of *S. aureus* with an MLS-type resistance of 44% and high resistance to fluoroquinolones were identified, this in a tertiary hospital with hospital conversion during the covid 19 pandemic, in 2020. The isolated strains have the classification of MDR and XDR according to the resistance patterns shown (27).

In the statistical analysis the results showed that there is no significant correlation between oxacillin resistance and glycemic control ($Rho = -0.043$, $p = 0.736$), erythromycin resistance ($Rho = 0.102$, $p = 0.421$), HBP ($Rho = -0.096$, $p = 0.445$) nor gender ($Rho = 0.171$, $p = 0.172$).

These findings suggest that oxacillin resistance is not influenced by glycemic control, erythromycin resistance, HTN or gender in the sample studied. The lack of significant correlation could be due to the multifactorial nature of antibiotic resistance, indicating the need to consider other clinical and microbiological factors in future studies.



Furthermore, expanding the sample and including additional variables could provide a deeper understanding of the mechanisms underlying oxacillin resistance.

5. CONCLUSION

Diabetes mellitus, especially in low- and middle-income countries, is positioned as a growing threat to global public health. Its impact on health systems is aggravated by the associated complications, among which diabetic foot stands out. This study reveals worrying data: the prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in diabetic foot wounds reaches an alarming 63% in the population studied.

This scenario highlights the urgent need to implement effective measures for infection control and the adequate administration of antibiotics in diabetic patients, taking into account that first and second line medications are compromised in a high percentage. The statistical analysis of the study adds complexity to the picture: resistance to oxacillin does not depend solely on glycemic control, high blood pressure, the number of reinfections or gender. This is a multifactorial phenomenon that requires a broader approach, considering both clinical and microbiological factors.

The high resistance observed to multiple classes of antibiotics, including MLS-type resistance and fluoroquinolones, raises alarm bells. It is imperative to develop more robust strategies for the management of infections in patients with diabetes mellitus.

Our study has some limitations, such as the sample size, the lack of molecular studies to detect specific genes present in the isolated strains, among others. However, it shows a clear panorama that gives rise to more in-depth studies.

Financing

This work did not receive funding support.

Conflict of interests

The author declare no conflict of interest.

Acknowledgment

Pasteur Laboratorios for carrying out the laboratory tests.

Code of ethics

The present research work was accepted and approved by the ethics committee of Pasteur Laboratories. On the other hand, the cultures are obtained from a routine sample, therefore, informed concentration is not necessary.

6. REFERENCES

1. Kumar A., et al., Prediabetes, undiagnosed diabetes, and diabetes among Mexican adults: findings from the Mexican Health and Aging Study., *Annals of Epidemiology.*, 2016 26, 163e170 <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2015.12.006>
2. Banerjee A., et al., Role of Serum Adiponectin and Vitamin D in Prediabetes and Diabetes Mellitus., *Can J Diabetes.*, 2017, 41(3), 259-265. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2016.10.006>
3. Punthakee Z., et al., Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome., *Can J Diabetes.*, 2018, 42 S10-S15 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.003>
4. Chou K., Molecular Therapeutic Target for Type-2 Diabetes., *J. Proteome Res.* 2004, 3, 1284-1288 doi: 10.1021/pr049849v
5. Mishra S., et al., Diabetic foot., *BMJ.* 2017, 359, j5064 Doi:10.1136/bmj.j5064
6. Zhang P., et al., Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis., *Ann. Med.*, 2017, 47(2), 106-116 doi: 10.1080/07853890.2016.1231932
7. Noor S., et al., Understanding Diabetic Foot Infection and its Management., *Diabetes Metab. Syndr.*, 2017, 11(2), 149-156 <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.06.023>
8. Saltoglu S., Ergonul O., Tulek N., et al., Influence of multidrug resistant organisms on the outcome of diabetic foot infection., *Int J Infect Dis.*, 2018,70, 10-14 doi: 10.1016/j.ijid.2018.02.013.



9. Lin S., et al., Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infection among patients with diabetic foot ulcer., *J Microbiol Immunol Infect.*, 2020, 53(2), 292-299 <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2018.03.005>
10. Viswanathan V., et al., Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Diabetic Foot Infection in India: A Growing Menace., *Int. J. Low. Extrem. Wounds.*, 2019, 18(3) <https://doi.org/10.1177/1534734619853668>
11. Reina-Bueno M., et al., Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Diabetic Foot Crossed Infection: A Case Report., *Pathogens.*, 2020, 9, 549 doi:10.3390/pathogens9070549
12. Reveles K., et al., Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Diabetic Foot Infections in a Large Academic Hospital: Implications for Antimicrobial Stewardship., *PLoS ONE*, 2016, 11(8), e0161658. doi:10.1371/journal.pone.0161658
13. Mergenhagen K., et al., Utility of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Nares Screening for Patients with a Diabetic Foot Infection., *Antimicrob Agents Chemother.*, 2020, 64(4), e02213-19 doi: 10.1128/AAC.02213-19
14. Stacey H., et al., The prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among diabetic patients: a meta-analysis., *Acta Diabetol.*, 2019, 56, 907-921 <https://doi.org/10.1007/s00592-019-01301-0>
15. Fanaei V., Validi M., Zamanzad B., Karimi A., Isolation and identification of specific bacteriophages against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, extended-spectrum beta-lactamases-producing *Escherichia coli*, extended-spectrum beta-lactamases producing *Klebsiella pneumoniae*, and multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in vitro. *FEMS Microbiology Letters*, 2021, 368 (19), fnab139 <https://doi.org/10.1093/femsle/fnab139>
16. Al-Hussaniy H., Kadhim Z., Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and New Delhi Metallo beta-lactamases- types of antibiotic resistance, methods of prevention. *Med. Pharm. J.*, 2022, 1(1), 14-24. *Med. Pharm. J* DOI: 10.55940/medphar20223Med. Pharm. J. DOI: 10.55940/medphar20223Dates
17. Moran GJ, Amii RN, Abrahamian FM, Talan DA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in community-acquired skin infections. *Emerg Infect Dis.* 2005, 11(6), 928-30 doi: 10.3201/eid1106.040641.
18. Lavery L., Fontaine J., Bhavan K, Kim P., Williams J., Hunt N., Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in diabetic foot infections. *Diabetic Foot & Ankle*, 2014, 5(1) <https://doi.org/10.3402/dfa.v5.23575>
19. Abalkhail A., Elbehiry A., Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Diabetic Foot Infections: Protein Profiling, Virulence Determinants, and Antimicrobial Resistance. *Applied Sciences.* 2022, 12(21), 10803. <https://doi.org/10.3390/app122110803>
20. Cervantes-García E., García-González R., Reséndiz-Albor A., Salazar-Schettino P., Infections of diabetic foot ulcers with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Low Extrem Wounds.* 2015, 14(1), 44-9 doi: 10.1177/1534734614564053
21. Sánchez-Sánchez M., Cruz-Pulido W., Bladinieres-Cámara E., Alcalá-Durán R., Rivera-Sánchez G., Bocanegra-García V., Bacterial Prevalence and Antibiotic Resistance in Clinical Isolates of Diabetic Foot Ulcers in the Northeast of Tamaulipas, Mexico. *Int J Low Extrem Wounds.* 2017, 16(2), 129-134 doi:10.1177/1534734617705254.
22. Carro G, Saurral R, Salvador Sagüez F, Witman EL. Diabetic Foot Infections: Bacterial Isolates From the Centers and Hospitals of Latin American Countries. *Int J Low Extrem Wounds.* 2022, 21(4), 562-573 doi:10.1177/1534734620976305
23. Li L., Feng W., Zhang Z. et al. Macrolide-lincosamide-streptogramin resistance phenotypes and genotypes of coagulase-positive *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococcal isolates from bovine mastitis. *BMC Vet Res.* 2015, 11, 168 <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0492-8>
24. Pardo L., Machado V., Cuello D., Aguerrebere P., Seija V., et al., Macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance phenotypes and their associated genotypes in *Staphylococcus aureus* isolates from a tertiary level public hospital of Uruguay. *Rev Argent Microbiol.*,



- 2020, 52(3), 202-210
<https://doi.org/10.1016/j.ram.2019.10.004>
25. Khashei R., Malekzadegan Y., Sedigh Ebrahim-Saraie, H. et al. Phenotypic and genotypic characterization of macrolide, lincosamide and streptogramin B resistance among clinical isolates of staphylococci in southwest of Iran. BMC Res Notes . 2018, 11, 711 <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3817-4>
26. Ortíz-Gil M., Velazquez-Meza M., Echániz-Aviles G., Mora-Domínguez J., Carnalla-Barajas M., Mendiola Del Moral E., Tracking methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in a hospital in Southern Mexico. Salud Publ Mex., 2022, 62, 186-191.
27. Villegas J., Gutiérrez J., Quirino S., Calzonín P., et al., (2022). Antibiotic resistance patterns in infections associated with health care in a Third Level Center with hospital reconversion in the COVID-19 pandemic. An. R. Acad. Nac. Farm., 2022, 88(2), 123-130.

Si desea citar nuestro artículo:
Identification of *Staphylococcus aureus* and prevalence of *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin and other patterns of resistance to antibiotics in clinical isolates of diabetic foot
Edder Guadalupe Segura Ramon,
Gabriel Martinez Gonzalez y Jorge Almeida
An Real Acad Farm (Internet).
An. Real Acad. Farm. Vol. 90. n° 4 (2024) · pp. 465-498
DOI:<http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2024.90.04.05>



ARTÍCULO DE REVISIÓN

La innovación en la futura Legislación Farmacéutica de la Unión Europea**Innovation in the future Pharmaceutical Legislation of the European Union**

Alfonso Noguera Peña

Doctor en Historia de la Farmacia y Legislación Farmacéutica. Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Farmacia. Pl. de Ramón y Cajal, s/n, 28040 Madrid. 690114812.

e-mail: alfnogue@ucm.es

Recibido el de 16 diciembre de 2024; aceptado el 10 de enero de 2025

Disponible en internet el 31 de enero de 2025

PALABRAS CLAVEMedicamentos
Farmacia
Marco Regulatorio
Medicamentos
huérfanos
Medicamentos para
uso pediátrico**RESUMEN**

La Comisión Europea, en el marco de la ejecución de la Estrategia Farmacéutica para Europa, recientemente ha publicado un paquete normativo que vendrá a sustituir la actual regulación de los medicamentos de uso humano en la Unión Europea y que pretende proveer una respuesta global a los retos actuales a los que se enfrenta el sector farmacéutico.

Debido al relevante papel que juega la innovación en el futuro marco regulatorio, nuestro trabajo profundiza en las principales medidas que inciden en el fomento de la inversión y desarrollo y, en particular: (i) el período de protección regulatorio, (ii) el abordaje de las necesidades médicas no cubiertas, (iii) AC, (iv) medidas posautorización; (v) apoyo regulatorio previo a la AC; (vi) medicamentos huérfanos; (vii) medicamentos para uso pediátrico; (viii) espacio controlado de pruebas; y (ix) fabricación.

KEYWORDSMedicines
Pharmacy
Regulatory
framework
Orphan medicinal
products
Paediatric
medicinal products**ABSTRACT**

The European Commission, within the framework of the implementation of the Pharmaceutical Strategy for Europe, has recently published a regulatory package that will replace the current regulation of medicines for human use in the European Union and that aims to provide a global response to current challenges that the pharmaceutical sector faces.

Due to the relevant role that innovation plays in the future regulatory framework, our work delves into the main measures that affect the promotion of research and development and, in particular: (i) regulatory data protection periods, (ii) the approach of unmet medical needs, (iii) application requirements for marketing authorisations, (iv) post-authorization measures; (v) pre-authorization regulatory support; (vi) orphan medicinal products; (vii) paediatric medicinal products; (viii) regulatory sandbox; and (ix) manufacturing.



1. INTRODUCCIÓN

La regulación del sector farmacéutico en la UE ha sido muy extensa, especialmente en lo que se refiere al marco regulatorio de la otorgación de AC de medicamentos de uso humano (tabla 1). Uno de los hitos más relevantes en la regulación comunitaria del sector farmacéutico fue la promulgación de la Directiva 65/65/CEE (1). Los siguientes avances acontecidos en el siglo XX respecto a la producción normativa y sistematización de esta por parte del legislador de la UE han sido objeto de pormenorizado estudio por ALBA ROMERO (2,3).

Hay que tener en cuenta que en las últimas décadas se han promulgado las dos principales normas jurídicas reguladoras de la AC de los medicamentos de uso humano en el territorio regulatorio de la UE, a saber, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) N.º 726/2004(4). Sin embargo, en los próximos años tales normas jurídicas serán sustituidas con motivo del desarrollo legislativo previsto en la Estrategia Farmacéutica para Europa, adoptada por la CE adoptó el 25/11/2020(5,6). La citada propuesta persigue la generación de un entorno farmacéutico con visión de futuro y centrado

Tabla 1. Cronología de principales normas jurídicas reguladoras de la AC de medicamentos de uso humano en la UE (1965-2023).

Año	Disposición normativa
1965	Directiva 65/65/CEE del Consejo, de 26 de enero de 1965, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas.
1975	Directiva del Consejo 75/318/CEE, de 20 de mayo de 1975, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados Miembros sobre normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de pruebas de especialidades farmacéuticas.
	Directiva del Consejo 75/319/CEE, de 20 de mayo de 1975, relativa a la aproximación de las disposiciones legales reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas
1987	Directiva 87/19/CEE del Consejo, de 22 de diciembre, por la que se modifica la Directiva 78/25/CEE del Consejo, de 12 de diciembre de 1977, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados Miembros sobre normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de pruebas de las especialidades farmacéuticas
	Directiva 87/21/CEE del Consejo, de 22 de diciembre, por la que se modifica la Directiva 65/65/CEE relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas.
1989	Directiva 87/22/CEE del Consejo, de 22 de diciembre, por la que se aproximan las medidas nacionales relativas a la comercialización de medicamentos de alta tecnología, en particular los obtenidos por biotecnología.
	Directiva 89/341/CEE del Consejo, de 3 mayo, por la que se modifican las Directivas 65/65/CEE, 75/318/CEE y 75/319/CEE relativas a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas.
1992	Directiva 92/27/ CEE del Consejo, de 31 de marzo, relativa al etiquetado y al prospecto de los medicamentos de uso humano.

	Directiva 93/39/CEE del Consejo, de 14 de junio, por la que se modifican las Directivas 65/65/CEE, 75/318/CEE y 75/319/CEE sobre medicamentos.
1993	Directiva 93/41/CEE del Consejo, de 14 de junio, por la que se deroga la Directiva 87/22/CEE del Consejo, por la que se aproximan las medidas nacionales relativas a la comercialización de medicamentos de alta tecnología, en particular los obtenidos por biotecnología.
	Reglamento (CEE) N.º 2309/1993, del Consejo de 22 de julio, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos.
	Reglamento (CE) N.º 541/1995 de la Comisión, de 10 de marzo, relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización concedidas por la autoridad competente de un Estado miembro.
1995	Reglamento (CE) N.º 542/1195 de la Comisión, de 10 de marzo, relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización pertenecientes al ámbito de aplicación del R. (CEE) n.º 2309/1993 del Consejo.
	Reglamento (CE) N.º 1662/1995 de la Comisión, de 7 de julio, por el que se establecen determinadas disposiciones de aplicación de los procedimientos de decisión comunitarios para la autorización de la comercialización de medicamentos de uso humano o veterinario.
2000	Reglamento (CE) N.º 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre, sobre medicamentos huérfanos.
2000	Reglamento (CE) N.º 847/2000 de la Comisión, de 27 de abril, por el que se establecen las disposiciones de aplicación de los criterios de declaración de los medicamentos huérfanos y la definición de los conceptos de «medicamento similar» y «superioridad clínica».
2001	Directiva 2001/83/CE del Parlamento y del Consejo, de 6 de noviembre, que establece un código comunitario para los medicamentos de uso humano.
2004	Reglamento (CE) N.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos.
2006	Reglamento (CE) N.º 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre, sobre medicamentos para uso pediátrico y por el que se modifican el Reglamento (CEE) N.º 1768/1992, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83 y el Reglamento 726/2004.
	Reglamento (CE) N.º 507/2006 de la Comisión, de 29 de marzo de 2006, sobre la autorización condicional de comercialización de los medicamentos de uso humano que entran en el ámbito de aplicación del Reglamento (CE) N.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo.



2007 Reglamento (CE) N.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre, sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83 y el Reglamento 726/2004.

2014 Reglamento (UE) N.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la D. 2001/20/CE.

2020 Reglamento (UE) N.º 2020/1043 del Parlamento Europeo y del Consejo de 15 de julio de 2020 relativo a la realización de ensayos clínicos y al suministro de medicamentos para uso humano que contengan organismos modificados genéticamente o estén compuestos por estos organismos, destinados a tratar o prevenir la enfermedad coronavírica (COVID-19).

en los pacientes en el que la industria farmacéutica de la UE pudiese innovar, progresar y mantener su liderazgo mundial.

Con objeto de proporcionar respuesta global a los retos actuales a los que se enfrenta el sector, se había previsto la propuesta de revisión de la legislación farmacéutica que aborda todo el ciclo de vida de los medicamentos. Los objetivos que se persiguen en el marco de la referida Estrategia son los siguientes(7): (i) respaldar la innovación, impulsar la competitividad y atractivo de la industria farmacéutica; (ii) facilitar la accesibilidad y asequibilidad de los medicamentos -para ello, se reducirá la carga administrativa, se acelerarán los procedimientos y se reducirán los plazos de AC de los medicamentos-; (iii) optimizar la eficiencia regulatoria -es decir, la regulación gozará de mayor agilidad y flexibilidad-; (iv) mejorar la disponibilidad de los medicamentos de uso humano en los EM -para ello, se optimizará la seguridad en las cadenas legales de suministro-; (v) reforzar la calidad y la sostenibilidad ambiental; y, (vi) combatir la resistencia a los agentes antimicrobianos.

Con respecto al primer objetivo de la futura legislación farmacéutica, esto es, brindar apoyo a la innovación a los operadores del sector, conviene destacar algunos problemas actuales a los que el nuevo marco regulatorio debe hacer frente, y que han sido reflejados tanto en la literatura como en los análisis *ex post* de la normativa promulgada por las instituciones de la UE. Estos retos son los

siguientes: (i) el creciente coste en materia de I+D de nuevos fármacos(8); (ii) el relevante gasto farmacéutico por los sistemas nacionales de salud(9,10); (iii) las barreras en la financiación de determinados medicamentos -esto es, la asequibilidad se ve comprometida, especialmente en el caso de los medicamentos huérfanos, debido a su elevado precio-(11,12); (iv) los retrasos en el acceso a las terapias innovadoras por parte de los pacientes (13); (v) el insuficiente fomento de la innovación(9), especialmente en las áreas de necesidades médicas insatisfechas, como es el caso de los antimicrobianos(14); (vi) la necesidad del fortalecimiento de la salud pública tras la pandemia de la COVID-19(15) -en concreto, se ha evidenciado la necesidad de disponer de procedimientos simplificados y ágiles para conceder AC de medicamentos de uso humano que, estando en las últimas etapas de desarrollo, permitan abordar una emergencia de salud pública-; y (vii) el establecimiento de un marco normativo que contemple adecuadamente la innovación, que aborde convenientemente las terapias vanguardistas, disruptivas y emergentes (16-21), y que suprima las cargas burocráticas innecesarias.

En consecuencia, en fecha 26/04/2023 tuvo lugar la publicación del paquete farmacéutico, constituido tres propuestas normativas (tabla 2), si bien es cierto que este hito se ejecutó con un ligero retraso con respecto al cronograma propuesto habida cuenta de la evidente envergadura de las medidas propuestas.

Tabla 2. Propuestas de disposiciones normativas contenidas en el nuevo paquete farmacéutico (2023).

Directiva del Parlamento Europeo y del Consejo sobre el Código comunitario relativo a los medicamentos de uso humano y por el que se deroga la Directiva 2001/83/CE y la Directiva 2009/35/CE.

Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo sobre por el que se establecen los procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y por el que se regula la EMA, por el que se modifican el Reglamento (CE) N.º 1934/2007 y el Reglamento (UE) N.º 536/2014 y se deroga el Reglamento (CE) N.º 726/2004, el Reglamento (CE) N.º 141/2000 y el Reglamento (CE) N.º 1901/2006.

Reglamento (UE) N.º 2020/1043 del Parlamento Europeo y del Consejo de 15 de julio de 2020 relativo a la realización de ensayos clínicos y al suministro de medicamentos para uso humano que contengan organismos modificados genéticamente o estén compuestos por estos organismos, destinados a tratar o prevenir la enfermedad coronavírica (COVID-19).

Recomendación del Consejo sobre la intensificación de las medidas de la UE para luchar contra la resistencia a los antimicrobianos de acuerdo con el concepto «Una sola salud». Tabla 2. Propuestas de disposiciones normativas contenidas en el nuevo paquete farmacéutico (2023).

Directiva del Parlamento Europeo y del Consejo sobre el Código comunitario relativo a los medicamentos de uso humano y por el que se deroga la Directiva 2001/83/CE y la Directiva 2009/35/CE.

Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo sobre por el que se establecen los procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y por el que se regula la EMA, por el que se modifican el Reglamento (CE) N.º 1934/2007 y el Reglamento (UE) N.º 536/2014 y se deroga el Reglamento (CE) N.º 726/2004, el Reglamento (CE) N.º 141/2000 y el Reglamento (CE) N.º 1901/2006.

Reglamento (UE) N.º 2020/1043 del Parlamento Europeo y del Consejo de 15 de julio de 2020 relativo a la realización de ensayos clínicos y al suministro de medicamentos para uso humano que contengan organismos modificados genéticamente o estén compuestos por estos organismos, destinados a tratar o prevenir la enfermedad coronavírica (COVID-19).

Recomendación del Consejo sobre la intensificación de las medidas de la UE para

luchar contra la resistencia a los antimicrobianos de acuerdo con el concepto «Una sola salud». Tabla 2. Propuestas de disposiciones normativas contenidas en el nuevo paquete farmacéutico (2023).

El presente trabajo tiene por objeto analizar la situación regulatoria de la innovación farmacéutica en el futuro *corpus* normativo de la UE (figura 1). En particular, se analizan las novedades más relevantes de las dos disposiciones de *hard law* previstas en el nuevo paquete farmacéutico.

2. PERÍODO DE PROTECCIÓN REGULATORIA

El acceso de los pacientes a los medicamentos en los EM se ha logrado de forma limitada en los últimos años, sin llegar a constituirse claramente un mercado interior único de los medicamentos en la UE. Se ha constatado que los pacientes tienen un acceso desigual a los medicamentos en toda la UE, toda vez que en los Estados miembros más pobres los medicamentos innovadores se comercializan del orden de varios años tras su introducción en el mercado de los EM más ricos (22).



Se regulan los plazos de protección de los datos regulatorios obrantes en el expediente de registro para los medicamentos de uso humano autorizados por cualquier procedimiento regulatorio y el período de exclusividad comercial.

La PD establece un sistema equilibrado de incentivos modulados o variables para los laboratorios farmacéuticos que recompense a los operadores que cumplen importantes objetivos de salud pública. La CE confía en que este sistema «generará ingresos para las empresas que desarrollen con éxito estos

medicamentos revolucionarios, sin contribuciones financieras directas de los Estados miembros»(23).

2.1. Protección de datos regulatorios. Exclusividad comercial (art. 80 de la PD)

Los laboratorios farmacéuticos que comercialicen medicamentos de referencia tendrán un período mínimo de protección regulatoria de ocho años, conforme al siguiente esquema: (i) seis años de protección de datos, que se aplicará en todos los EM, con independencia de que el medicamento no esté autorizado o se haya suspendido o revocado su AC, y (ii) dos años de exclusividad comercial. Las empresas podrán beneficiarse de periodos adicionales de protección, aumentando el periodo hasta un máximo de doce años para los medicamentos innovadores (en la actualidad es de once años). De esta manera, se recompensa tanto la innovación como el reposicionamiento de medicamentos de uso humano.

El período de protección de datos de seis años podría verse reducido voluntariamente por parte del laboratorio TAC. Se habilita la concesión a un tercero el empleo de sus datos con el fin de obtener una AC basada en el consentimiento.

Los períodos de protección de datos y de exclusividad comercial de los medicamentos de uso humano no se aplicarán en situaciones excepcionales. Así, si se concede una licencia obligatoria para hacer frente a una emergencia de salud pública, estos plazos se mantendrán suspendidos mientras se mantenga vigente la referida licencia obligatoria. La PR incorpora un procedimiento específico para obtener una AC temporal en casos de emergencia de salud pública.

Por tanto, los períodos de protección de datos y de exclusividad comercial deben suspenderse cuando se haya emitido una licencia obligatoria para hacer frente a una emergencia de salud pública. Dicha suspensión se limitará exclusivamente respecto a la

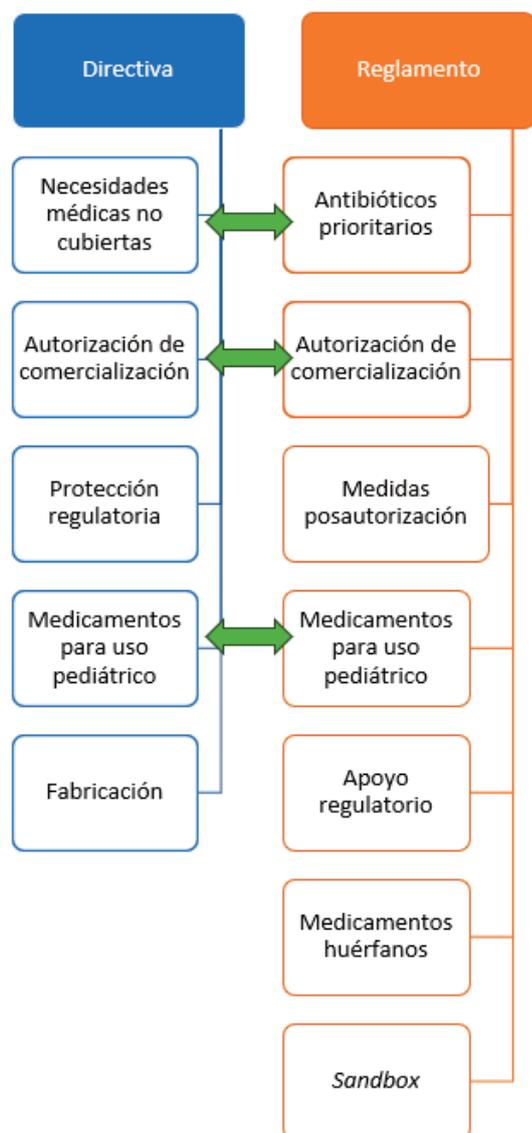


Figura 1. Principales ejes de la innovación farmacéutica en el nuevo paquete normativo de la UE.



licencia obligatoria otorgada y su beneficiario; y deberá cumplir con el objeto, el ámbito territorial, la duración y el objeto de la licencia obligatoria otorgada.

2.2. Plazos regulatorios de protección de datos (art. 81 de la PD)

El inicio de la protección de datos regulatoria se computará desde la fecha de concesión de la AC del medicamento, bien en el primer Estado miembro, o bien, en la UE.

Se establece la posibilidad de prorrogar el período de protección de datos de medicamentos de uso humano inicialmente establecido en seis años, hasta un total de diez años. Las prórrogas aplicables son las siguientes:

(1) De dos años -ampliable a tres años- si se inicia y se mantiene un suministro continuado y en cantidad suficiente para cubrir las necesidades de los pacientes en todos los EM en los dos años siguientes a la concesión de la AC.

Con el objetivo de que un mayor número de operadores materialicen su investigación en medicamentos autorizados, se establece un incentivo especial en los siguientes supuestos: (i) PYMEs; (ii) organizaciones sin fines de lucro; y (iii) entidades que, en el momento de la concesión de la AC, no hayan obtenido más de cinco AC.

(2) De seis meses si el medicamento responde a una necesidad médica no cubierta. Esta prórroga sólo podrá aplicarse a los medicamentos que han sido objeto de una AC condicional cuando hayan obtenido una AC en un plazo máximo de cuatro años tras la obtención de la AC condicional.

(3) De seis meses para medicamentos que contengan un nuevo principio activo, y para el que se hayan realizado ensayos clínicos comparativos. Se prevé un desarrollo reglamentario por parte de la EMA, organismo que establecerá las directrices científicas sobre los criterios para proponer un comparador pertinente para un ensayo clínico. La utilización de los datos obtenidos a través

de ensayos comparativos ayudará a las autoridades nacionales a evaluar mejor la rentabilidad de un nuevo medicamento, y también agilizará el acceso a nuevas terapias por parte de los pacientes.

(4) De un año si el medicamento de uso humano obtiene una indicación terapéutica adicional en los que se demuestra un beneficio clínico significativo en comparación con los tratamientos existentes. Dicha indicación terapéutica adicional podrá obtenerse durante la vigencia del período de protección de datos de dicho medicamento, no siendo necesario incorporar esa indicación en el momento de la solicitud de AC. Esta prórroga de un año sólo podrá concederse una única vez, no pudiendo acumularse al incorporar nuevas indicaciones terapéuticas para un medicamento concreto.

2.3. Prórroga del plazo de protección de datos de los medicamentos suministrados en los Estados miembros (art. 82 de la PD)

Para la aplicación de la prórroga del plazo de protección de datos de los medicamentos suministrados en los EM, el TAC deberá solicitar una modificación de la AC correspondiente en unos plazos determinados. Tales solicitudes se presentarán a los EM pertinentes.

Los EM tienen la posibilidad de renunciar a la condición de comercialización del medicamento en el territorio de su competencia a efectos de la prórroga de la protección de datos.

La renuncia a la prórroga explicada se podrá realizar a través de una declaración de no objeción para prolongar el período de protección de datos.

2.4. Protección de datos para reposicionamiento de medicamentos (art. 84 de la PD)

El reposicionamiento de los medicamentos existentes se verá incentivado con una única ampliación del plazo de protección de datos en cuatro años. Para ello, se exige: (i) la



ejecución de estudios clínicos o preclínicos o no clínicos en relación con una indicación terapéutica, en la que se demuestre un beneficio clínico significativo; y (ii) que el medicamento haya obtenido una AC a través de un expediente abreviado y que no se haya beneficiado previamente de protección de datos, o bien, hayan transcurrido veinticinco años desde la concesión de la AC del medicamento.

2.5. Exención a la protección de los derechos de propiedad intelectual (art. 85 de la PD)

Se ha evidenciado la aplicación heterogénea de la cláusula Bolar(24-26) en la UE, y la necesidad de facilitar la introducción de medicamentos genéricos y de medicamentos biosimilares, asegurando la disponibilidad de estos el primer día tras la expiración de la patente del medicamento de referencia. Por ello, se ampliará la regulación previa en torno a la exención a la protección de los derechos de propiedad intelectual.

Se asegurará así la aplicación armonizada de la disposición Bolar en todos los EM. Se ampliará su alcance, de modo que será aplicable a: (i) los medicamentos híbridos, biohíbridos y a las variaciones posteriores; (ii) la evaluación de las tecnologías sanitarias; (iii) la fijación de precios y decisiones de reembolso.

3. NECESIDADES MÉDICAS NO CUBIERTAS

Pese a la evolución frenética de la ciencia y de la tecnología, actualmente hay enfermedades que carecen de tratamiento o estos son subóptimos(27-29), pues la I+D ejecutada por parte de la industria farmacéutica no siempre se centra en las necesidades médicas no cubiertas, quedando el mercado desabastecido en determinadas áreas terapéuticas, entre las que pueden citarse las enfermedades infecciosas, toda vez que la AC de medicamentos antimicrobianos redundaría en un interés de la salud pública.

Como hemos anticipado, el desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos no constituye una línea de investigación prioritaria para la industria farmacéutica. Dada la rápida aparición de resistencias a los antibióticos disponibles(30), se prevé que en el futuro el arsenal terapéutico sea muy reducido o inexistente para el tratamiento de las enfermedades infecciosas producidas por patógenos multirresistentes. Se ha considerado oportuno la creación de un sistema de incentivos en forma de vales o cupones para fomentar el desarrollo de nuevos antimicrobianos de carácter prioritario.

3.1. Medicamentos que abordan una necesidad médica no cubierta (art. 83 de la PD)

Los criterios que definen los medicamentos que responden a una necesidad médica no cubierta son: (i) que una de sus indicaciones terapéuticas se relaciona con una enfermedad gravemente debilitante o potencialmente mortal; (ii) que no exista ningún medicamento autorizado en la UE para tratar dicha enfermedad, o bien, en el caso de que existan, la enfermedad se asocia a una alta mortalidad o morbilidad se prevé que los diversos elementos de esas definiciones, basadas en criterios de necesidades médicas no cubiertas se especifiquen con mayor grado de detalle por la CE, teniendo en cuenta los informes publicados por la EMA; y (iii) que el empleo del medicamento traiga consigo una reducción significativa de la mortalidad o morbilidad en la población diana.

3.2. Incentivos para el desarrollo de antibióticos prioritarios

3.2.a. Otorgación del derecho de un cupón de exclusividad de datos transferibles (art. 40 de la PR)

Se considera antimicrobiano prioritario a aquel antimicrobiano cuyos datos preclínicos o no clínicos y clínicos demuestran un beneficio clínico significativo respecto a la resistencia a

los antimicrobianos existentes. Tal medicamento deberá cumplir con, al menos, una de las siguientes características: (i) se agrupa en una nueva familia terapéutica; (ii) tiene un mecanismo de acción diferente con respecto al resto de antimicrobianos previamente autorizados en la UE; (iii) contiene un principio activo no autorizado previamente en la UE y que está indicado para el tratamiento de un organismo multirresistente y una infección grave o potencialmente mortal.

De cara a la calificación de un antimicrobiano como prioritario, se tendrá en cuenta la Lista de patógenos prioritarios para la I+D de nuevos antibióticos publicada por la Organización Mundial de la Salud (tabla 3), así como las listas equivalentes establecidas en la UE.

La CE podrá conceder un cupón de exclusividad de datos transferibles a los

laboratorios desarrolladores de nuevos antimicrobianos. Este cupón beneficiará a su titular con el aumento de la protección de datos de un medicamento autorizado por un período de doce meses.

Se imponen dos obligaciones al solicitante para la otorgación del cupón: (i) demostrar la capacidad para suministrar el antimicrobiano prioritario en cantidad suficiente para cubrir las necesidades de los pacientes de la UE; e (ii) informar sobre el apoyo financiero público directo recibido para la I+D del antimicrobiano prioritario.

El TAC deberá informar del apoyo financiero directo recibido de cualquier fuente en todo el mundo en un plazo de treinta días tras la concesión de una AC. Esta información será de fácil acceso para el público en un portal web específico del laboratorio.

Tabla 3. Fragmento de la lista de patógenos prioritarios para la I+D de nuevos antibióticos de la Organización Mundial de la Salud(31).

Prioridad	Microorganismo/s
1 (Crítica)	<i>Acinetobacter baumannii</i> , resistente a los carbapenémicos.
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , resistente a los carbapenémicos.
	<i>Enterobacteriaceae</i> , resistentes a los carbapenémicos, productoras de betalactamasa de espectro extendido.
2 (Elevada)	<i>Enterococcus faecium</i> , resistente a la vancomicina.
	<i>Staphylococcus aureus</i> , resistente a la meticilina, con sensibilidad intermedia y resistencia a la vancomicina.
	<i>Helicobacter pylori</i> , resistente a la claritromicina.
	<i>Campylobacter spp.</i> , resistente a las fluoroquinolonas.
	<i>Salmonella</i> , resistente a las fluoroquinolonas.
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , resistente a la cefalosporina, resistente a las fluoroquinolonas.



3.2.b. Uso y la transferencia del cupón (art. 41 de la PR)

El empleo del cupón conllevará la ampliación del período de doce meses para el antimicrobiano prioritario, o bien, para cualquier otro medicamento autorizado a elección del titular del cupón.

El cupón podrá ser utilizado por el TAC del antibiótico prioritario, o bien, este podrá transferirlo a un tercero. En cualquier caso, para el empleo del cupón, el medicamento deberá haberse autorizado por el procedimiento centralizado de registro en los últimos cuatro años, a contar desde la solicitud de uso del cupón.

Los cupones podrán ser utilizados en una única ocasión, y en un plazo máximo de cinco años tras su concesión, siempre se mantenga vigente la AC del antimicrobiano prioritario.

Con relación a las transferencias de los cupones, estas sólo podrán realizarse en única ocasión, y deberán ser comunicadas por parte del TAC del antimicrobiano prioritario a la EMA en un plazo de treinta días. El valor de la transacción podrá ser monetario, o cualquier otro acordado entre las partes. El TAC deberá informar a la EMA del valor de la transacción realizada entre las partes; la EMA, facilitará al público esa información.

3.2.c. Validez del cupón (art. 42 de la PR)

La validez del cupón expirará cuando: (i) se haya usado, esto es, la CE haya conferido una ampliación del plazo de protección de datos por un año, tras la correspondiente solicitud; (ii) tras cinco años tras la fecha de su concesión; (iii) cuando no se haya satisfecho una solicitud de suministro, contratación o compra del antimicrobiano prioritario en la UE, de forma previa a la transferencia del cupón.

Se habilita a terceros el registro de un medicamento genérico o híbrido empleando como medicamento de referencia aquel que tiene el antimicrobiano prioritario cuando se retire la AC del antimicrobiano prioritario antes de que expiren los períodos de protección de datos y de exclusividad comercial.

3.2.d. Duración de la aplicación de los incentivos (art. 43 de la PR)

Se limita la duración de los cupones al acontecimiento del primero de los siguientes hitos: (i) quince años tras la entrada en vigor de la PR, o bien, (ii) la otorgación de diez cupones de exclusividad de datos transferibles.

4. AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

La Directiva seguirá regulando el procedimiento descentralizado, el procedimiento nacional y el procedimiento de reconocimiento mutuo. El Reglamento regularizaría el procedimiento centralizado.

En la PR se establecen tres nuevos tipos específicos de AC que tienen carácter temporal y están sometidas a unas reglas especiales: (i) AC concedida en circunstancias excepcionales; (ii) AC de carácter condicional; y, (iii) AC temporales de emergencia.

4.1. Procedimientos de registro tradicionales

4.1.a. Procedimientos descentralizado, de reconocimiento mutuo y nacional (arts. 5 a 28 de la PD)

Como principales novedades deben destacarse la digitalización en los expedientes de registro⁽³²⁾ -*Electronic Common Technical Document*-; y la reducción de los plazos para la otorgación de la AC.

Con relación a la segunda de estas medidas, se prevé la reducción del período total de los procedimientos descentralizado, de reconocimiento mutuo y nacional de AC de medicamentos de uso humano del orden de treinta días, concretamente de doscientos diez días -período en vigor-(33,34) a ciento ochenta días. Una vez el CHMP haya emitido un dictamen, la CE deberá emitir una decisión relativa a la AC nacional en un plazo de cuarenta y seis días (en lugar de sesenta y siete, como sucede actualmente). Así se reducirá la media actual del orden de cuatrocientos días que median entre la presentación y la resolución de la AC.

4.1.b. Procedimiento centralizado (arts. 3 a 29 de la PR)

Los medicamentos de uso humano que deben ser objeto de una autorización por el procedimiento centralizado de registro son los referidos en el anexo I. Del futuro anexo I se eliminan los medicamentos biotecnológicos obtenidos por los métodos del hibridoma y del anticuerpo monoclonal y, se incorporan los siguientes grupos de medicamentos: (i) medicamentos de uso humano con una sustancia activa no autorizada en la UE antes del 20 de mayo de 2004 -con algunas exclusiones-; (ii) medicamentos autorizados con una AC para uso pediátrico; y (ii) antimicrobianos prioritarios.

Los medicamentos de alta tecnología, los medicamentos para uso pediátrico y los medicamentos con nuevos principios activos se han incorporado en el referido listado para mantener un elevado nivel de evaluación científica de los nuevos medicamentos.

Se establece un procedimiento específico para la concesión de AC de medicamentos genéricos por el procedimiento centralizado.

4.1.c. Agencia Europea del Medicamento (arts. 135 a 170 de la PR)

La EMA continuará siendo el organismo encargado de coordinar los recursos científicos que los EM ponen a su disposición para la evaluación, control y farmacovigilancia de los medicamentos(35,36).

Se reestructura la EMA. Se suprime, o bien, se sustituye un buen número de comités científicos -comités de medicamentos huérfanos, pediátrico, de medicamentos de terapias avanzada y de medicamentos tradicionales a base de plantas- por grupos de trabajo. Tan solo se mantendrán los comités principales: CHMP y *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* o Comité Europeo de Farmacovigilancia (PRAC). De este modo, se proporciona mayor apoyo a los comités principales a través de grupos de trabajo y grupos de expertos, evitando las duplicidades y el uso no optimizado de la experiencia y de los recursos de la EMA.

4.2. Autorización concedida en circunstancias excepcionales (art. 18 de la PR)

Antes de abordar las particularidades del novedoso procedimiento regulador de la AC en circunstancias excepcionales, debe advertirse de la necesidad de diferenciar adecuadamente las actuales AC condicionales, actualmente reguladas en el Reglamento (CE) N.º 507/2006 (tabla 1), que tendrían una regulación adaptada en la regulación de la AC concedida en circunstancias excepcionales(37).

Estas AC se otorgarán en aquellos casos en los que el solicitante no puede proporcionar datos completos sobre la eficacia y seguridad del medicamento de uso humano en las condiciones normales de uso. En tales casos, la CE podrá conceder una AC sujeta a unas condiciones específicas, bajo el cumplimiento de tres requisitos concretos.

La validez de estas AC será de dos años desde la otorgación de la autorización para la nueva indicación terapéutica, y posteriormente, según la frecuencia determinada por la EMA.

4.3. Autorización de carácter condicional (art. 19 de la PR)

El marco regulatorio actual ha permitido la concesión de AC a terapias innovadoras y prometedoras, pero este debe ser objeto de reforma habida cuenta las desigualdades en el acceso a los medicamentos en los diferentes EM.

Los medicamentos prometedores que tienen el potencial de abordar significativamente las necesidades médicas insatisfechas deben beneficiarse de un respaldo científico mejorado y precoz. De esta manera, se facilitará un acceso temprano a las nuevas terapias.

Para responder a las expectativas legítimas de los pacientes, y tener en cuenta el progreso imparable de la ciencia y las terapias, se requieren procedimientos ágiles de evaluación de medicamentos con gran interés terapéutico



y, por tanto, es preciso regular unas AC condicionales, sometidas a unas condiciones particulares y revisables periódicamente.

Estas AC podrán ser concedidas, bien para una solicitud nueva, o bien, para ampliar la AC de una indicación terapéutica existente. Se requiere, en sendos casos: (i) una motivación suficiente, basada en el beneficio en una necesidad médica no cubierta; (ii) que se requieran datos clínicos adicionales; y (iii) que el beneficio de la disponibilidad inmediata en el mercado supere los riesgos derivados de la incertidumbre por la ausencia de datos clínicos.

Se habilitará la concesión de AC condicionales para medicamentos de uso humano en situaciones de emergencia cuando no se hayan facilitado datos preclínicos o farmacéuticos completos.

La AC condicional estará sometidas a unas obligaciones específicas, que deberán ejecutarse en los plazos habilitados para su cumplimiento. Tales obligaciones serán revisadas por la EMA periódicamente.

La validez de la AC condicional será de un año, renovable durante los tres primeros años tras la concesión de la AC condicional, y posteriormente, cada dos años.

4.4. Autorización temporal de emergencia (arts. 30-39 de la PR)

En cualquier situación de emergencia de salud pública es de gran interés que puedan desarrollarse y estar disponibles dentro de la UE medicamentos seguros y eficaces tan pronto como sea posible. En el caso de las vacunas destinadas a controlar la pandemia provocada en el marco de la COVID-19, las instituciones de la UE hicieron uso del procedimiento de *rolling review* con objeto de agilizar la AC de dichos medicamentos(38).

En casos de emergencia sanitaria, la CE podrá conceder una AC para medicamentos de uso humano destinados al tratamiento, la prevención o el diagnóstico de una enfermedad o afección grave o

potencialmente mortal que esté directamente relacionada con una emergencia de salud pública, sin necesidad de aportar un expediente completo.

4.3.a. Criterios de concesión (art. 31 de la PR)

Los criterios para la concesión de una AC temporal de emergencia son los siguientes: (i) que no exista otro método satisfactorio de tratamiento, prevención o diagnóstico autorizado o suficientemente disponible en la UE; o, si existiese, que la otorgación de la AC contribuya a abordar la emergencia de salud pública; (ii) sobre la evidencia científica disponible, la EMA concluye que el medicamento podría ser eficaz para tratar, prevenir o diagnosticar la enfermedad o afección directamente relacionada con la emergencia de salud pública, y que la relación beneficio/riesgo estimada sea favorable. En otras palabras, se debe valorar que el beneficio derivado de la disponibilidad inmediata en el medicamento supera el riesgo derivado de la incertidumbre de la ausencia de determinados datos clínicos.

4.3.b. Opinión científica. Decisión de la Comisión Europea (arts. 32 y 33 de la PR)

Se establece una regulación específica relativa a la opinión científica por parte del CHMP para la concesión de estas AC temporales de emergencia, la cual deberá emitirse sin demoras indebidas. Basándose en el dictamen del CHMP, la CE deberá adoptar una decisión sobre la AC, sin retrasos indebidos.

La CE podrá establecer las condiciones específicas con respecto a la AC temporal de emergencia y, en concreto, las condiciones de fabricación, uso, suministro, control de la seguridad y el cumplimiento de las Normas de Correcta Fabricación (NCF) y las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia (BPFV).

Podrán establecerse un plazo y unas condiciones específicas para: (i) exigir la finalización de los estudios en curso; o bien, (ii) la realización de estudios adicionales para

garantizar la eficacia y seguridad del medicamento, así como minimizar su impacto medio ambiental.

4.3.c. Validez (art. 34 de la PR)

La vigencia de la AC temporal de emergencia expirará cuando la CE ponga fin al reconocimiento de la emergencia de salud pública.

4.3.d. Modificación, suspensión y revocación (art. 35 de la PR)

Las condiciones de modificación, suspensión y revocación de la AC temporal de emergencia por parte de la CE s podrán ser acordadas en tres supuestos: (i) se dejan de cumplir los requisitos por los cuales se otorgó la AC; (ii) con motivo de la protección de la salud pública; (iii) el TAC no ha cumplido las obligaciones específicas, o bien, con las condiciones y obligaciones impuestas en la AC.

4.3.e. Concesión de AC o AC condicional tras la AC temporal de emergencia (art. 36 de la PR)

El TAC podrá presentar: una solicitud de AC de carácter: ordinario; condicional y temporal de emergencia.

4.3.f. Período de transición (art. 37 de la PR)

Tras la suspensión o revocación de una AC temporal de emergencia, los EM, en circunstancias excepcionales, podrán permitir un período de transición con el fin de que los pacientes continúen con los tratamientos con medicamentos de uso humano autorizados a través del procedimiento de emergencia que venían recibiendo.

4.3.g. Anulación de la AC concedida en virtud del art. 3.2 de la Propuesta de la Directiva (art. 39 de la PR)

Se habilita la retirada de las autorizaciones temporales de uso de medicamentos no autorizados con motivo de la defensa nuclear, biológica, química y radiológica (NBQr). Si la

CE concede AC temporales de emergencia, los EM deberán revocar las autorizaciones nacionales concedidas para medicamentos que contengan el mismo principio activo que los medicamentos que han recibido una AC temporal de emergencia por la CE.

5. MEDIDAS POST-AUTORIZACIÓN

5.1. Actualización de la AC relacionadas con el desarrollo científico y tecnológico (art. 45 de la PR)

En relación con la actualización de una AC debido al desarrollo científico y tecnológico, se establece una regulación muy similar con respecto al art. 90 de la PD. Se imponen unos requisitos determinados para los laboratorios TAC.

5.2. Dictamen científico sobre los datos presentados por entidades sin ánimo de lucro para el reposicionamiento de medicamentos (art. 48 de la PR)

Las entidades sin ánimo de lucro podrán presentar a la EMA o a las agencias nacionales de los EM las evidencias preclínicas o clínicas significativas para una nueva indicación terapéutica que tenga una utilidad probable en una necesidad médica no cubierta.

La EMA podrá realizar una evaluación de la relación beneficio/riesgo del medicamento en la nueva indicación terapéutica, basándose en la evidencia científica disponible.

El dictamen de la EMA respecto a la evaluación científica del medicamento de uso humano se pondrá a disposición del público y de las autoridades competentes de los EM. Si el dictamen de la EMA es favorable, el TAC deberá presentar una modificación de la AC para incorporar la nueva indicación terapéutica, relacionada con una necesidad médica no cubierta.



6. APOYO REGULADORIO PREVIO A LA AUTORIZACIÓN

6.1. Asesoramiento científico a empresas y entidades sin ánimo de lucro (art. 58 de la PR)

Las empresas podrán solicitar asesoramiento científico y regulatorio a la EMA para: (i) el desarrollo de medicamentos de gran interés para la salud pública o con elevado grado de innovación; (ii) el desarrollo de medicamentos que cubren una necesidad médica no cubierta; (iii) el reposicionamiento de medicamentos ya autorizados.

Se proporcionará un asesoramiento científico adaptado a las PYMEs. Estas entidades se beneficiarán de apoyo reglamentario, administrativo y procedimental, con una reducción, aplazamiento o exención de tasas.

La EMA podrá solicitar asesoramiento a expertos y a otros organismos de la UE en casos debidamente justificados.

6.2. Asesoramiento científico paralelo (art. 59 de la PR)

Las organizaciones sin ánimo de lucro recibirán apoyo administrativo, así como una reducción, aplazamiento o exención de tasas, y podrán recibir un asesoramiento científico paralelo.

6.3. Refuerzo del apoyo científico y regulatorio para los medicamentos prioritarios (art. 60 de la PR)

La EMA ofrecerá apoyo científico y regulatorio, así como mecanismos de evaluación simplificados para determinados medicamentos, en los que el solicitante de la AC evidencie que: (i) es probable que aborde una necesidad médica no cubierta; (ii) sea un medicamento huérfano y es probable que aborde una necesidad médica insatisfecha; y

(iii) se espera que sea de gran interés por su relevancia para la salud pública, por su elevado grado de innovación, o bien, por ser antimicrobianos prioritarios.

También ofrecerá apoyo científico y regulatorio a los laboratorios que desarrollen medicamentos para diagnosticar, prevenir o tratar una enfermedad resultante de amenazas sanitarias transfronterizas de carácter grave.

6.4. Recomendaciones científicas sobre el estado regulatorio (art. 61 de la PR)

La EMA podrá prestar asesoramiento científico a los laboratorios farmacéuticos o a las autoridades competentes de los EM para las solicitudes de AC que deben seguir obligatoriamente el procedimiento centralizado. En otras palabras, la EMA informará, en un plazo de sesenta días -prorrogable a noventa días- desde la recepción de la solicitud, si tales solicitudes entran dentro del ámbito de aplicación del anexo I de la PR por considerarse que el producto responde a la definición de medicamento de terapias avanzadas.

6.5. Decisiones sobre el *status* regulatorio (art. 62 de la PR)

La CE podrá decidir si el producto entra dentro del ámbito de aplicación del anexo I de la PR por iniciativa propia, o bien, por petición de los EM por su de desacuerdo motivado con la recomendación de la EMA.

7. MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

A los medicamentos huérfanos -o, como indica la profesora CABEZAS LÓPEZ, medicamentos sin interés comercial(39)- se les aplican unos requisitos específicos(11,40-42), diferentes al de los medicamentos para uso pediátrico(43-45).

7.1. Criterios para su designación (art. 63 de la PR)

Se mantienen los dos criterios de prevalencia y de ausencia de ningún método satisfactorio autorizado en la UE, destinado al diagnóstico, prevención o tratamiento de dicha afección o que, de existir, el medicamento aporte un beneficio considerable a quienes padecen dicha afección. La supresión del criterio basado en el rendimiento de la inversión puede justificarse en que, hasta la fecha, no habría sido aplicado.

7.2. Concesión de la designación (art. 64 de la PR)

La designación puede solicitarse en cualquier etapa del desarrollo del medicamento de uso humano, siempre que se presente antes de la AC.

La EMA resolverá, autorizando o denegando la designación de medicamento huérfano en un plazo de noventa días tras la recepción de la solicitud; tal decisión será puesta a disposición del público.

7.3. Transferencia de la designación (art. 65 de la PR)

Se habilita la transferencia de la designación huérfana del solicitante de tal designación a un tercero, previa autorización por parte de la EMA. La EMA resolverá, autorizando o denegando la transferencia de la designación de medicamento huérfano en un plazo de treinta días tras la recepción de la solicitud.

7.4. Validez de la designación (art. 66 de la PR)

Se establece un plazo de validez de las designaciones de medicamentos huérfanos por un período del orden de siete años, que podrá ser prorrogado cuando el promotor del

medicamento huérfano pueda aportar pruebas de que los estudios pertinentes que avalan el uso del medicamento designado como huérfano en las condiciones de uso son prometedoras con respecto a la presentación de una solicitud futura. Una vez obtenida una AC, la designación huérfana quedará anulada. El solicitante de la designación huérfana podrá solicitar su anulación en cualquier momento.

7.5. Registro de designaciones de medicamentos huérfanos (art. 67 de la PR)

El registro público de medicamentos designados como huérfanos será creado y gestionado por la EMA. Tal registro será de acceso público e incluirá, al menos, la información estipulada.

7.6. Colaboración en el desarrollo de medicamentos huérfanos (arts. 68 y 73 de la PR)

Se regula la asistencia de la EMA en la elaboración del protocolo y el apoyo a la investigación de medicamentos huérfanos. También la contribución financiera de la UE relacionada con los medicamentos huérfanos. Así, se establecen tasas reducidas en relación con los medicamentos huérfanos.

7.7. Autorización de comercialización de medicamentos huérfanos (art. 69 de la PR)

Para un mismo medicamento de uso humano podrán solicitarse AC independientes, en función de si las indicaciones terapéuticas solicitadas son de utilidad para el diagnóstico, prevención o tratamiento de una enfermedad rara, u otro tipo de enfermedades.

Para la concesión de una AC de un medicamento huérfano, el solicitante deberá demostrar que se ha concedido previamente la designación de medicamento huérfano por parte de la EMA.



7.8. Medicamentos huérfanos que abordan una gran necesidad médica no cubierta (art. 70 de la PR)

Se regulan las condiciones en las que se considera que los medicamentos huérfanos abordan una gran necesidad médica no cubierta: (i) no existe ningún medicamento autorizado en la UE para tratar dicha enfermedad, o bien, en el caso de que existan, el solicitante demuestra que el medicamento huérfano tiene un beneficio significativo y traerá un avance terapéutico excepcional; y (ii) el empleo del medicamento trae consigo una reducción significativa de la mortalidad o morbilidad en la población diana.

Una AC basada en datos bibliográficos no podrá avalar que el medicamento de uso humano responde a una necesidad médica no cubierta.

7.9. Exclusividad comercial (art. 71 de la PR)

Tras la concesión de una AC a un medicamento huérfano, deberá respetarse un período de exclusividad del mercado, durante el cual, los EM no podrán conceder una AC ni una prórroga de una AC existente para la misma indicación terapéutica para medicamentos similares a ese medicamento huérfano.

La AC podrá concederse para la misma indicación terapéutica a un medicamento similar si el TAC del medicamento huérfano original: (i) ha dado su consentimiento a un solicitante dado; (ii) no puede mantener abastecido el mercado de la UE; o bien, (iii) si el segundo solicitante puede establecer en la solicitud que el medicamento similar al previamente autorizado es más seguro, más efectivo o clínicamente superior.

Se propone una modulación en la exclusividad en el mercado, que oscilará entre nueve y trece años, en función del tipo de medicamento huérfano, toda vez que los medicamentos huérfanos que abordan una gran necesidad médica no cubierta supondrían

un avance terapéutico excepcional.

La duración estándar de la exclusividad comercial se contará desde la fecha en que se concedió la primera AC del medicamento huérfano en la UE. Tendrá una duración de nueve años con carácter general, y se reducirá a cinco años para los medicamentos cuya solicitud de AC esté basada en datos bibliográficos al considerar que la innovación generada por ese medicamento es menos significativa.

Todo laboratorio TAC de un medicamento huérfano podrá beneficiarse de períodos adicionales de exclusividad en el mercado si: (i) abordan una gran necesidad médica no cubierta: un año adicional; (ii) los medicamentos huérfanos autorizados reciben indicaciones terapéuticas autorizadas: dos años adicionales o cuatro años adicionales, si reciben dos autorizaciones para una o dos nuevas indicaciones terapéuticas para diferentes condiciones huérfanas, respectivamente; (ii) comercializan el medicamento en todos los EM de la UE: un año adicional.

Una vez expirado el período de exclusividad comercial del medicamento huérfano de referencia, podrá iniciarse la comercialización de los medicamentos biosimilares. En los últimos dos años de exclusividad comercial del medicamento huérfano de referencia, podrá presentarse, validarse y evaluarse la AC de los medicamentos biosimilares.

8. MEDICAMENTOS PARA USO PEDIÁTRICO

8.1. Incentivos

8.1.a. Art. 86 de la PD

Se mantiene la posibilidad de prorrogar los efectos de la patente o del CCP por un período de seis meses si la solicitud de AC del medicamento de referencia incluye los resultados de los estudios realizados conforme a un PIP. La prórroga se concederá con independencia de que el medicamento de uso



humano reciba una indicación terapéutica aprobada en la población pediátrica, exigiendo que los resultados de los estudios realizados consten en la ficha técnica y en el prospecto del medicamento.

Para los medicamentos de uso pediátrico autorizados por el procedimiento descentralizado o de reconocimiento mutuo, tal prórroga sólo se aplicará cuando el medicamento se comercialice en todos los EM.

En el caso de solicitud de modificación de la AC por nuevas: (i) indicaciones terapéuticas, (ii) dosis, (iii) vías de administración, si el solicitante obtiene la prórroga de un año de exclusividad comercial, no podrá disfrutar de esta prórroga de seis meses.

Se establecen incentivos para los medicamentos de uso humano que obtengan nuevas indicaciones terapéuticas pediátricas cuando aporten un beneficio clínico significativo en comparación con las terapias existentes en la UE.

Si el TAC tiene intención de retirar un medicamento de ese grupo del mercado, deberá informar a la EMA en un plazo determinado.

8.1.b. Recompensas e incentivos (arts. 93 y 96 de la PR)

Se siguen aplicando requisitos específicos para apoyar el desarrollo de medicamentos para uso pediátrico. Si se concede una AC para uso pediátrico, tal medicamento podrá beneficiarse de los incentivos establecidos en la PD. En definitiva, teniendo en consideración los objetivos específicos y los impactos económicos y sociales de las medidas propuestas, se mantiene la extensión del CCP del orden de seis meses por completar un PIP.

Los medicamentos para uso pediátrico podrán ser beneficiados por los incentivos ofrecidos por los EM o por al UE para fomentar la I+D y la disponibilidad de este tipo de medicamentos.

8.2. Plan de investigación pediátrica

8.2.a. Introducción (art. 74 de la PR)

En determinados casos se requiere la realización de estudios de medicamentos de uso humano en la población pediátrica para: (i) garantizar que los medicamentos estén debidamente autorizados para su uso en la población pediátrica; (ii) mejorar la información disponible sobre el uso de medicamentos en la población pediátrica; y (iii) que los medicamentos se presenten en dosis y en formulaciones adecuadas para su uso en la población pediátrica.

El PIP debe presentarse durante el desarrollo del medicamento y antes de la presentación de la solicitud de AC.

Se podrá presentar un PIP inicial abreviado en dos supuestos: (i) que el principio activo sea novedoso en la UE y esté destinado a tratar una nueva condición pediátrica; y (ii) que la EMA acepte una solicitud motivada por parte del solicitante. En estos casos, que el plan inicial contendrá: (i) el calendario de las medidas propuestas; (ii) los detalles de las medidas que se conozcan en el momento de la presentación de la solicitud; (iii) la frecuencia de presentación de las versiones actualizadas del PIP; y, (iv) la fecha prevista de presentación del PIP final.

Se exige, pues, de la presentación de todas las medidas propuestas para la evaluación de las garantías sanitarias de medicamento, así como de las medidas tecnológicas de adaptación del medicamento a las necesidades de la población pediátrica.

Cuando el laboratorio solicitante de una AC prevea no poder completar el PIP, deberá emitir informe motivado a la EMA, organismo que deberá emitir resolución motivada de aceptación o denegación de la solicitud formulada en un plazo de veinte días.

8.2.b. Validación (art. 76 de la PR)

El PIP se debe presentar a la EMA antes del inicio de los ensayos clínicos. La EMA deberá validar la solicitud en un plazo de treinta días



tras la recepción de la solicitud, prorrogable a sesenta días si realice un requerimiento documental al solicitante.

8.2.c. Autorización (art. 77 de la PR)

Una vez validado el PIP, la EMA deberá aprobar el plan inicial en un plazo de noventa días con carácter general, o de setenta días para planes abreviados. Las actualizaciones de los planes serán autorizados en un plazo máximo de treinta días; si en ese plazo no se ha emitido resolución expresa, la actualización se dará por autorizada. El PIP final derivado de un PIP abreviado deberá ser aprobado en un plazo máximo de sesenta días.

8.2.d. Prórrogas (arts. 81 y 82 de la PR)

Con el fin de garantizar que la investigación se lleve a cabo sólo cuando sea segura y ética, el solicitante puede presentar, mediante informe motivado y basado en motivos científicos, técnicos, o en la protección de la salud pública, la solicitud de prórroga al inicio o la finalización de las medidas previstas en el PIP en el momento de la presentación de dicho plan. Las prórrogas se acordarán cuando sea necesario realizar estudios en adultos en primer lugar, o cuando los estudios en la población pediátrica se prolonguen más en el tiempo. La duración de la prórroga de las medidas previstas en el PIP se determinará, caso por caso, por la EMA y tendrán una duración máxima de cinco años. Si la EMA acuerda una prórroga inicial de cinco años, el solicitante no podrá acogerse a una extensión.

El solicitante podrá presentar la solicitud de extensión de prórroga del PIP, mediante informe motivado, seis meses antes de la expiración de la prórroga y la EMA resolverá en un plazo máximo de sesenta días o de ciento veinte días si realiza un requerimiento documental al solicitante.

8.2.e. Modificación (arts. 84 y 85 de la PR)

Se permitirá modificar el PIP cuando el solicitante encuentre severas dificultades en su implementación. Así, si el solicitante

considera que el plan resulta inviable o inapropiado, este podrá presentar las siguientes solicitudes: (i) modificación; (ii) prórroga; y (iii) dispensa. La EMA deberá resolver cualquiera de tales solicitudes en un plazo máximo de noventa días.

Se habilita a la EMA instar al solicitante a que proponga cambios en el PIP, que deberán ser ejecutados en un plazo de sesenta días. La EMA revisará dichos cambios y adoptará una decisión final de aceptación o denegación en un plazo de 30 días, o bien, podrá solicitar modificaciones adicionales a los cambios presentados. En estos casos, la EMA podrá adoptar una decisión definitiva en un plazo no superior a sesenta días.

La EMA elaborará disposiciones detalladas sobre el formato y el contenido que deberán seguir las solicitudes de acuerdo o modificación de un PIP, las solicitudes de dispensa y de aplazamiento.

La EMA previa consulta a la CE, a los EM y a las partes interesadas, elaborará los detalles del contenido de una solicitud, modificación, dispensa y prórroga del PIP.

8.2.f. Cumplimiento (art. 86 de la PR)

Para asegurar que los datos que respaldan la AC relativa a un medicamento para uso pediátrico se han desarrollado correctamente, el CHMP deberá comprobar el cumplimiento del PIP, así como cualquier exención y prórroga de este.

8.2.g. Adopción de decisiones regulatorias (art. 87 de la PR)

La EMA podrá consultar al CHMP o a sus grupos de trabajo para emitir su dictamen, el cual será puesto a disposición del público.

8.2.h. Suspensión (art. 88 de la PR)

Los solicitantes se ven obligados a notificar a la EMA su intención de suspender la realización del PIP, mediante informe motivado en un plazo no inferior de seis meses antes de tal suspensión. El informe será puesto a disposición del público.

8.2.i. Datos obtenidos (art. 90 de la PR)

Una vez concedida la AC del medicamento de uso humano, los datos derivados del PIP deberán reflejarse en la ficha técnica y en el prospecto: (i) los resultados de los estudios clínicos realizados de conformidad con el PIP, y (ii) las dispensas.

La CE incluirá en la AC una declaración que indique el debido cumplimiento de la solicitud con el PIP autorizado cuando corresponda.

8.3. Dispensas

8.3.a. Introducción (art. 75 de la PR)

Se mantienen las dispensas relativas a la presentación de los estudios y la información recogida de acuerdo con el PIP aprobado en las solicitudes de AC en las que se aprecie: (i) que es probable que el medicamento pueda ser nocivo, inseguro o ineficaz para una parte o la totalidad de la población pediátrica; (ii) que es probable que el medicamento no represente una ventaja terapéutica significativa respecto a otros tratamientos existentes para pacientes pediátricos; y, (iii) que la enfermedad o condición para la cual está destinado el medicamento sólo afecta a la población adulta.

8.3.b. Validación de la solicitud (art. 78 de la PR)

Las dispensas, se deben presentar a la EMA. La EMA deberá validar la solicitud en un plazo de noventa días tras la recepción de la solicitud, prorrogable a un máximo de ciento ochenta días si realice un requerimiento documental al solicitante. También podrá revisar, de oficio, en cualquier momento, las decisiones de las dispensas concedidas.

8.3.c. Registro de dispensas concedidas (art. 79 de la PR)

Para garantizar que la investigación en la población pediátrica sólo se lleve a cabo para satisfacer sus necesidades terapéuticas, la

EMA mantendrá un listado público de las dispensas otorgadas, que será actualizado periódicamente.

8.3.d. Concesión de dispensas (arts. 80 y 83 de la PR)

Se regula, con carácter general, el procedimiento de concesión de dispensas tras una decisión negativa sobre un PIP. Y, en particular, las dispensas durante las situaciones de emergencia sanitaria. Durante las emergencias sanitarias se considera oportuno no retrasar la autorización precoz de un medicamento destinado al tratamiento o la prevención de una afección relacionada con la emergencia de salud pública. Por ello, se permitirá excluir temporalmente el cumplimiento de los requisitos relativos a los estudios pediátricos para otorgar una AC.

Para los medicamentos no autorizados previamente en la UE, se requiere que en la AC se incorpore una decisión de la EMA. Pues bien, esa decisión sólo se aplicará a los medicamentos destinados al diagnóstico, prevención o tratamiento de una enfermedad grave o potencialmente mortal o condición que estén directamente relacionados con la salud pública.

La decisión de la EMA incluirá los motivos para conceder dicha dispensa, así como la duración de esta. Antes de la expiración de la dispensa, el solicitante deberá presentar a la EMA un PIP o una solicitud de dispensa conforme al procedimiento habilitado.

8.4. Asesoramiento científico. Apoyo financiero (arts. 89 y 97 de la PR)

Aquellas personas físicas o jurídicas (empresas) que desarrollen un medicamento de uso humano destinado a uso pediátrico o al uso intrauterino podrá solicitar asesoramiento preliminar a la EMA con relación al diseño y la realización de los estudios y ensayos necesarios para demostrar la calidad, seguridad y eficacia del medicamento en la población pediátrica.



8.5. Autorizaciones de comercialización

8.5.a. Modificación de autorizaciones de comercialización previamente otorgadas (art. 91 de la PR)

Todos los ensayos clínicos que impliquen el uso de un medicamento autorizado en la población pediátrica serán presentados a la EMA o a los EM que hayan autorizado el medicamento en un plazo máximo de seis meses tras la finalización de los estudios. Esta obligación deberá cumplirse con independencia de que el TAC tenga la intención de solicitar una AC de una indicación pediátrica. Según la información obtenida, la CE podrá actualizar la ficha técnica y en el prospecto, y en su caso, modificar la AC.

8.5.b. Concesión (art. 92 de la PR)

Las solicitudes de AC de medicamentos para uso pediátrico contendrán los datos y documentos necesarios para establecer la calidad, eficacia y seguridad del medicamento en la población pediátrica, incluyendo los datos para respaldar la formulación adecuada, forma farmacéutica, concentración, vía de administración y el dispositivo de administración, de acuerdo con el PIP aprobado, el cual también deberá incluirse en la solicitud.

Las solicitudes de AC de medicamentos para uso pediátrico deberán incluir la presentación de datos relativos al uso del medicamento en esa población, que serán recopilados de acuerdo con un PIP aprobado.

El medicamento para uso pediátrico podrá tener la misma denominación que el medicamento que contenga el mismo principio activo y sea comercializado por el mismo TAC del medicamento autorizado en adultos. Es por ello, por lo que también se habilita a que los medicamentos para uso pediátrico también puedan tener indicaciones terapéuticas en adultos.

8.6. Ensayos clínicos pediátricos (art. 94 de la PR)

Para aumentar la transparencia, la base de datos de la UE sobre ensayos clínicos incluirá ensayos clínicos realizados en terceros países. El resumen de los resultados de todos los ensayos clínicos pediátricos incluidos en la base de datos europea de datos clínico deberá estar disponible en un plazo de seis meses tras la finalización de los ensayos clínicos, salvo que no sea posible por razones debidamente justificadas.

8.7. Red europea (art. 95 de la PR)

Se establecerá una regulación de la red europea de representantes de pacientes, académicos, desarrolladores de medicamentos, investigadores y centros con experiencia en la realización de ensayos en la población pediátrica. Tal red será desarrollada por la EMA, cuyos objetivos se explicitan.

8.8. Informe anual (art. 98 de la PR)

La EMA deberá publicar un informe anual sobre las actuaciones relacionadas con el Capítulo VII de la Propuesta del Reglamento, regulador de los medicamentos para uso pediátrico.

9. ESPACIOS CONTROLADOS DE PRUEBAS

El ‘*sandbox*’ regulatorio es espacio controlado de pruebas en el cual es posible desarrollar, validar y probar en un entorno controlado soluciones normativas innovadoras o adaptadas que facilitan el desarrollo y la AC de medicamentos innovadores que probablemente entren en el ámbito de aplicación de la PR, de conformidad con un plan específico y por un tiempo limitado bajo supervisión de las autoridades regulatorias.

Los espacios controlados de pruebas permiten: (i) avanzar la regulación a través del aprendizaje normativo proactivo; (ii) mejorar el conocimiento normativo y encontrar los



mejores medios para regular las innovaciones basadas en datos del mundo real(46), especialmente en una etapa muy temprana en el desarrollo de un medicamento de uso humano, lo cual puede ser relevante en un contexto de digitalización, incertidumbre y tecnologías disruptivas.

La CE, por recomendación de la EMA, podrá establecer un espacio controlado de pruebas de conformidad con un plan de espacio controlado de pruebas específico.

El espacio controlado de pruebas establecerá un marco normativo, incluyendo los requisitos científicos para el desarrollo, y en su caso, la ejecución de ensayos clínicos y la comercialización del medicamento. Estos 'sandbox' regulatorios estarán bajo el control de las autoridades competentes de los EM afectados.

La EMA se responsabilizará de supervisar a los medicamentos emergentes y de vanguardia. Podrá solicitar información y datos, y establecer debates preliminares con las partes interesadas.

La EMA podrá recomendar a la CE la creación de un espacio controlado de pruebas para medicamentos innovadores, para los que se prevé que entren dentro del ámbito de aplicación del presente Reglamento. Se establece una única excepción a lo anteriormente indicado, concretamente que el programa de desarrollo del medicamento se encuentre en fases avanzadas.

La decisión de la creación del espacio controlado de pruebas corresponde a la CE, por recomendación de la EMA. El espacio controlado de pruebas tendrá una duración limitada en el tiempo. En la decisión de su creación, la CE deberá indicar, entre otros datos, una fecha de vencimiento y las condiciones detalladas para su aplicación.

La CE podrá suspender o revocar un espacio controlado de pruebas en cualquier momento en determinados supuestos. También podrá: (i) prorrogar la duración de un 'sandbox' regulatorio; (ii) modificar las condiciones de la autorización de un espacio controlado de

pruebas, por recomendación de la EMA, cuando se identifiquen riesgos para la salud pública que puedan ser mitigados.

9.1. Productos desarrollados bajo un espacio controlado de pruebas (art. 114 de la PR)

Los EM deben tener en cuenta el plan de un espacio controlado de pruebas antes de autorizar la realización de un ensayo clínico con productos candidatos a medicamento de uso humano afectados por el mismo.

Un medicamento de uso humano desarrollado bajo un espacio controlado de pruebas sólo podrá autorizarse por el procedimiento centralizado de registro. La AC mantendrá la misma vigencia que el 'sandbox' regulatorio, aunque podrá solicitarse prórroga de la AC por parte del TAC.

Los medicamentos desarrollados bajo un espacio controlado de pruebas indicarán claramente esta circunstancia en la ficha técnica y en el prospecto.

La AC de un medicamento desarrollado bajo un espacio controlado de pruebas podrá incluir excepciones a la regulación contenida en la legislación farmacéutica. Las excepciones serán excepcionales, proporcionales y justificadas y tendrán por objeto alcanzar los objetivos perseguidos en las condiciones de la AC.

La CE podrá suspender y/o revocar la AC del medicamento cuando el espacio controlado de pruebas regulatorio haya sido suspendido o revocado.

La CE deberá modificar urgentemente la AC del medicamento de uso humano con motivo de las medidas de mitigación de riesgos.

9.2. Disposiciones generales (art. 115 de la PR)

Los espacios controlados de pruebas no afectarán a las facultades de supervisión y control de las autoridades competentes. Por tanto, si se identificasen riesgos asociados con estos productos, las autoridades competentes:



(i) adoptarán, con carácter inmediato, medidas cautelares de mitigación de riesgos, al tiempo que informan a la CE; (ii) se podrá suspender cautelarmente el desarrollo del medicamento en casos excepcionales.

Se mantiene el régimen general de responsabilidad civil en el desarrollo del producto(47).

Se deberán establecer las modalidades y las condiciones de funcionamiento de los espacios controlados de pruebas. Entre otros aspectos, se incorporarán los criterios de admisión y el procedimiento de la solicitud, selección, participación y retirada del 'sandbox' regulatorio, y los derechos y las obligaciones de las partes implicadas.

La EMA recopilará información de los EM, y presentará informes a la CE sobre los resultados de la implementación de los espacios controlados de pruebas.

10. FABRICACIÓN

El art. 148 de la PD detalla el procedimiento de registro del listado de todos los centros descentralizados de fabricación del titular de la autorización de fabricación. Con el fin de dar un marco legal a los nuevos avances científicos y la transformación tecnológica, se habilita así un marco legal flexible que permite la fabricación descentralizada o personalizada de determinados medicamentos(48), basándose en un sistema de gestión de riesgos y bajo la responsabilidad de una persona cualificada de un local central autorizado.

Los sitios descentralizados, por tanto, tan solo requieren ser registrados por la autoridad regulatoria competente del Estado miembro. A diferencia de los locales centralizados, estos no requieren una autorización de fabricación.

11. DISCUSIÓN

El legislador ha optado acertadamente por mantener la regulación de los medicamentos de uso humano autorizados con mayor grado

de innovación a través de una disposición normativa de rango de Reglamento, el cual será directamente aplicable en todos los EM y será obligatorio en todos sus elementos, de conformidad con el art. 288 del Tratado de Funcionamiento de la UE.

En cuanto a los nuevos períodos de protección regulatoria, parece oportuno reseñar que la reforma no afecta al sistema de protección de la propiedad intelectual de la UE (patentes, marcas, derechos de autor, CCP). En la UE se mantiene el clásico sistema de incentivos de propiedad intelectual(49), sin perjuicio de la recentísima entrada en vigor de la regulación de la patente unitaria en numerosos EM, aunque no en España(50-52). Sin embargo, en nuestra opinión es necesaria una reforma de la regulación del CCP contenida en el Reglamento (UE) N.º 2019/933, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 20 de mayo(53), habida cuenta de la evidente aplicación fragmentada de las medidas contenidas en el mismo.

Los incentivos para la reutilización y el reposicionamiento de medicamentos existentes facilitarán a los pacientes un acceso más rápido a las terapias que satisfagan sus necesidades sanitarias en nuevas indicaciones terapéuticas, posiblemente en enfermedades olvidadas o en patologías que cuentan con un reducido arsenal terapéutico.

La reforma podrá ampliar, con respecto al modelo actual, en determinadas circunstancias los plazos de protección de datos de los medicamentos de referencia. Hasta la fecha, se habilita un modelo fijo en el que la protección de datos de medicamentos de uso humano tiene una duración de ocho años y la exclusividad comercial, en dos años adicionales (ampliable a tres). La PD establece un período de protección de datos general de seis años, lo cual ha sido objeto de crítica por parte de ciertas patronales, al suponer una merma de dos años con respecto a la regulación actual(54). Este plazo podrá ser prorrogado



bajo diferentes circunstancias y variables, hasta cuatro años adicionales, y un período de exclusividad comercial de dos años. El futuro periodo total de protección oscilará entre los ocho y los doce años, frente al período máximo de once años establecido actualmente.

De esta manera, el marco regulatorio fomenta la comercialización de medicamentos innovadores, y facilitaría el acceso a los mismos. Se prevé que la protección reglamentaria de doce años aumente el acceso a los medicamentos en un quince por ciento o, dicho con otras palabras, que sesenta y siete millones de personas más en la UE podrían beneficiarse potencialmente de un nuevo medicamento(23).

Con respecto a las necesidades médicas no cubiertas, se establecen medidas para fomentar el desarrollo de medicamentos para ampliar el arsenal terapéutico, y muy concretamente en el ámbito de los antimicrobianos prioritarios. Los medicamentos podrán ver ampliada la exclusividad de mercado de uno de sus por un período de un año, ya sean por el laboratorio que desarrolle el antibiótico, o bien, por parte de un tercero -el laboratorio tendría libertad de elección para escoger el medicamento que se beneficiaría del incentivo, o bien, puede transferir el cupón a un tercero-. Estos efectos impactarían a un máximo de diez medicamentos, o bien, durante un plazo de quince años tras la entrada en vigor del nuevo paquete farmacéutico.

En cuanto a las AC, la digitalización de los expedientes de registro de medicamentos de uso humano facilitará la integración de plataformas y sistemas regulatorios en toda la UE, y facilitará la reutilización de datos.

La presentación de las solicitudes de AC por medios electrónicos por parte de la industria farmacéutica generará un ahorro de los costes para todos los operadores del sector.

Se simplifican los procedimientos de registro de medicamentos de uso humano, reduciéndose los plazos para la obtención de una AC. En consecuencia, se aumenta la

eficiencia de las evaluaciones de AC por parte de las autoridades regulatorias, disminuyendo el *time to market*, disminución de los costes para todos los laboratorios farmacéuticos (por ejemplo, al no tener que devengarse la tasa para la renovación de las AC), y facilitando la accesibilidad de los medicamentos.

Ya en 2002 el profesor VALVERDE LÓPEZ criticaba la inexistencia de un mercado común o único de los medicamentos en la UE, dado su impacto negativo sobre la protección de la salud de los pacientes(55). Conviene poner de manifiesto que las diferencias en el acceso a los medicamentos innovadores entre los diferentes EM no se deben a la evaluación previa a la concesión de una AC, al menos no en el procedimiento centralizado de registro.

Siguiendo a ALBA ROMERO, el procedimiento centralizado de registro de medicamentos presenta, fundamentalmente, tres ventajas: (i) la puesta a disposición del medicamento para todos los ciudadanos de la UE; (ii) la optimización en el uso empleo de las competencias especializadas de los evaluadores, y (iii) la garantía de que las industrias, debiendo adecuarse a normas más severas clínicas y preclínicas, presentarán AC de medicamentos con carácter innovador, real y ampliamente probado(3). La agilidad se verá incrementada con la nueva reforma normativa. Por tanto, son las decisiones de fijación del precio de venta y a la financiación por parte de los sistemas sanitarios públicos de los medicamentos autorizados -competencias reservadas a los EM(56)- las que realmente limitan el acceso a medicamentos novedosos, y muy especialmente a los medicamentos huérfanos en España, como ha puesto en relieve un reciente análisis ejecutado por CUÉLLAR RODRÍGUEZ(57).

Asimismo, la nueva estructura de la EMA, en la que se reducen el número de comités científicos, y se amplían las funciones de estos: (i) aumentará la capacidad científica de la red europea de regulación, y (ii) liberará recursos científicos para reforzar el apoyo previo a la AC destinado a los desarrolladores de medicamentos de uso humano.



Se habilitan nuevos procedimientos regulatorios para hacer frente a las emergencias sanitarias, y el acceso a terapias prometedoras por parte de los pacientes. De esta manera, se mejora el acceso a terapias innovadoras por parte de todos los pacientes de la UE.

Se proporcionará mayor asesoramiento científico a los futuros solicitantes de una AC de medicamentos prioritarios -por ejemplo, antibióticos y para el reposicionamiento de medicamentos-. El apoyo regulatorio alcanzará tanto a PYMEs como a entidades sin ánimo de lucro.

El asesoramiento científico de la EMA mejorará la calidad de las solicitudes de AC de los medicamentos innovadores, puesto que podrá prestarse años antes de solicitar una AC. De esta manera, se facilitará la toma de decisiones por parte de los laboratorios farmacéuticos. Se fomentará la comercialización de nuevos medicamentos prioritarios y de gran relevancia para la salud pública o que aborden necesidades médicas insatisfechas, así como nuevos medicamentos de terapias avanzadas.

En relación con los medicamentos huérfanos, actualmente estos gozan de un periodo de exclusividad comercial de diez años de duración. Aunque un sector doctrinal ha sugerido el mantenimiento de estos incentivos(58), la futura norma establece un plazo general del orden de nueve años, pero estos podrán ascender a un máximo de trece años. Por tanto, se podría aumentar hasta en tres años el período de exclusividad comercial de los medicamentos huérfanos. Salvo para los medicamentos de referencia que hayan sido AC por un procedimiento simplificado basado en datos bibliográficos, los medicamentos huérfanos disfrutarán de un aumento en período de exclusividad comercial de hasta tres años con respecto a la regulación vigente actualmente.

Gracias a la nueva regulación de los medicamentos para uso pediátrico, se prevé el desarrollo de un mayor número de

medicamentos -al facilitarse un retorno de la inversión derivada de la investigación del medicamento en niños-, en particular en áreas de necesidades infantiles no cubiertas, y que su acceso al mercado sea más ágil.

El concepto de experimento jurídico no resulta novedoso desde el punto de vista doctrinal(59). Incluso algunas normas jurídicas del ordenamiento jurídico español ya han previsto la incorporación de 'sandbox' regulatorios en relación con los sistemas financieros(60). No obstante, la incorporación de los espacios controlados de pruebas en la legislación farmacéutica de la UE constituye un hito importante, toda vez que: (i) facilitará el uso de datos sanitarios del mundo real; (ii) incorporará un procedimiento regulatorio ágil para dar cabida a los avances científicos, la digitalización, la inteligencia artificial y los medicamentos de vanguardia; e (iii) impulsará la capacidad científica de la red reguladora de la UE.

Las disposiciones regulatorias analizadas podrán ser objeto de modificación a lo largo del complejo y dilatado proceso de tramitación normativa, pues se prevé un buen número de enmiendas en la discusión tripartida entre la CE, el Consejo de la UE y el Parlamento Europeo(61,62).

12. CONCLUSIÓN

El abismal y ágil desarrollo científico-tecnológico acontecido en los últimos años, unido a las actuales preocupaciones políticas, sociales y económicas justifica plenamente la actualización de la legislación farmacéutica de la UE.

El paquete normativo propuesto recientemente por la CE plantea reformas de gran calado en la regulación de los medicamentos de uso humano, aunque mantiene la tradicional *ratio legis* de las normas precedentes: garantizar la calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos disponibles comercialmente.

En relación con la innovación, la futura

regulación: (i) respaldará la innovación, (ii) fomentará la innovación, la I+D, haciendo especial énfasis en las necesidades médicas no cubiertas y ofrecerá apoyo regulatorio a PYMEs y entidades sin ánimo de lucro, (iii) promoverá la producción de medicamentos *in house*, (iv) agilizará y simplificará los procedimientos regulatorios para la obtención de una AC de medicamentos de uso humano, (v) introducirá incentivos eficaces para la innovación, reforzando los períodos de protección de exclusividad de datos y de exclusividad comercial, (vi) mejorará el acceso a medicamentos innovadores por parte de los pacientes de todos los EM.

Lista de abreviaturas

AC: autorización de comercialización.
ADN: Ácido desoxirribonucleico.
art./arts.: artículo/artículos.
CCP: Certificado complementario de protección.
CE: Comisión Europea.
CHMP: *Committee for Medicinal Products for Human Use* (Comité de Medicamentos de Uso Humano).
EM: Estados miembros.
EMA: *European Medicines Agency* (Agencia Europea del Medicamento).
I+D: Investigación y desarrollo.
PD: Propuesta de Directiva.
PIP: Plan de investigación pediátrica.
PR: Propuesta de Reglamento.
PYMEs: Pequeñas y medianas empresas.
TAC: Titular de la autorización de comercialización.
UE: Unión Europea.

13. REFERENCIAS

1. Cabezas López MD, Martín Martín C, López Andújar G. Evolución de la regulación del medicamento en la Unión Europea. En: Gomis Blanco A, Rodríguez Nozal R, editores. De la botica de El Escorial a la industria farmacéutica: en torno al medicamento.

- Alcalá de Henares: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Alcalá de Henares; 2015. p. 255-77.
- Alba Romero S, Gutiérrez Pérez MV. Evolución del Estatuto Jurídico del medicamento en la Unión Europea hasta la actual codificación. *Not Unión Eur.* 2001;197:73-86.
 - Alba Romero S. Farmacia y Unión Europea. Madrid; 1994. 307 p.
 - Noguera Peña A, del Castillo Rodríguez C. Derecho Farmacéutico y Legislación Farmacéutica en España y en la Unión Europea: concepto, evolución y fuentes. *An Real Acad Nac Farm.* 2021;87(3):273-320.
 - Fernández-Rañada [López-Doriga] J. La estrategia farmacéutica para Europa. *Cuad Derecho Farm.* 2021;79:17-24.
 - Carrión García de Parada FJ, González Díaz M. Incentivos a fármacos pediátricos y huérfanos en la nueva Estrategia Farmacéutica Europea. *Comun En Prop Ind Derecho Competencia.* 2022;95:103-19.
 - Comisión Europea. Unión Europea de la Salud: la Comisión propone una reforma de la legislación farmacéutica para lograr unos medicamentos más accesibles, asequibles e innovadores [Internet]. Comisión Europea. 2023 [citado 1 de mayo de 2023]. Disponible en: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/es/ip_23_1843
 - Martín Quero A. Innovación en salud: back to basics. *Cuad Derecho Farm.* 2020;72:36-41.
 - Valverde [López] JL. The pharmaceuticals industry in trouble. *Pharm Policy Law.* 2013;15:51-69.
 - Noguera Peña A, Del Castillo Rodríguez C. Equilibrio entre la innovación y el gasto público sanitario. El caso particular de los medicamentos biosimilares. *Rev Derecho Estado.* 2021;48:273-96.
 - Blanco Delgado VM, Noguera Peña A. Medicamentos huérfanos: reflexiones jurídicas sobre precios y financiación pública. En: Ribón Seisdedos E, editor. *Anuario Jurídico Secciones del ICAM 2022.* Madrid: Sepin; Ilustre Colegio de la Abogacía de Madrid; 2022. p. 211-21.
 - Moreno-Tapia Rivas I. El acceso a terapias innovadoras: una visión global. *Cuad Derecho Farm.* 2017;62:6-11.



13. Calvente Cestafe N. La mejora en el acceso de la innovación terapéutica. *Cuad Derecho Farm.* 2020;74:29-42.
14. del Llano Núñez-Cortés A. La resistencia antimicrobiana y por qué debería preocuparnos. Una respuesta desde la Unión Europea. *Derecho Salud.* 2022;32(Extra 1):124-9.
15. del Llano Núñez-Cortés A. El Derecho de la Salud Pública: una propuesta de mejora normativa a propósito de la Covid-19. *Derecho Salud.* 2021;31(2):102-31.
16. Faus Santasusana J. Medicina de precisión y medicamentos de terapia avanzada. En: Recuerda Girela MÁ, editor. *Tecnologías disruptivas: regulando el futuro.* Cizur Menor: Aranzadi; 2019. p. 77-98.
17. Martínez-Mañez R. La revolución de la nanomedicina. En: Valdés Castrillón B, editor. *Nanotecnología: promesas, realidades y retos.* Málaga: Instituto de Academias de Andalucía; 2021. p. 91-130.
18. Ruiz Antúnez [S.]. Regulación de medicamentos de terapia avanzada en la Unión Europea. *Pharmatech.* 2019;41:44-50.
19. Puig Hermida M, Losada Garijo C, Nveñe García M. Innovación en medicamentos biosimilares y su regulación. En: Recuerda Girela MÁ, editor. *Tecnologías disruptivas: regulando el futuro.* Cizur Menor: Aranzadi; 2019. p. 157-77.
20. Antich Isern P, Aparicio Blanco J. La frontera con los productos sanitarios en el actual marco legislativo español. *An Real Acad Nac Farm.* 2022;88(2):209-34.
21. Amarilla Mateu N, Lozano Arjona M. Productos frontera, productos milagro y la protección de la salud pública. *Derecho Salud.* 2016;26(Extra 1):237-46.
22. Gail M. Nueva legislación farmacéutica de la UE: un «equilibrio» entre los intereses de los pacientes y los intereses de la industria [Internet]. *El Global.* 2023 [citado 3 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://elglobal.es/politica/nueva-legislacion-farmacautica-de-la-ue-equilibrio-entre-los-intereses-de-los-pacientes-y-los-intereses-de-la-industria/>
23. [Editorial]. ¿En qué consiste la reforma farmacéutica europea? [Internet]. *Diariofarma.* 2023 [citado 2 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://diariofarma.com/2023/04/26/en-que-consiste-la-reforma-farmacautica-europea>
24. Tudor EC. La cláusula Bolar como excepción a los derechos conferidos por una patente farmacéutica en Europa. *Rev Estud Eur.* 2018;71:300-8.
25. Montaña Mora M. La «cláusula Bolar» de la Directiva 2004/27 como nueva excepción a los derechos de patente a cambio de la armonización del período de exclusividad de datos a 10 años. *Not Unión Eur.* 2009;288:5-22.
26. Golmayo Sebastián E, López Alzaga R. Uso experimental y «cláusula bolar»: Dos límites a los derechos de patente parcialmente inexplorados. Un análisis de los artículos 61.b) y c) de la Ley de Patentes. En: *Anuario Jurídico Secciones del ICAM 2021.* Madrid: Sepin; Ilustre Colegio de Abogados de Madrid; 2021. p. 225-38.
27. Ridley DB, Calles Sánchez A. Introduction of European priority review vouchers to encourage development of new medicines for neglected diseases. *The Lancet.* 2010;376(9744):922-7.
28. Bombillar Sáenz FM. Aspectos éticos y jurídicos de la investigación y comercialización de medicamentos para enfermedades olvidadas. En: *Farmamundi,* editor. Una reflexión sobre el comercio internacional, la propiedad intelectual y el derecho a la salud. *Farmamundi.* Huesca; 2015. p. 47-66.
29. Serrano M. La sociedad civil y las enfermedades raras. *Arbor Cienc Pensam Cult.* 2018;194(789):a459.
30. [Editorial]. La lucha contra la resistencia bacteriana. *Farm Rev Cons Gen Col Of Farm.* 2013;390:50-8.
31. [Editorial]. La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2017 [citado 13 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
32. Estruch M. Nuevo portal europeo para el envío de dossiers de registro (CESP). *Pharmatech.* 2013;1:62-4.



33. Hernández Vázquez V. Presente y futuro de los procedimientos de registro de medicamentos en la Unión Europea. *Cuad Derecho Farm.* 2002;3:14-23.
34. Montpart Costa E, Martín Barea MP. Procedimiento de registro de mutuo reconocimiento de medicamentos de uso humano. *Offarm Farm Soc.* 2001;20(7):93-100.
35. Valverde López JL. Autorización y registro de medicamentos en Europa. En: Manuel García J, editor. *Curso básico de derecho farmacéutico: 100 cuestiones esenciales*. 3a ed. Madrid: Instituto de Legislación Farmacéutica; 2014. p. 212-22.
36. Gardner JS. The European Agency for the Evaluation of Medicines and European Regulation of Pharmaceuticals. *Eur Law J.* 1996;2(1):48-82.
37. Moreno Tapia [Rivas] I, Sabater J. La autorización condicional de medicamentos en la Unión Europea. *Cuad Derecho Farm.* 2006;17:21-4.
38. Ruiz Sayritupac de Nué ME, González Leonor M del C. Procedimiento de autorización de las vacunas contra la COVID-19: Estados Unidos de América, Unión Europea y América Latina. *Ars Pharm.* 2022;64(1):28-52.
39. Cabezas López MD, García López JA. *Lecciones de legislación farmacéutica española*. s.l.: Avicam; 2021. 352 p.
40. Bombillar Sáenz FM. Acceso al medicamento y derecho a la protección de la salud: régimen jurídico de los medicamentos huérfanos en la Unión Europea. *Cad Ibero-Am Direito Sanitário.* 2014;3(3):123-48.
41. Llopart Baker M. Medicamentos huérfanos: medidas de fomento de la investigación y desarrollo. Situación actual en la Unión Europea. *Cuad Derecho Farm.* 2018;66:58-63.
42. Barranco Vela R. El estatuto jurídico de los medicamentos huérfanos en la Unión Europea: El derecho a la salud de los pacientes con enfermedades raras. En: Barranco Vela R, Bombillar Sáenz FM, editores. *El acceso al medicamento: retos jurídicos actuales, intervención pública y su vinculación al derecho a la salud*. Granada: Comares; 2010. p. 107-36.
43. Bouchard C. Medicamentos pediátricos, una necesidad todavía no resuelta en Europa. *Cuad Derecho Farm.* 2004;11:10-3.
44. Díaz de Escauriaza B. Novedades introducidas en materia de medicamentos pediátricos en virtud del Reglamento 1901/2006, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos de uso pediátrico. *Cuad Derecho Farm.* 2007;20:6-9.
45. Valverde [López] JL, Ceci A. The Regulation of Paediatric Medicines in the EU. *Pharm Policy Law.* 2009;11:1-2.
46. Martínez de Villarreal J. Bioinformática: El reto de los datos. *Pharmatech.* 2019;46:68-71.
47. Vázquez Bulla C, Moretón Sanzarmiento MF. *Responsabilidad civil y productos farmacéuticos*. Madrid: Reus; 2020. 268 p.
48. Noguera Peña A, del Castillo Rodríguez C. Medicamentos de elaboración o preparación no industrial: una nueva propuesta de clasificación. *Ars Pharm.* 2021;62(4):379-88.
49. Carrión [García de Parada] FJ, Buitrón Patuel E. El Convenio de la Patente Europea: 40 años desde la Conferencia Diplomática de Munich. *Comun En Prop Ind Derecho Competencia.* 2017;80:65-77.
50. Carbonell Vallès E, Manzanares Sanz R. Patente unitaria: qué cambia, qué permanece y cómo afecta. *Cuad Derecho Farm.* 2022;82:4-15.
51. Balañá Vicente S. Patente unitaria en el marco de la cooperación reforzada. Evolución del sistema europeo de patentes a propósito de la reciente creación de la patente europea con efecto unitario. *Comun En Prop Ind Derecho Competencia.* 2013;68:51-81.
52. Desauettes-Barbero L, de Visscher F, Strowel A, Cassiers V, editores. *The Unitary Patent Package & Unified Patent Court: Problems, Possible Improvements and Alternatives*. s.l.: Ledizioni; 2023. 639 p.
53. Carrión García de Parada FJ, Buitrón Patuel E. La reforma de Reglamento CCP y la excepción de fabricación para la exportación. Estado de la cuestión. *Cuad Derecho Farm.* 2019;68:6-17.
54. [Editorial]. *Farmaindustria se une a la Efpia en sus críticas al paquete farmacéutico* [Internet]. *Diariofarma.* 2023 [citado 2 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://diariofarma.com/2023/04/27/farma-industria-se-une-a-la-efpia-en-sus-criticas-a->



la-legislacion-farmaceutica

55. Valverde López JL. El estatuto jurídico del medicamento en la Unión Europea. En: Villanueva Cañadas E, editor. España y Europa, hacia un ideal sanitario común: recopilación comentada de textos comunitarios y nacionales en materia de sanidad y salud pública. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2002. p. 85-176.
56. Llopart Vidal M. Acceso al mercado. Análisis de las sucesivas evaluaciones de medicamentos en el marco del procedimiento de financiación y precio. Cuad Derecho Farm. 2023;4-17.
57. Cuéllar Rodríguez S. Retraso en la comercialización en España de los medicamentos novedosos autorizados por la Unión Europea. Panor Actual Medicam. 2023;47(463):477-83.
58. Faus Santasusana J. Los incentivos en favor de los medicamentos huérfanos. Cuad Derecho Farm. 2020;72:42-52.
59. Doménech Pascual G. Los experimentos jurídicos. Rev Adm Pública. 2004;164:145-87.
60. Jarne Muñoz P. El espacio controlado de pruebas (regulatory sandbox) en el Anteproyecto de Ley de medidas para la transformación digital del sistema financiero. Actual Civ. 2018;11.
61. Gonzalo C. A propósito de la propuesta de revisión de la legislación farmacéutica europea [Internet]. El Global. 2023 [citado 8 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://elglobal.es/opinion/tribunas/a-proposito-de-la-propuesta-de-revision-de-la-legislacion-farmaceutica-europea/>
62. Faus [Santasusana] J. El futuro del medicamento en Europa, primeras reflexiones. Cápsulas Bol Inf Juríd. 2023;238:1-4.

Si desea citar nuestro artículo:
La innovación en la futura Legislación
Farmacéutica de la Unión Europea

Alfonso Noguera Peña

An Real Acad Farm (Internet).

An. Real Acad. Farm. Vol. 90. nº 4 (2024) · pp. 499-526

DOI:<http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2024.90.04.06>

NOTICIAS

Fármacos de nueva aprobación Newly approved drugs

Medicamentos novedosos autorizados recientemente por EMA y FDA (4º trimestre de 2024)

Novel drugs recently authorized by EMA and FDA (Q4, 2024)

Santiago Cuéllar Rodríguez

Académico correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia - <https://orcid.org/0000-0002-8099-9226>

e-mail: santiago.cuellar.rodriguez@gmail.com

Recibido el 9 de enero de 2025; aceptado el 9 de enero de 2025
Disponibile en Internet el 31 de enero de 2025

(B) SANGRE Y SISTEMA HEMATOPOYÉTICO: Hemofilia A y B: Marstacimab (Hympavzi®; EMA/FDA) y Concizumab (Alhemo®; EMA/FDA). (C) SISTEMA CARDIOVASCULAR: Taquicardia supraventricular: Landiolol (Rapiblyk®; FDA). Síndrome de quilomicronemia: Olezarsen (Tryngolza®; FDA). (J) ANTIINFECCIOSOS SISTÉMICOS: Infección urinaria: Sulopenem + Probenecid (Orlynvah®; FDA). Meningitis meningocócica (profilaxis): Vacuna Meningococo pentavalente (grupos A, B, C, W, Z) (Penbraya®) Pfizer (EMA/FDA). (L) AGENTES ANTINEOPLÁSICOS E INMUNOMODULADORES: Cáncer de pulmón: Ensartinib (Ensacove®; FDA). Adenocarcinoma gástrico: Zolbetuximab (Vyloy®; EMA/FDA). Cáncer de mama: Inavolisib (Itobeni®; FDA). Leucemia linfoblástica: Obecabtagene Autoleucel (Aucatzyl®; FDA). Leucemia aguda: Revumenib (Rebuforj®; FDA). Cáncer de vías biliares: Zanidatamab (Zihera®; FDA). Cáncer de pulmón, cáncer de páncreas: Zenocotuzumab (Bizengri®; FDA). Hiperplasia adrenal congénita: Crinecerfont (Crenessity®; FDA). Enfermedad aguda de injerto contra huésped: Remestemcel-L (Ryoncil®; FDA). Carcinoma cutáneo de células escamosas: Cosibelimab (Unloxcyt®; FDA). (N) SISTEMA NERVIOSO: Amiloidosis por transtiretina: Acoramidis (Attruby®; FDA). (R) SISTEMA RESPIRATORIO: Fibrosis quística (mucoviscidosis): Venzacaftor + Tezacaftor + Deutivacaftor (Alyftrek®; FDA). (S) ÓRGANOS SENSORIALES: (V) VARIOS: Revascularización de urgencia: Vaso de ingeniería tisular acelular (Symvess®; 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



(B) SANGRE Y SISTEMA HEMATOPOYÉTICO

MARSTACIMAB (HYMPAVZI®) PFIZER (EMA, UE; FDA, USA)

Indicación: Profilaxis de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado en pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad y mayores con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) sin inhibidores del factor VIII, o hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX) sin inhibidores del factor IX.

Tipo: Medicamento biológico constituido por un anticuerpo monoclonal humano de inmunoglobulina G tipo 1 (IgG1). Autorizado en la Unión Europea el 18 de noviembre de 2024, como medicamento huérfano (*Orphan drug*); autorizado en Estados Unidos (FDA) el 10 de octubre de 2024.

Mecanismo: Anticuerpo monoclonal humano dirigido contra el dominio Kunitz 2 (K2) de TFPI (inhibidor de la vía del factor tisular) para neutralizar la actividad de éste y mejorar la coagulación. TFPI es el principal inhibidor de la cascada de coagulación extrínseca y regula negativamente la generación de trombina dentro de la vía extrínseca de coagulación al inactivar las funciones de proteasa del complejo FXa/FVIIa/TF. El TFPI se une al sitio activo del factor Xa y lo inhibe a través de su segundo dominio inhibidor de Kunitz (K2).

Eficacia clínica: Estudio abierto, multicéntrico, de dos fases en 116 pacientes adultos y pediátricos (de 12 años o más y ≥ 35 kg) con hemofilia A grave sin inhibidores del Factor VIII o hemofilia B grave sin inhibidores del Factor IX. La variable principal de eficacia se basó en la tasa media anualizada de hemorragia de las hemorragias tratadas con HYMPAVZI y con las registradas durante la fase de observación: 38,00 (fase de observación) va. 3,18 (HYMPAVZI). Otros objetivos del estudio incluyeron la evaluación de la profilaxis con HYMPAVZI en las incidencias de hemorragias espontáneas (30,93 vs. 2,44),

hemorragias articulares (32,86 vs. 2,83), hemorragias totales (47,76 vs. 7,39) y hemorragias en articulaciones diana (23,18 vs. 1,84).

Eventos adversos: Los más comunes son reacciones en el lugar de inyección (9%), cefalea (7%) y prurito (3%).

CONCIZUMAB (ALHEMO®) NOVO NORDISK (EMA, UE)

Indicación: Profilaxis rutinaria de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores del FVIII y de 12 años de edad o mayores; o con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX) con inhibidores del FIX y de 12 años de edad o mayores.

Tipo: Medicamento sintético biológico constituido por un anticuerpo monoclonal humanizado de IgG4. Autorizado en la Unión Europea el 16 de diciembre de 2024; autorizado en Estados Unidos (FDA) el 20 de diciembre de 2024.

Mecanismo: Anticuerpo contra el inhibidor de la vía del factor tisular (anti-TFPI). El TFPI es un inhibidor del factor Xa (FXa). La unión de concizumab al TFPI evita la inhibición del FXa por parte del TFPI. El aumento de la actividad del FXa prolonga la fase de inicio de la coagulación y permite que se genere suficiente trombina para una hemostasia eficaz. Concizumab actúa independientemente del FVIII y el FIX.

Eficacia clínica: Un ensayo en fase 3, multinacional, multicéntrico y abierto para investigar la eficacia y la seguridad de concizumab en la profilaxis de episodios hemorrágicos en pacientes varones, 91 adultos (58 con HAwI y 33 con HBwI) y 42 adolescentes (22 con HAwI y 20 con HBwI) con hemofilia A o B con inhibidores. La variable primaria del estudio fue comparar el efecto de la profilaxis con concizumab con el de la ausencia de profilaxis (tratamiento a demanda con agentes bypass) en la reducción del número



son inferiores a 150 mg/dl y niveles superiores a 500 mg/dl se consideran extremadamente altos (hipertrigliceridemia grave). Las personas con FCS pueden tener niveles de TG de miles, lo cual puede derivar en dolor abdominal intenso, pancreatitis aguda y xantomas.

Eficacia clínica: Un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego en 66 pacientes adultos con FCS y niveles de TG en ayunas de al menos 880 mg/dl (promedio de 2600 mg/dl). La variable principal de eficacia fue el cambio porcentual en los niveles de TG en ayunas desde el inicio hasta el mes 6: -42,5% en comparación con el grupo placebo. Los cambios porcentuales y absolutos medianos en los niveles de TG desde el inicio a lo largo del tiempo demostraron un efecto reductor constante durante el período de tratamiento de 12 meses.

Eventos adversos: Los más comunes (>5% de los pacientes tratados con olezarsen y con una frecuencia >3% mayor que con placebo) son reacciones en el punto de inyección (19 vs. 9%), trombocitopenia (12/4%) y artralgia (9/0%). Las reacciones adversas llevaron a la interrupción del tratamiento en el 7% de los pacientes tratados con olezarsen y en el 0% con placebo. Las razones más frecuentes para la interrupción del tratamiento fueron las reacciones de hipersensibilidad.

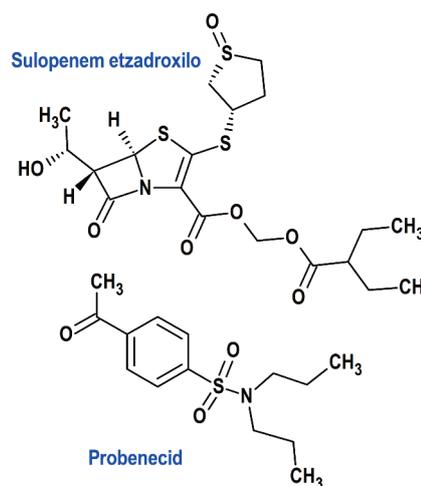
(J) ANTIINFECCIOSOS SISTÉMICOS

SULOPENEM ETZADROXILO + PROBENECID (ORLYNVAH®) ITERUM (FDA, USA)

Indicación: Tratamiento de infecciones del tracto urinario no complicadas causadas por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* o *Proteus mirabilis* en mujeres adultas que tienen opciones limitadas o nulas de tratamiento antibacteriano oral alternativo.

Tipo: Medicamento sintético estándar constituido por la combinación del éster (2-etil-1-oxobutoxi)metílico del ácido (5R,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-7-oxo-3-[(1R,3S)-1-

oxotiolan-3-il]sulfanil-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico (sulopenem etzadroxilo) y el ácido 4-(dipropilsulfamoil)benzoico (probenecid) (figura 2). Autorizado en Estados Unidos (FDA) el 25 de octubre de 2024 por vía rápida (*Fast Track*), mediante revisión prioritaria (*Priority Review*) y designado como producto calificado para enfermedades infecciosas (*Qualified Infectious Disease Product*); no autorizado aún en la Unión Europea (EMA).



Mecanismo: Combinación de un antibacteriano betalactámico carbapenémico (sulopenem etzadroxilo) y probenecid, un inhibidor tubular renal. El sulopenem etzadroxilo es un profármaco que se hidroliza al fármaco activo sulopenem después de la administración oral. El sulopenem tiene actividad contra bacterias aerobias y anaerobias grampositivas y gramnegativas resultante de la inhibición de la síntesis de la pared celular y está mediada por la unión del sulopenem a las proteínas de unión a la penicilina (PBP). En *Escherichia coli*, el sulopenem tiene afinidad de unión por las PBP en el siguiente orden: PBP2 > PBP1A > PBP1B > PBP4 > PBP3 > PBP5/6. El probenecid inhibe la eliminación renal de sulopenem mediada por OAT3, lo que produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de sulopenem.

Eficacia clínica: Dos ensayos clínicos de fase 3, controlados, aleatorizados y doble ciego en los que participaron mujeres adultas con infecciones no complicadas del tracto urinario



(UTI), administrándose en forma de un comprimido dos veces al día durante 5 días. En el ensayo 1 se aleatorizaron y trataron 2214 mujeres adultas, demostrando eficacia en pacientes con patógenos sensibles a amoxicilina/clavulanato con una tasa de respuesta compuesta (respuesta microbiológica y respuesta clínica combinadas) del 62% en comparación con una tasa de respuesta compuesta del 55% en el grupo de amoxicilina/clavulanato. En el ensayo 2 se aleatorizaron y trataron 1660 mujeres adultas con UTI, demostrando eficacia en pacientes con patógenos resistentes a la ciprofloxacina con una tasa de respuesta compuesta del 48% en comparación con una tasa de respuesta compuesta del 33% en el grupo de ciprofloxacina. Los ensayos clínicos que evaluaron el medicamento para el tratamiento de pacientes con UTI complicadas o infecciones intraabdominales complicadas no demostraron efectividad.

Eventos adversos: Los más comunes (>2%) son diarrea (10%), náuseas (4%), infección micótica vulvovaginal (2%), dolor de cabeza (2%) y vómitos (2%).

VACUNA MENINGOCOCO PENTAVALENTE (GRUPOS A, B, C, W, Z) (PENBRAYA®) PFIZER (EMA, UE; FDA, USA)

Indicación: Inmunización activa de personas a partir de los 10 años de edad para prevenir la enfermedad invasiva causada por *Neisseria meningitidis* de los grupos A, B, C, W e Y, de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Tipo: Medicamento biológico constituido por polisacárido de *Neisseria meningitidis* de los grupos A1, C, W1 y Y1, junto con proteína de unión al factor H (fHbp) de las subfamilias A y B de *Neisseria meningitidis* del grupo B. Autorizado en la Unión Europea el 15 de noviembre de 2024; autorizado en Estados Unidos el 20 de octubre de 2024.

Mecanismo: Induce la producción de anticuerpos bactericidas específicos para los polisacáridos capsulares de *Neisseria*

meningitidis de los grupos A, C, W e Y y para las variantes de fHbp de las subfamilias A y B de *Neisseria meningitidis* del grupo B. Los anticuerpos antimeningocócicos protegen frente a la enfermedad meningocócica invasiva a través de la actividad bactericida mediada por el complemento.

Eficacia clínica: La eficacia se infiere midiendo la inmunogenicidad con el ensayo de actividad bactericida en suero con complemento humano exógeno (hSBA) específico para cada grupo. Un título de hSBA $\geq 1:4$ es el indicador de protección aceptado frente a la enfermedad meningocócica. La inmunogenicidad está documentada por datos procedentes de 3 estudios clínicos: en 2 estudios se evaluó la inmunogenicidad y la seguridad de dos dosis de Penbraya administradas a los 0 y 6 meses, o de MenB a los 0 y 6 meses y MenACWY-CRM a los 0 meses en participantes de 10 a 25 años de edad en EE. UU. y Europa. Ningún participante había recibido la vacuna MenB previamente. Tanto los participantes sin experiencia con ACWY como los participantes con experiencia con ACWY (que habían recibido 1 dosis de la vacuna conjugada MenACWY o monovalente MenC al menos 4 años antes de la inclusión) participaron en el estudio. En el tercer estudio se evaluó una pauta posológica ampliada de 2 dosis de Penbraya con un intervalo de 12 meses entre dosis en participantes de 10 a 14 años de edad que nunca habían recibido una vacuna antimeningocócica. Las tasas de serorrespuesta de Penbraya tras 2 dosis fueron no inferiores (margen de no inferioridad del 10%) a la vacuna de los grupos meningocócicos A, C, W-135 e Y conjugada con proteína CRM197 de *Corynebacterium diphtheriae* (MenACWY-CRM) tras 1 dosis tanto en la población sin experiencia con ACWY como en la población con experiencia con ACWY. Asimismo, las tasas de respuesta compuesta y serorrespuesta de Penbraya fueron no inferiores (margen de no inferioridad del 10%) a MenB tras 2 dosis. En otro estudio (estudio descriptivo de fase 2), tras 2 dosis de Penbraya administradas a los 0 y 12 meses, del 98,2 %

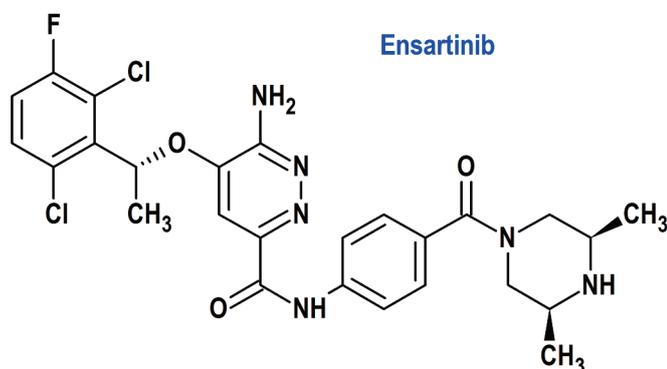


al 99,1 % y del 92,9 % al 100 % de los participantes (n = 155 aleatorizados) lograron una serorrespuesta para los grupos A, C, W e Y y el grupo B, respectivamente. El 96,4 % de los participantes lograron una respuesta compuesta para el grupo B tras 2 dosis de Penbraya.

Eventos adversos: Los más comunes ($\geq 15\%$) tras la dosis 1 y la dosis 2, respectivamente, fueron dolor en el lugar de la inyección (89% y 84%), fatiga (52% y 48%), dolor de cabeza (47% y 40%), dolor muscular (26% y 23%), enrojecimiento en el lugar de la inyección (26% y 23%), hinchazón en el lugar de la inyección (25% y 24%), dolor en las articulaciones (20% y 18%) y escalofríos (20% y 16%).

(L) AGENTES ANTINEOPLÁSICOS E INMUNOMODULADORES

ENSARTINIB (ENSACOVE®) XCOVERY (FDA, USA)



Indicación: Tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado o metastásico positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) que no han recibido previamente un inhibidor de ALK.

Tipo: Medicamento sintético estándar constituido por la 6-amino-5-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-N-[4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazina-1-carbonil]fenil]piridazina-3-carboxamida (figura 3). Autorizado en Estados Unidos (FDA) el 18 de diciembre de 2024; no autorizado aún en la Unión Europea (EMA).

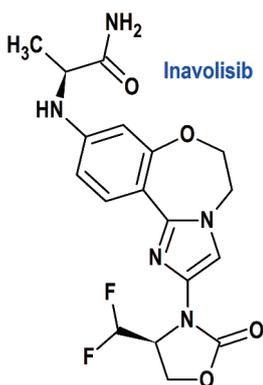
Mecanismo: Inhibidor de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK) y de otras cinasas, incluidas MET y ROS1. Ensartinib inhibe la fosforilación de ALK y sus proteínas de señalización descendentes AKT, ERK y S6, bloqueando así las vías de señalización mediadas por ALK e inhibiendo la proliferación en líneas celulares que albergan fusiones y mutaciones de ALK.

Eficacia clínica: Un ensayo abierto, aleatorizado, controlado con fármaco activo (crizotinib) y multicéntrico en 290 pacientes. La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) y la variable secundaria de eficacia clave fue la supervivencia general (SG). La mediana de la SLP fue de 25,8 meses con ensartinib vs. 12,7 meses con crizotinib. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la SG.

Eventos adversos: Los más comunes ($\geq 20\%$) son erupción cutánea, dolor musculoesquelético, estreñimiento, tos, prurito, náuseas, edema, pirexia y fatiga. Se produjeron reacciones adversas graves en el 23% de los pacientes, especialmente neumonía (4,9%), hemorragia (2,1%), exantema (2,1%) y celulitis (1,4%). La interrupción permanente debida a una reacción adversa se produjo en el 12% de los pacientes, principalmente por aumento de ALT (2,1%), aumento de AST (2,1%), neumonitis/EPI (2,1%), aumento de bilirrubina en sangre (1,4%) y aumento de bilirrubina conjugada (1,4%).

ZOLBETUXIMAB (VYLOY®) ASTELLAS (EMA, UE)

Indicación: Tratamiento de primera línea, en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE) HER2 negativo localmente avanzado irreseccable o metastásico cuyos tumores son positivos para Claudina (CLDN) 18.2.



Tipo: Medicamento biológico constituido por un anticuerpo monoclonal quimérico (ratón/humano IgG1) dirigido contra la molécula de unión estrecha CLDN18.2. Autorizado en la Unión Europea (EMA) el 19 de septiembre de 2024 como medicamento huérfano (*Orphan drug*); autorizado en Estados Unidos (FDA) el 18 de octubre de 2024.

Mecanismo: Se une de forma selectiva a líneas de células transfectadas con CLDN18.2 o las que expresan de forma endógena CLDN18.2, reduciendo las células CLDN18.2 positivas mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). Los medicamentos citotóxicos aumentan la expresión de CLDN18.2 en células cancerígenas humanas y mejoraban las actividades ADCC y CDC inducidas por zolbetuximab.

Eficacia clínica: Dos estudios de fase 3, doble ciegos, aleatorizados y multicéntricos que incluyeron a 1.072 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE localmente avanzado irreseccable o metastásico, cuyos tumores eran positivos para CLDN18.2, negativos para HER2. La variable primaria de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP): medianas de 11,0 vs. 8,9 y de 8,2 vs. 6,8 meses, en los dos estudios; las variables secundarias fueron la supervivencia global (SG: medianas de 18,2/15,6 y 14,3/12,2 meses), la tasa de respuesta objetiva (TRO: 48,1/47,5 y 42,5/45,4%) y la duración de la respuesta (DDR: medianas de 9,0/8,1 y 6,3/6,1 meses).

Eventos adversos: Los más comunes son náuseas (77%), vómitos (67%), apetito disminuido (42%), neutropenia (31%), recuento de neutrófilos disminuido (28%), peso disminuido (22%), pirexia (17%), hipoalbuminemia (17%), edema periférico (14%), hipertensión (9%), dispepsia (8%) y escalofríos (5%); se produjeron reacciones adversas graves en el 45 % de los pacientes, especialmente vómitos y el 20% suspendió permanentemente zolbetuximab por reacciones adversas, principalmente por vómitos y náuseas. Las reacciones adversas llevaron a la interrupción de alguna dosis de zolbetuximab en el 61% de los pacientes.

INAVOLISIB (ITOVEBI®) GENENTECH (FDA, USA)

Indicación: Tratamiento, en combinación con palbociclib y fulvestrant, de adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, resistente al sistema endocrino, con mutación de PIK3CA, positivo para el receptor hormonal (HR) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2).

Tipo: Medicamento sintético estándar constituido por la (2S)-2-[[2-[(4S)-4-(difluorometil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-5,6-dihidroimidazo[1,2-d][1,4]benzoxazepin-9-il]amino]propanamida (figura 4). Autorizado en Estados Unidos (FDA) el 11 de octubre de 2024 mediante revisión prioritaria (*Priority Review*) y designado como terapia innovadora (*Breakthrough Therapy*); no autorizado aún en la Unión Europea (EMA).

Mecanismo: Inhibidor de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) con actividad inhibidora predominantemente contra PI3K α . Induce la degradación de la subunidad alfa catalítica de PI3K mutada p110 α (codificada por el gen PIK3CA), inhibiendo la fosforilación del objetivo descendente AKT, reduciendo la proliferación celular e induciendo la apoptosis en líneas celulares de cáncer de mama con mutación de PIK3CA. La combinación de inavolisib con palbociclib y fulvestrant



aumenta la inhibición del crecimiento tumoral en comparación con cada tratamiento solo o con las combinaciones dobles.

Eficacia clínica: Un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico en 325 pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, con resistencia endocrina, mutación de PIK3CA, HR-positivo, HER2-negativo, cuya enfermedad progresó durante o dentro de los 12 meses posteriores a la finalización de la terapia endocrina adyuvante y que no habían recibido terapia sistémica previa para la enfermedad metastásica o localmente avanzada. La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP): mediana de 15,0 meses con inavolisib + palbociclib + fulvestrant y de 7,3 meses en el grupo de placebo + palbociclib + fulvestrant. Entre las variables secundarias de eficacia, la mediana de la duración de la respuesta (DOR) fue de 18,4 y 9,6 meses, respectivamente. El análisis provisional de la supervivencia global basado en la fracción de información del 63 % no alcanzó la significación estadística, pero respaldó la evaluación general de riesgo-beneficio con una reducción del riesgo del 36% (HR=0,64).

Eventos adversos: Los más comunes ($\geq 20\%$) son disminución de neutrófilos, disminución de hemoglobina, aumento de glucosa en ayunas, disminución de plaquetas, disminución de linfocitos, estomatitis, diarrea, disminución de calcio, fatiga, disminución de potasio, aumento de creatinina, aumento de ALT, náuseas, disminución de sodio, disminución de magnesio, erupción cutánea, disminución del apetito, infección por COVID-19 y dolor de cabeza. Se produjeron reacciones adversas graves en el 24% de los casos y reacciones adversas mortales en el 3,7%. Se produjo una interrupción permanente del tratamiento debido a una reacción adversa en el 6% de los casos, interrupciones de la dosis en el 69% de los casos y reducciones de la dosis en el 14%.

OBECABTAGENE AUTOLEUCCEL (AUCATZYL®) AUTOLUS (FDA, USA)

Indicación: Tratamiento de adultos con leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B en recaída o refractaria.

Tipo: Medicamento de terapia avanzada (génica), constituido por células T autólogas modificadas genéticamente dirigidas a CD19. Autorizado en Estados Unidos (FDA) el 8 de noviembre de 2024 y designado como terapia avanzada de medicina regenerativa (*Regenerative Medicine Advanced Therapy, RMAT*); no autorizado aún en la Unión Europea (EMA).

Mecanismo: Inmunoterapia de células T autólogas modificadas genéticamente dirigidas a CD19 que comprende las células T del propio paciente que se transducen con un vector lentiviral para expresar un receptor de antígeno quimérico anti-CD19 (CAR). El CAR está compuesto por un fragmento variable de cadena única (scFv) anti-CD19 murino unido a los dominios coestimuladores 4-1BB y CD3-zeta.

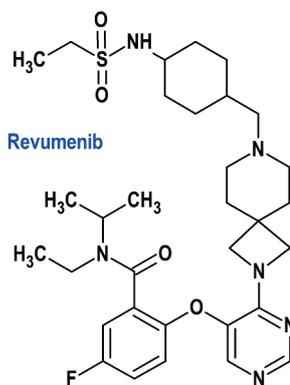
Eficacia clínica: Un ensayo clínico abierto, multicéntrico y de un solo brazo en el que participaron 112 adultos con leucemia linfoblástica aguda de células B CD19-positivas en recaída o refractaria, que debían haber sufrido una recaída tras una remisión de 12 meses o menos de duración, haber sufrido una recaída o haber sufrido una leucemia linfoblástica aguda refractaria tras dos o más líneas previas de terapia sistémica, o haber sufrido una recaída o una recaída refractaria tras 3 o más meses de un trasplante alogénico de células madre. Las variables principales de eficacia fueron la tasa y la duración de la remisión completa (RC) lograda dentro de los 3 meses posteriores a la infusión. Las medidas de resultado adicionales fueron la tasa y la duración de la remisión completa general, que incluye la remisión completa y la remisión completa con recuperación hematológica incompleta (RCi), en cualquier momento. De los 65 pacientes evaluables para la eficacia,



27 pacientes (42%) lograron la RC dentro de los 3 meses y la duración media de la RC lograda dentro de los 3 meses fue de 14,1 meses.

Eventos adversos: Los más comunes ($\geq 20\%$) incluyeron el síndrome de liberación de citocinas (CRS), infecciones, dolor musculoesquelético, infecciones virales, fiebre, náuseas, trastornos infecciosos bacterianos, diarrea, neutropenia febril, ICANS, hipotensión, dolor, fatiga, dolor de cabeza, encefalopatía y hemorragia. El CRS se produjo en el 75% (3% de Grado 3) y las toxicidades neurológicas se produjeron en el 64% (12% de Grado ≥ 3), incluido el síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias (ICANS) en el 24% (7% de Grado ≥ 3).

REVUMENIB (REBUFORJ®) SUNDAX (FDA, USA)



Indicación: Tratamiento de leucemia aguda con presencia de una translocación KMT2A en células de la médula ósea.

Tipo: Medicamento sintético estándar constituido por la N-etil-2-[4-[7-[[4-(etilsulfonilamino)ciclohexil]metil]-2,7-diazapiro[3.5]nonan-2-il]pirimidin-5-il]oxi-5-fluoro-N-propan-2-ilbenzamida (figura 5). Autorizado en Estados Unidos (FDA) el 15 de noviembre de 2024 como medicamento huérfano (*Orphan drug*), mediante revisión prioritaria (*Priority Review*) y designado como terapia innovadora (*Breakthrough Therapy*); no autorizado aún en la Unión Europea (EMA).

Mecanismo: Inhibidor de la menina, bloquea

la interacción de la lisina metiltransferasa 2A (KMT2A) de tipo salvaje y de las proteínas de fusión KMT2A con la menina. La unión de las proteínas de fusión KMT2A con la menina está implicada en las leucemias agudas con reordenamiento de KMT2A (KMT2Ar) a través de la activación de una vía transcripcional leucemogénica. La inhibición de la interacción menina-KMT2A con revumenib altera la transcripción de múltiples genes, incluidos los marcadores de diferenciación.

Eficacia clínica: Un ensayo multicéntrico abierto con una cohorte de un solo brazo en 104 pacientes adultos y pediátricos (de al menos 30 días de vida) con leucemia aguda en recaída o refractaria (R/R) con una translocación KMT2A; se excluyeron los pacientes con una duplicación parcial en tándem 11q23. Las variables principales de eficacia fueron la remisión completa (RC) más RC con recuperación hematológica parcial (RCh), la duración de RC+RCh y la conversión de dependencia de transfusiones a independencia. La tasa de RC+RCh fue del 21,2% y la duración media de RC+RCh fue de 6,4 meses. De los 22 pacientes que alcanzaron RC o RCh, la mediana de tiempo hasta la RC o la RCh fue de 1,9 meses. Entre los 83 pacientes dependientes de transfusiones de glóbulos rojos (RBC) y/o plaquetas al inicio, 12 (14%) se volvieron independientes de las transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas durante cualquier período de 56 días posterior al inicio. De los 21 pacientes que no recibían transfusiones de glóbulos rojos ni de plaquetas al inicio del estudio, 10 (48%) permanecieron independientes de las transfusiones durante cualquier período de 56 días posterior al inicio.

Eventos adversos: Los más comunes ($\geq 20\%$) son hemorragia, náuseas, aumento de fosfato, dolor musculoesquelético, infección, aumento de aspartato aminotransferasa, neutropenia febril, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de la hormona paratiroidea intacta, infección bacteriana, diarrea, síndrome de diferenciación, prolongación del intervalo QT



del electrocardiograma, disminución de fosfato, aumento de triglicéridos, disminución de potasio, disminución del apetito, estreñimiento, edema, infección viral, fatiga y aumento de la fosfatasa alcalina. Se produjeron reacciones adversas mortales en 4 (3%) pacientes. Se notificaron reacciones adversas graves en 99 (73%) pacientes, especialmente infección (24%), neutropenia febril (19%), infección bacteriana (17%), síndrome de diferenciación (12%), hemorragia (9%) y trombosis (5%). Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción de la dosis se produjeron en el 42% de los pacientes, principalmente prolongación del intervalo QT del electrocardiograma, neutropenia febril, síndrome de diferenciación, infección, hipocalcemia y náuseas. Las reacciones adversas que llevaron a la reducción de la dosis se produjeron en el 10% de los pacientes, más frecuentemente por prolongación del intervalo QT del electrocardiograma. Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción permanente se produjeron en el 12% de los pacientes, debido mayoritariamente a infección e insuficiencia respiratoria.

ZANIDATAMAB (ZIHERA®) JAZZ (FDA, USA)

Indicación: Tratamiento de adultos con cáncer de vías biliares (CVB) previamente tratado, irreseccable o metastásico HER2 positivo (IHC 3+).

Tipo: Medicamento biológico constituido por un anticuerpo humanizado, similar a IgG, biespecífico, dirigido a HER2. Autorizado en Estados Unidos (FDA) el 20 de noviembre de 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 innovadora (*Breakthrough Therapy*); no autorizado aún en la Unión Europea (EMA).

Mecanismo: Anticuerpo biespecífico dirigido a HER2 que se une a dos sitios extracelulares

de HER2, dando como resultado la internalización que conduce a una reducción del receptor en la superficie de la célula tumoral. Induce citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP), dando como resultado la inhibición del crecimiento tumoral y la muerte celular.

Eficacia clínica: Un ensayo abierto, multicéntrico, de un solo brazo en 62 pacientes con cáncer de vías biliares HER2-positivo (IHC 3+) metastásico o irreseccable que habían recibido al menos un régimen de quimioterapia sistémica con gemcitabina previo y con función cardíaca adecuada (definida como FEVI de al menos el 50%). Las principales medidas de resultados de eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva, un 52% (3,2% completa y 48% parcial) y la duración de la respuesta, con una mediana de 14,9 meses (más de 6 meses en el 59% de los pacientes y más de 12 en el 44%).

Eventos adversos: Los más comunes (\pm 20%) son diarrea, reacción relacionada con la infusión, dolor abdominal y fatiga. Se produjeron reacciones adversas graves en el 53% de los pacientes, especialmente obstrucción biliar (15%), infección del tracto biliar (8%), sepsis (8%), neumonía (5%), diarrea (3,8%), obstrucción gástrica (3,8%) y fatiga (2,5%). La interrupción permanente debido a una reacción adversa ocurrió en el 2,5% de los pacientes, incluyendo fracción de eyección reducida y neumonitis. Las interrupciones de la dosis debido a una reacción adversa se produjeron en el 41%, debido a diarrea, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, disminución de la fracción de eyección, neumonía, colangitis, fatiga, obstrucción biliar, dolor abdominal, aumento de la creatinina en sangre y disminución del potasio. Se produjeron reducciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 4% de los pacientes, especialmente por diarrea, náuseas y pérdida de peso.

ZENOCOTUZUMAB (BIZENGRI®) MERUS (FDA, USA)

Indicación: Tratamiento de adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado irresecable o metastásico que alberga una fusión del gen neuregulina 1 (NRG1) con progresión de la enfermedad durante o después de una terapia sistémica previa; tratamiento de adultos con adenocarcinoma pancreático avanzado irresecable o metastásico que alberga una fusión del gen neuregulina 1 (NRG1) con progresión de la enfermedad durante o después de una terapia sistémica previa.

Tipo: Medicamento biológico, de terapia avanzada (génica, celular somática), constituido por un anticuerpo humanizado biespecífico dirigido a HER2 y HER3, de tipo inmunoglobulina G1 (IgG1) de longitud completa y bajo en fucosa. Autorizado en Estados Unidos (FDA) el 4 de diciembre de 2024 como medicamento huérfano (*Orphan drug*), mediante revisión prioritaria (*Priority Review*) y designado como terapia innovadora (*Breakthrough Therapy*); no autorizado aún en la Unión Europea (EMA).

Mecanismo: Anticuerpo biespecífico que se une a los dominios extracelulares de HER2 y HER3 expresados en la superficie de las células, incluidas las células tumorales, inhibiendo la dimerización de HER2:HER3 y previniendo la unión del gen neuregulina 1 (NRG1) a HER3. Zenocutuzumab disminuye la proliferación celular y la señalización a través de la vía de la fosfoinosítido 3-cinasa (PI3K)-AKT-diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR). Además, zenocutuzumab media la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC).

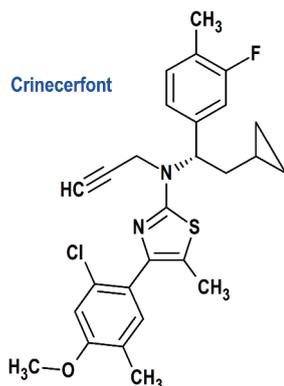
Eficacia clínica: Un estudio clínico multicéntrico, abierto y de múltiples cohortes que incluyeron a 64 pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado o metastásico con fusión

NRG1 positiva que tuvieron progresión de la enfermedad después del tratamiento estándar para su enfermedad. Las variables principales de eficacia la tasa de respuesta global confirmada (33%; 1,6% completa y 31% parcial) y la duración de la respuesta (mediana de 7,4 meses; en un 43% fue de al menos 6 meses) determinada por una revisión central independiente ciega (BICR). En otro estudio clínico multicéntrico, abierto y de múltiples cohortes se incluyeron a 30 pacientes adultos con adenocarcinoma de páncreas avanzado o metastásico con fusión NRG1 positiva que tuvieron progresión de la enfermedad después del tratamiento estándar. Las variables principales de eficacia la tasa de respuesta global confirmada (40%; 3,3% completa y 37% parcial) y la duración de la respuesta (rango de 3,7 a 16,6 meses; en un 67% fue de al menos 6 meses) determinada por una revisión central independiente ciega (BICR).

Eventos adversos: Los más comunes ($\geq 10\%$) fueron diarrea, dolor musculoesquelético, fatiga, náuseas, reacciones relacionadas con la infusión, disnea, erupción cutánea, estreñimiento, vómitos, dolor abdominal y edema; las anomalías de laboratorio de grado 3 o 4 más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron aumento de la gamma-glutamil transferasa, disminución de la hemoglobina, disminución del sodio y disminución de las plaquetas. Se produjeron reacciones adversas graves en el 23 % de los pacientes, especialmente anemia, trombocitopenia, taquicardia, dolor abdominal, hemorragia hemorroidal, náuseas, ictericia colestásica, COVID-19, absceso hepático, fractura traumática, aumento de la creatinina en sangre, dolor de espalda, síndrome mielodisplásico y trastorno respiratorio. Se produjeron interrupciones de la dosis debido a una reacción adversa, excluidas las debidas a reacciones relacionadas con la infusión, en el 33 % de los pacientes.



CRINECERFONT (CRENESSITY®) NEUROCRINE (FDA, USA)



Indicación: Tratamiento complementario al reemplazo de glucocorticoides para controlar los andrógenos en pacientes adultos y pediátricos de 4 años de edad y mayores con hiperplasia suprarrenal congénita clásica.

Tipo: Medicamento sintético estándar constituido por la 4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-N-[(1S)-2-ciclopropil-1-(3-fluoro-4-metilfenil)etil]-5-metil-N-prop-2-inil-1,3-tiazol-2-amina (figura 6). Autorizado en Estados Unidos (FDA) el 13 de diciembre de 2024 como medicamento huérfano (*Orphan drug*), por vía rápida (*Fast Track*), mediante revisión prioritaria (*Priority Review*) y designado como terapia innovadora (*Breakthrough Therapy*); no autorizado aún en la Unión Europea (EMA).

Mecanismo: Antagonista selectivo del receptor del factor liberador de corticotropina (CRF) tipo 1. Crinecerfont bloquea la unión del CRF a los receptores CRF tipo 1 en la hipófisis, pero no a los receptores CRF tipo 2. La unión de Crinecerfont a los receptores CRF tipo 1 inhibe la secreción de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) de la hipófisis, reduciendo así la producción de andrógenos suprarrenales mediada por ACTH.

Eficacia clínica: Dos ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en 182 adultos y 103 niños con CAH clásica. En el primer ensayo, 122 adultos recibieron Crenessity dos veces al día y 60 recibieron placebo dos veces al día durante 24 semanas. Después de las primeras cuatro semanas del

ensayo, la dosis de glucocorticoides se redujo a niveles de reemplazo y luego se ajustó en función de los niveles de androstenediona. La variable principal de eficacia fue el cambio desde el inicio en la dosis diaria total de glucocorticoides mientras se mantenía el control de la androstenediona al final del ensayo (-27% vs. -10%). En el segundo ensayo, 69 pacientes pediátricos recibieron Crenessity dos veces al día y 34 recibieron placebo dos veces al día durante 28 semanas. La variable principal de eficacia fue el cambio desde el inicio en el nivel sérico de androstenediona en la semana 4. El grupo que recibió Crenessity experimentó una reducción estadísticamente significativa desde el inicio en el nivel sérico de androstenediona, en comparación con un aumento promedio desde el inicio en el grupo placebo. Al final del ensayo, los pacientes asignados a Crenessity pudieron reducir su dosis diaria de glucocorticoides en un 18% mientras mantenían el control de los niveles de androstenediona en comparación con un aumento de la dosis diaria de glucocorticoides de casi el 6% en los pacientes asignados a placebo.

Eventos adversos: Los más comunes son fatiga (25% vs. 15% con placebo), vértigo (8/3%), artralgia (7/0%) y dolor de espalda (6/3%).

REMESTEMCEL-L (RYONCIL®) MESOBLAST (FDA, USA)

Indicación: Tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped aguda refractaria a esteroides (SR-aGVHD) en pacientes pediátricos de 2 meses de edad y mayores.

Tipo: Medicamento de terapia avanzada (celular somática), constituido por células estromales mesenquimales humanas (hMSC) derivadas de médula ósea alogénica. Autorizado en Estados Unidos (FDA) el 18 de diciembre de 2024 como medicamento huérfano (*Orphan drug*), por vía rápida (*Fast Track*) y mediante revisión prioritaria (*Priority Review*); no autorizado aún en la Unión Europea (EMA).

Mecanismo: La enfermedad de injerto contra huésped aguda refractaria a los esteroides es una afección grave y potencialmente mortal que puede presentarse como una complicación del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (sanguíneas) (alo-HSCT). Las células madre mesenquimales humanas (hMSC) sirven para regular a la baja las respuestas inflamatorias y producir citocinas antiinflamatorias y factores de crecimiento para promover la reparación tisular.

Eficacia clínica: Un estudio multicéntrico de un solo brazo en 54 participantes pediátricos con SR-aGVHD después de someterse a un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas. Las variables principales de eficacia fueron en la tasa y la duración de la respuesta al tratamiento 28 días después de iniciar el tratamiento con Ryoncil. Los participantes del estudio que tuvieron una respuesta parcial o mixta al tratamiento (mejoría de la condición en un órgano sin cambios - parcial - o con un empeoramiento de la condición - mixta - en otro órgano) recibieron infusiones adicionales una vez por semana durante cuatro semanas adicionales. Dieciséis participantes del estudio (30%) tuvieron una respuesta completa al tratamiento, mientras que 22 participantes del estudio (41%) tuvieron una respuesta parcial.

Eventos adversos: Los más comunes son infecciones, fiebre, hemorragia, edema, dolor abdominal e hipertensión.

COSIBELIMAB (UNLOXCYT®) CHECKPOINT (FDA, USA)

Indicación: Tratamiento de adultos con carcinoma escamocelular cutáneo metastásico (mCSCC) o CSCC localmente avanzado (laCSCC) que no son candidatos para cirugía curativa o radiación curativa.

Tipo: Medicamento biológico constituido por un anticuerpo monoclonal lambda IgG1 humano. Autorizado en Estados Unidos (FDA)

el 13 de diciembre de 2024; no autorizado aún en la Unión Europea (EMA).

Mecanismo: Anticuerpo bloqueador del ligando de muerte programada 1 (PD-L1) humano. El PD-L1 puede expresarse en células tumorales y células inmunitarias que se infiltran en tumores y puede contribuir a la inhibición de la respuesta inmunitaria antitumoral en el microambiente tumoral. La unión del PD-L1 a los receptores PD-1 y B7.1 que se encuentran en las células T y las células presentadoras de antígenos suprime la actividad citotóxica de las células T, la proliferación de células T y la producción de citocinas. El cosibelimab se une al PD-L1 y bloquea la interacción entre el PD-L1 y sus receptores PD-1 y B7.1. Esta interacción libera los efectos inhibidores del PD-L1 sobre la respuesta inmunitaria antitumoral. También se ha demostrado que el cosibelimab induce citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos.

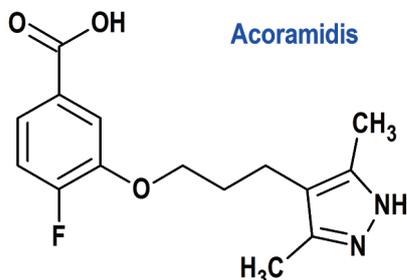
Eficacia clínica: Un ensayo multicéntrico, multicohorte, abierto, en 109 pacientes con carcinoma espinocelular metastásico o carcinoma espinocelular laxo que no eran candidatos a cirugía curativa o radioterapia curativa. Las variables principales de eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva (ORR) y la duración de la respuesta (DOR). La ORR fue del 47% para los pacientes con carcinoma espinocelular metastásico y del 48% para los pacientes con carcinoma espinocelular laminar. La DOR mediana no se alcanzó (rango: 1,4+, 34,1+) en los pacientes con carcinoma espinocelular metastásico y fue de 17,7 meses (rango: 3,7+, 17,7) en los pacientes con carcinoma espinocelular laminar.

Eventos adversos: Los más comunes ($\geq 10\%$) son fatiga, dolor musculoesquelético, erupción cutánea, diarrea, hipotiroidismo, estreñimiento, náuseas, dolor de cabeza, prurito, edema, infección localizada e infección del tracto urinario.



(N) SISTEMA NERVIOSO

ACORAMIDIS (ATTRUBY®) BRIDGEBIO (FDA, USA)



Indicación: Tratamiento de los adultos con miocardiopatía debida a amiloidosis mediada por transtiretina (ATTR-CM) de tipo salvaje (wATTR-CM) o hereditaria (hATTR-CM) para reducir la muerte y la hospitalización relacionadas con problemas cardíacos.

Tipo: Medicamento sintético estándar constituido por el ácido 3-[3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)propoxi]-4-fluorobenzoico (figura 7). Autorizado en Estados Unidos (FDA) el 22 de noviembre de 2024 como medicamento huérfano (*Orphan drug*); evaluado favorablemente en la Unión Europea (CHMP, EMA) el 12 de diciembre de 2024.

Mecanismo: Estabilizador selectivo de la transtiretina (TTR), una proteína plasmática, tetramérica, cuya función es la de transportar tiroxina y proteína ligada al retinol. La TTR se sintetiza fundamentalmente en el hígado, aunque también en menor cuantía en otras localizaciones como los plexos coroideos o la retina. Acoramidis se une a la TTR en los sitios de unión de la tiroxina y retarda la disociación del tetrámero de TTR en sus monómeros constituyentes, el paso limitante de la velocidad en la amiloidogénesis.

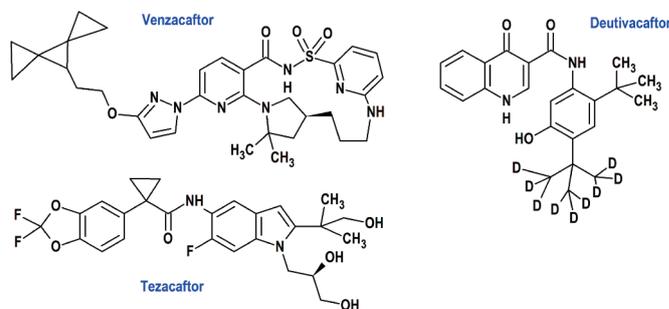
Eficacia clínica: Un estudio multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 611 pacientes adultos con ATTR-CM de tipo salvaje o hereditario. Las variables principales de eficacia fueron la mortalidad por todas las causas y la frecuencia acumulada de hospitalizaciones relacionadas con

enfermedades cardiovasculares (HCV) durante 30 meses. Al final de este periodo, más pacientes que tomaban acoramidis en comparación con placebo estaban vivos (81% frente a 74%) y hubo menos HVC (media de 0,3 vs. 0,6 por año).

Eventos adversos: Los más comunes son diarrea y dolor abdominal superior. La mayoría son leves y se resuelven sin necesidad de suspender el tratamiento.

(R) SISTEMA RESPIRATORIO

VENZACAFTOR + TEZACAFTOR + DEUTIVACAFTOR (ALYFTREK®) VERTEX (FDA, USA)



Indicación: Tratamiento de la fibrosis quística (FQ, mucoviscidosis) en pacientes de 6 años de edad y mayores que tienen al menos una mutación F508del u otra mutación sensible en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR).

Tipo: Medicamento sintético estándar constituido por la combinación a dosis fija de venzacaftor ((14S)-8-[3-(2-dispiro[2.0.2⁴.1³]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2,2-dioxo-2⁶-tia-3,9,11,18,23-pentazatetraciclo[17.3.1.1^{11,14}.0^{5,10}]tetracosa-1(22),5(10),6,8,19(23),20-hexaen-4-ona), tezacaftor (1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[1-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)indol-5-il]ciclopropano-carboxamida) y deutivacaftor (N-[2-terc-butyl-4-[1,1,1,3,3,3-hexadeuterio-2-(trideuteriometil)propan-2-il]-5-hidroxifenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida) (figura 8). Autorizado en Estados Unidos (FDA) el 20 de diciembre de 2024; no autorizado aún en

la Unión Europea (EMA).

Mecanismo: El vanzacaftor y el tezacaftor se unen a diferentes sitios de la proteína CFTR y tienen un efecto aditivo para facilitar el procesamiento celular y el tráfico de formas mutantes seleccionadas de CFTR (incluido F508del-CFTR) para aumentar la cantidad de proteína CFTR entregada a la superficie celular en comparación con cada molécula sola. El deutivacaftor potencia la probabilidad de apertura del canal (o activación) de la proteína CFTR en la superficie celular. El efecto combinado de vanzacaftor, tezacaftor y deutivacaftor es un aumento de la cantidad y la función de CFTR en la superficie celular, lo que resulta en un aumento de la actividad de CFTR medida tanto por el transporte de cloruro mediado por CFTR como por el cloruro en el sudor en pacientes con fibrosis quística.

Eficacia clínica: Dos ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con fármaco activo de 52 semanas de duración que compararon ALYFTREK y una combinación a dosis fija que contenía elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor (ELX/TEZ/IVA). En los dos ensayos participaron un total de 971 pacientes de 12 años o más con fibrosis quística que tenían al menos una mutación F508del u otras mutaciones que respondían a ELX/TEZ/IVA en el gen CFTR. En ambos ensayos, el criterio de valoración principal evaluó la no inferioridad en el cambio absoluto medio en ppFEV1 (porcentaje previsto del volumen espiratorio forzado en 1 segundo) desde el inicio hasta la semana 24 y un criterio de valoración secundario clave evaluó el cambio absoluto medio desde el inicio en el cloruro en el sudor hasta la semana 24 en los grupos de tratamiento con ALYFTREK y ELX/TEZ/IVA. En el ensayo 1, el tratamiento con ALYFTREK dio como resultado una diferencia media de mínimos cuadrados de 0,2 puntos porcentuales en el cambio absoluto en el ppFEV1 desde el inicio hasta la semana 24 en comparación con ELX/TEZ/IVA, junto con una diferencia de -8,4 puntos en cloruro en el sudor. En el ensayo 2, la diferencia media de mínimos cuadrados fue de 0,2 puntos porcentuales en el cambio absoluto en el

ppFEV1 y una diferencia de -2,8 puntos en cloruro en el sudor.

Eventos adversos: Los más comunes son tos (25%), nasofaringitis (21%), infección del tracto respiratorio superior (21%), dolor de cabeza (16%), dolor orofaríngeo (14%), gripe (11%), fatiga (11%), aumento de ALT (8%), erupción cutánea (8%), aumento de AST (7%) y congestión sinusal (7%). La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento prematuramente debido a reacciones adversas fue del 3,8%.

(V) VARIOS

VASO DE INGENIERÍA TISULAR ACELULAR (SYMVESS®) HUMACYTE (FDA, USA)

Indicación: Uso en adultos como conducto vascular para lesiones arteriales de las extremidades cuando se necesita una revascularización urgente para evitar la pérdida inminente de la extremidad y el injerto de vena autóloga no es factible.

Tipo: Medicamento de terapia avanzada (ingeniería tisular) constituido por un conducto vascular diseñado con tejido acelular y compuesto de proteínas de la matriz extracelular (ECM) humana que se encuentran normalmente en los vasos sanguíneos humanos. Se fabrica mediante un proceso que utiliza células musculares lisas vasculares humanas derivadas de tejido aórtico humano. Autorizado en Estados Unidos (FDA) el 19 de diciembre de 2024 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: Conducto vascular acelular que exhibe actividad mecánica y biológica capaz de soportar las fuerzas asociadas con el flujo sanguíneo arterial y la sutura durante la implantación, además puede favorecer la unión y proliferación celular. Tiene un diámetro interno de 6 mm y una longitud de 42 cm. Es fabricado mediante un proceso de ingeniería de tejidos en el que células



musculares lisas vasculares humanas derivadas de tejido aórtico humano considerado adecuado para trasplante se almacenan, se expanden y se siembran en un andamio de malla tubular. El andamio sembrado de células se cultiva en un sistema de biorreactor biomimético para generar una construcción tubular intermedia que contiene células musculares lisas vasculares y la matriz extracelular que las células depositaron. Un proceso final de descelularización elimina el material genético y celular humano mientras se mantiene la estructura de la matriz extracelular y la actividad mecánica y biológica.

Eficacia clínica: Estudio prospectivo, multicéntrico y de un solo brazo en 54 pacientes con traumatismo vascular potencialmente mortal o que amenazaba la extremidad. La variable principal de eficacia fue la permeabilidad primaria (flujo sanguíneo presente sin ninguna intervención) y la permeabilidad secundaria (al menos una intervención necesaria para mantener el flujo sanguíneo) 30 días después de la implantación. De los 54 pacientes evaluados, 36 (67%) mantuvieron la permeabilidad primaria y 39 (72%) mantuvieron la permeabilidad secundaria el día 30. Cinco pacientes (9%) se sometieron a la amputación de la extremidad tratada dentro de los primeros 30 días y ocho (15%) pacientes se sometieron a la amputación de la extremidad tratada al final del estudio (mes 36).

Eventos adversos: Los más graves incluyen la rotura del injerto, la falla anastomótica y la trombosis. Dado que el producto utiliza células de un donante humano y reactivos de origen humano y bovino (vaca), no es descartable que pueda producirse la transmisión de enfermedades infecciosas o agentes infecciosos.

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.

Producto Calificado para Enfermedades Infecciosas. (*Qualified Infectious Disease Product*): un medicamento antibacteriano o antifúngico para uso humano destinado a tratar infecciones graves o potencialmente mortales, incluidas aquellas causadas por un patógeno resistente a antibacterianos o antifúngicos, incluidos patógenos infecciosos nuevos o emergentes.

Si desea citar nuestro artículo:

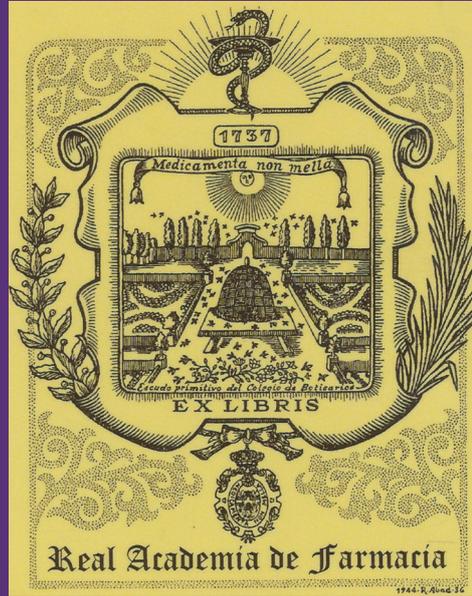
Medicamentos novedosos autorizados recientemente por ema y fda (4º trimestre de 2024)

Santiago Cuéllar Rodríguez

An Real Acad Farm (Internet).

An. Real Acad. Farm. Vol. 90. nº 4 (2024) · pp. 527-544

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2024.90.04.07>



MINISTERIO
DE CIENCIA, INNOVACIÓN
Y UNIVERSIDADES