



Inteligencia
Tecnológica *en la*
industria farmacéutica
y de la salud

Karla Mariela Rodríguez Mata • José Luis Solleiro Rebolledo • Rosario Castañón Ibarra

Inteligencia
Tecnológica
en la
industria
farmacéutica
y de la salud

Título: *Inteligencia tecnológica en la industria farmacéutica y de la salud*

Coordinación: José Luis Solleiro Rebolledo

Autores: Karla Mariela Rodríguez Mata, José Luis Solleiro Rebolledo, Rosario Castañón Ibarra

Cuidado de la edición: Xochitl Sánchez Ramírez

Diseño editorial: Carolina Ruiz López

Este documento es el resultado de las actividades realizadas en el proyecto "Diseño del marco estratégico para la estructuración del Sistema Estatal de Innovación y la implementación de la Agenda de Innovación del Estado de México" el cual ha sido apoyado por el FONDO PARA LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y DESARROLLO TECNOLÓGICO DEL ESTADO DE MÉXICO, operado a través del Consejo Mexiquense de Ciencia y Tecnología.

Todos los derechos reservados.

Se prohíbe la reproducción total o parcial de esta obra incluido el diseño de interiores y portada sea cual fuere el medio, electrónico o mecánico, sin el consentimiento de los autores

Ciudad de México, diciembre de 2018.

Los autores extienden un reconocimiento especial al Dr. Dagoberto Cortés Cervantes, por su invaluable apoyo en la revisión técnica de este documento.

Inteligencia
Tecnológica
en la
**industria
farmacéutica**
y de la salud

Contenido

Introducción	11
Antecedentes	12
Descripción general del sector	12
Cadena de valor	21
Actores del ecosistema de innovación	27
Instituciones de educación superior y universidades	27
Centros de investigación en el Estado de México	28
Empresas en el Estado de México	28
Dependencias y organismos gubernamentales presentes en el Estado de México	31
Estudios previos en el Estado de México	32
Principales problemáticas a las que se enfrenta el sector de manera global	34
Impulsores de la industria farmacéutica y de la salud	36
Plataformas tecnológicas de interés para el Estado de México	38
Metodología	41
Fuentes de información	41
Resultados	42
Sistemas de administración de fármacos	42
Encapsulado	48
Vehículos de entrega	51
Estrategias de focalización	55
Teranóstica	59
Mejoras en nanomateriales	66
Bioconjugación	70
Tecnologías en Imagenología	76
Biofármacos	80
Conjugación anticuerpo-fármaco	87
Líneas celulares humanas	92
Vacunas	97
Medicina regenerativa/Ingeniería de tejidos	102
Biomateriales	109
Generación de órganos	116
Técnicas para el montaje de células en estructuras tridimensionales	118
Bioimpresión	120
Generación de órganos completos	122

Interconectividad en el área de la salud	123
Recolección y análisis de información	129
Gestión de datos	131
Ciberseguridad	132
Interoperabilidad de los sistemas de salud.....	133
Internet de las cosas.....	136
Telemedicina	137
Análisis de Resultados.....	139
Sistemas de administración de fármacos.....	144
Teranóstica.....	145
Biofármacos	145
Medicina Regenerativa	145
Interoperabilidad.....	146
Conclusiones.....	147
Referencias.....	149



Inteligencia
Tecnológica *en la*
industria farmacéutica
y de la salud

Introducción

El presente documento se desarrolló en el ámbito del proyecto “**Diseño del marco estratégico para la estructuración del Sistema Estatal de Innovación y la implementación de la Agenda de Innovación del Estado de México**”, coordinado por el Consejo Mexiquense de Ciencia y Tecnología (COMECYT), cuyo propósito es identificar elementos clave del sistema estatal de innovación que conduzcan a una adecuada implementación de la agenda de innovación del Estado de México, a través de la identificación de programas y proyectos relevantes para seis sectores estratégicos de la entidad: aeroespacial, agroalimentario, automotriz, industria farmacéutica y de la salud, plásticos y químico.

Este estudio tiene el propósito de identificar las tecnologías que influyen directamente en la competitividad de la industria farmacéutica y de la salud, y la evolución de estas en un futuro cercano; también, se ubican avances científicos y tecnologías en desarrollo con posible impacto en el sector. Estos hallazgos serán de utilidad para vislumbrar los retos tecnológicos que enfrentarán los distintos actores del sistema de innovación del Estado de México, entre ellos el COMECYT, para responder a las demandas de la industria farmacéutica y de la salud desde una óptica internacional.

El documento está dividido en siete secciones. En la primera se presenta la descripción general del sector, apoyándose para ello en el concepto de cadena de valor; a través de esta se ubican las distintas actividades que conforman el sector: diseño, producción, comercialización, distribución y acciones de apoyo. También, como complemento a la cadena de valor, se identifican, a través del *Sistema de Clasificación Industrial de América del Norte* las distintas ramas económicas que, en México, comprende la industria bajo estudio. A partir del análisis de esta información se identifican las principales problemáticas que enfrenta el sector y que dificultan el desarrollo tecnológico, las cuales se presentan en la segunda parte.

En la tercera sección se enlistan las fuerzas impulsoras generales del desarrollo tecnológico del sector. Posteriormente, en el cuarto apartado, se abordan las plataformas tecnológicas de mayor peso en de la industria farmacéutica y de la salud, sobre las cuales se basan los desarrollos enfocados a tecnologías sanitarias de prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación en dispositivos médicos y medicamentos. Con base en lo anterior se establecen las áreas para las cuales se desarrollaron actividades de vigilancia tecnológica.

En la sección de metodología se presentan las actividades realizadas para el desarrollo del estudio, así como, las fuentes de información y los criterios de búsqueda utilizados en bases de datos especializadas, como publicaciones arbitradas y patentes. Cabe mencionar

que para la definición de problemáticas, impulsores y tendencias generales se realizaron entrevistas a expertos nacionales y a empresarios del estado, como complemento a estas actividades se asistió a exposiciones y conferencias relacionadas al sector.

En la quinta sección se presentan los principales resultados para cada tendencia identificada: patrones y tendencias de las invenciones protegidas respecto al número de patentes solicitadas por empresas, países o áreas de aplicación; los principales desafíos técnicos que cada tecnología presenta, así como, los avances tecnológicos para su resolución y las oportunidades de mejora en tecnologías existentes.

El análisis de resultados, presentado en la sección seis, integra una visión general de la incorporación de las tendencias tecnológicas en los nuevos modelos de atención al paciente. También incluye un análisis de los principales actores (empresas, instituciones de educación superior y centros de investigación) dentro de las plataformas y tendencias tecnológicas identificadas a nivel global. Estos elementos se analizan en el contexto científico-tecnológico de México.

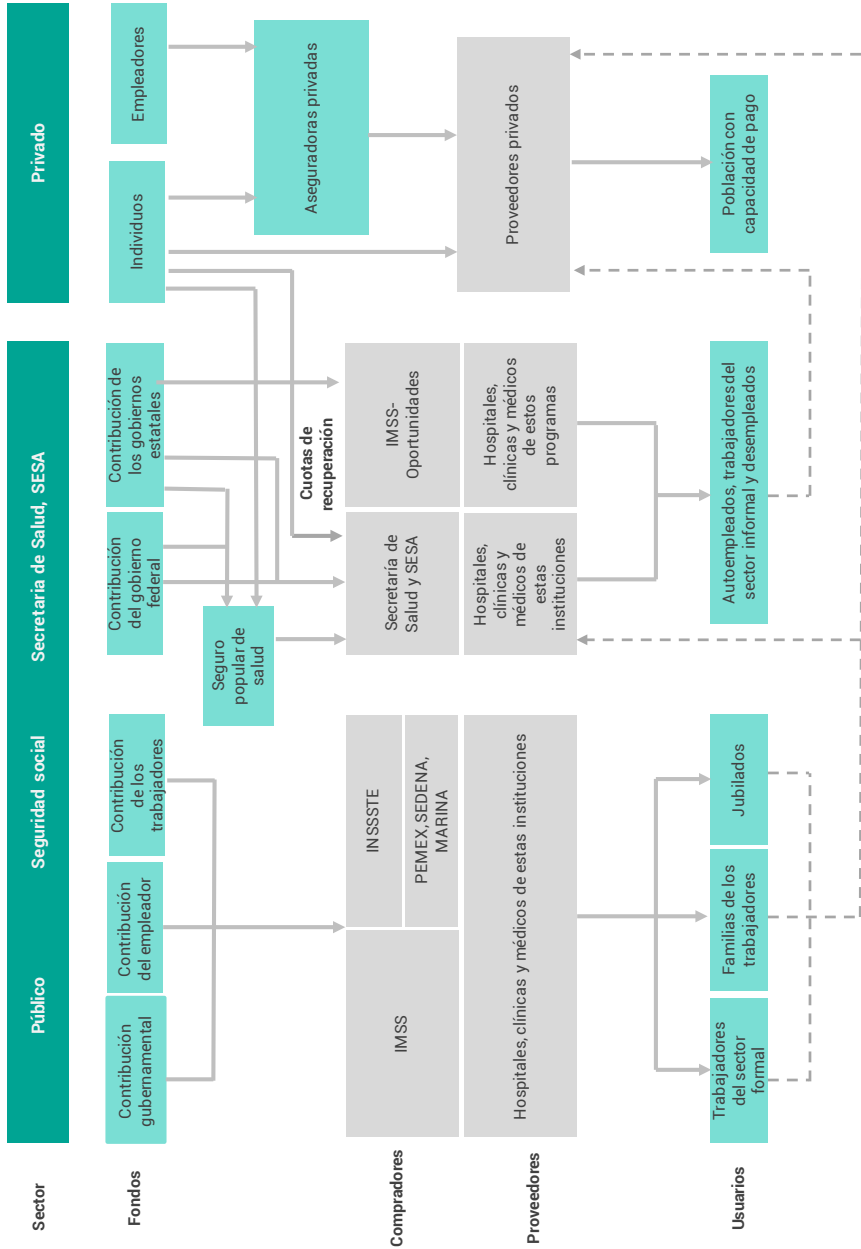
Finalmente, se describen algunas conclusiones generales en cuanto a las tendencias tecnológicas a nivel mundial, así como la recopilación de hallazgos más significativos en entrevistas y otros reportes tecnológicos especializados en el Estado de México.

Antecedentes

Descripción general del sector

El sistema de salud en México está compuesto por dos sectores: público y privado. El sector público comprende las instituciones de seguridad social que prestan servicios a los trabajadores de la economía formal, en tanto que el sector privado presta servicios a la población con capacidad de pago e incluye a las compañías aseguradoras y los prestadores de servicios que trabajan en consultorios, clínicas y hospitales privados, incluyendo a los prestadores de servicios de medicina alternativa (Dantés et al., 2011).

Figura 1. Sistema de salud de México



Fuente: (Dantés et al., 2011).

Por otra parte, el sector salud también comprende a la industria farmacéutica, que se dedica a la fabricación, preparación y comercialización de productos farmacéuticos para el diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades. Algunas empresas del sector fabrican los insumos químicos farmacéuticos a granel (producción primaria–ingredientes activos), y los preparan para su uso médico mediante métodos conocidos colectivamente como producción secundaria. Entre los procesos de producción secundaria, altamente automatizados, se encuentran la fabricación de fármacos dosificados y formulados, tales como pastillas, cápsulas o sobres para administración oral, disoluciones para inyección, óvulos y supositorios.

De acuerdo con datos publicados por ProMéxico, México es el segundo mercado más grande de América Latina para la industria farmacéutica; durante 2016 la producción fue de 10,103 millones de dólares y se espera un crecimiento del 6% para el periodo 2016-2020. El consumo mexicano de la industria farmacéutica fue de 13,595 millones de dólares en 2016 y se espera una TMCA¹ de 1% para el periodo 2016-2020 (ProMéxico, 2018).

México es el segundo exportador más importante de América Latina con un monto de 1,376 millones de dólares, los principales países de destino son Estados Unidos, Panamá y Colombia.

Cuadro 1. Principales destinos de exportación, 2016

País	2016 (USD)	Participación (%)
Estados Unidos	291,770,000	21.2
Panamá	186,355,000	13.5
Colombia	100,813,000	7.3
Chile	92,566,000	6.7
Suiza	83,479,000	6.1
Guatemala	63,781,000	4.6
Ecuador	61,456,000	4.5
Canadá	55,638,000	4
Brasil	52,782,000	3.8
Australia	47,090,000	3.4
Otros	340,430,000	24.73
Total	1,376,160,000	100

Fuente: (ProMéxico, 2018).

¹Tasa media de crecimiento anual.

Dentro de los principales productos exportados se encuentran medicinas para uso terapéutico o profiláctico, medicamentos que contengan vitaminas y antisueros.

En 2016, México importó un total de 3,745 millones de dólares en productos farmacéuticos. Los principales proveedores del país fueron Estados Unidos, Alemania y Francia.

Cuadro 2. Principales proveedores de México, 2016

País	2016 (USD)	Participación (%)
Estados Unidos	973,786,000	26
Alemania	683,322,000	18.2
Francia	411,284,000	11
Suiza	243,648,000	6.5
Italia	159,751,000	4.3
España	153,565,000	4.1
Canadá	152,694,000	4.1
Irlanda	105,446,000	2.8
India	94,752,000	2.5
Brasil	86,100,000	2.3
Otros	681,178,000	18.2
Total	3,745,526,000	100

Fuente: (ProMéxico, 2018).

México se ha convertido en un destino atractivo para invertir en la industria farmacéutica debido a la mejora del marco regulatorio, al aumento en las certificaciones de calidad y el amplio mercado que representa. La inversión extranjera directa acumulada entre 2005-2016 fue de 5,279 millones de dólares, entre 2010 y 2016 se anunciaron 26 proyectos en puerta de los cuales 7 eran proyectos de expansión y 19 de nuevas inversiones. Los principales países inversionistas fueron Canadá con un capital invertido de 144.2 millones de dólares, Francia con 75.3, India con 68.7, Alemania con 48.5 y Países Bajos con 36.2. Los destinos principales de esta inversión fueron la Ciudad de México, Jalisco y Estado de México (ProMéxico, 2018).

Cuadro 3. Empresas con capital invertido en México, 2016

País	Capital invertido (millones de dólares)	Número de empresas
Canadá	144.2	2
Francia	75.3	3
India	68.7	2
Alemania	48.5	5
Países Bajos	36.2	3

Fuente: (ProMéxico, 2018).

A noviembre de 2017, el país registró un total de 793 unidades económicas especializadas en la industria farmacéutica, donde 12 de las 25 empresas farmacéuticas más importantes del mundo tienen operaciones en México, destacan Sanofi, Roche, Pfizer, Merck & Co. y Novartis, entre otras.

Cuadro 4. Unidades económicas de la industria farmacéutica

Estado	Número de unidades económicas
Ciudad de México	232
Jalisco	166
México	82
Puebla	37
Morelos	35
Nuevo León	25
Guanajuato	25
Querétaro	24
Veracruz	23
Michoacán	18
Otros	126
Total	793

Fuente: (ProMéxico, 2018).

Figura 2. Distribución de empresas farmacéuticas nacionales e internacionales más importantes en México



Fuente: (ProMéxico, 2018).

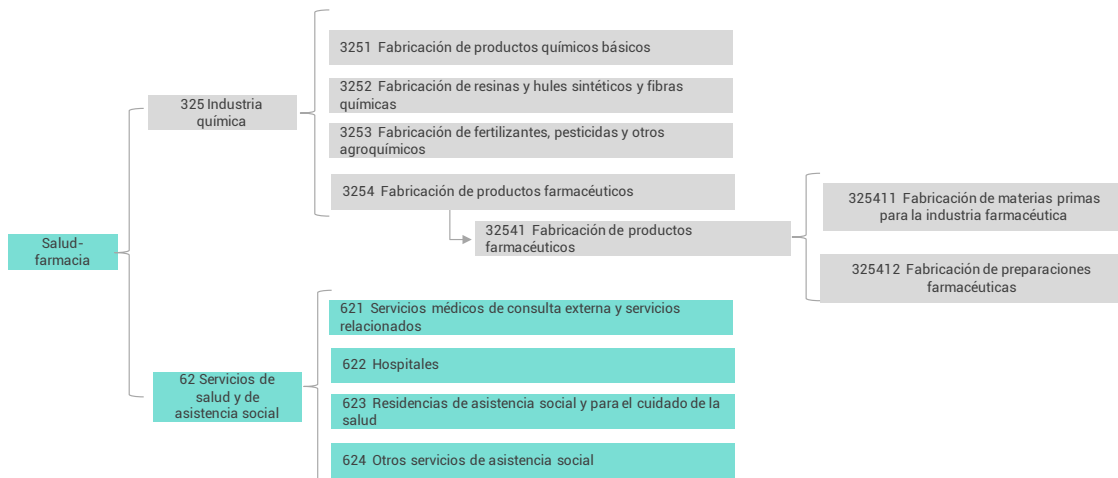
En la actualidad existen en México aproximadamente 224 laboratorios de medicamentos pertenecientes a 200 empresas, 46 de ellas forman parte de corporativos de capital mayoritariamente extranjero, las restantes son de accionistas predominantemente mexicanos. Destaca que diez laboratorios transnacionales controlan las ventas de medicamentos en el país (Solleiro, Terán, López, Inurreta, & Castillo, 2014).

Actualmente, la industria farmacéutica genera aproximadamente 41,473 empleos directos y genera impacto directo en 161 ramas de la actividad económica, representa el 2.7% del PIB de manufactura y el 0.5% del PIB del país (ProMéxico, 2015).

Bajo este contexto y de acuerdo con las actividades industriales del Estado de México y las áreas económicas prioritarias identificadas en ejercicios previos, la industria de farmacéutica y de la salud se ha establecido como área de especialización inteligente en esta entidad, la cual se define a partir de considerar el *Sistema de Clasificación Industrial de América del Norte 2013* (SCIAN) con dos sectores: la industria química (subsector 325)² y servicios de salud y de asistencia social (sector 62) (SCIAN-INEGI, 2013).

² La industria química se encuentra clasificada dentro del sector de industrias manufactureras (SCIAN-INEGI, 2013).

Figura 3. Clasificación de la industria farmacéutica y de la salud, en el Estado de México



Fuente: elaboración propia.

En las ramas de la industria química se presentan cuatro clasificaciones, entre las cuales la fabricación de productos farmacéuticos (rama 32541) se identifica como de mayor relevancia para el Estado de México, por lo que para fines del presente documento, el análisis de tendencias tecnológicas se centrará en las preparaciones de la industria farmacéutica (subrama 325412), la cual se define de la siguiente manera (SCIAN-INEGI, 2013):

Cuadro 5. Clasificación de la industria farmacéutica de acuerdo con el Sistema de Clasificación Industrial de América del Norte

Subrama	Descripción
325412 fabricación de preparaciones farmacéuticas	Unidades económicas dedicadas principalmente a la fabricación de medicamentos farmacéuticos y botánicos, productos antisépticos de uso farmacéutico, sustancias para diagnóstico, complementos alimenticios, plasmas y otros derivados de la sangre, y productos médicos veterinarios.

Fuente: elaboración propia con información de (SCIAN-INEGI, 2013).

Para el caso del sector de servicios de salud y asistencia social se identificarán plataformas tecnológicas que impacten en las categorías consideradas en los subsectores: servicios de consulta externa y servicios relacionados, hospitales, residencias de asistencia social y para el cuidado de la salud y otros servicios (621, 622, 623 y 624, respectivamente) (SCIAN-INEGI, 2013).

Cuadro 6. Clasificación del sector salud de acuerdo con el Sistema de Clasificación Industrial de América del Norte

Subsector	Descripción
621 servicios médicos de consulta externa y servicios relacionados	Unidades económicas dedicadas principalmente a proporcionar servicios de consulta médica externa general y especializada, prestados por profesionistas con estudios mínimos de licenciatura en medicina o por técnicos, personal paramédico y profesionistas que no cuentan con la licenciatura en medicina; servicios médicos a pacientes que no requieren hospitalización, como servicios de planificación familiar, atención médica externa para la rehabilitación de enfermos mentales y adictos, cirugía ambulatoria, y servicios de diálisis renal; servicios de análisis médicos y de diagnóstico para las personas; servicios calificados de enfermería, y servicios auxiliares al tratamiento médico, como servicios de ambulancias, y de bancos de órganos o sangre. Incluye también: unidades económicas dedicadas principalmente a proporcionar servicios de terapia deportiva; servicios de control de peso mediante dietas sin prescripción médica; atención médica prenatal; bancos de esperma humano, y centros de osteoporosis.
622 hospitales	Unidades económicas dedicadas principalmente a proporcionar servicios médicos, que cuentan con las instalaciones para la hospitalización de los pacientes.
623 residencias de asistencia social y para el cuidado de la salud	Unidades económicas dedicadas principalmente a proporcionar cuidados a enfermos convalecientes, en rehabilitación, incurables y terminales; a personas con problemas de retardo mental, trastorno mental y adicciones, y a ancianos, niños y discapacitados.
624 otros servicios de asistencia social	Unidades económicas dedicadas principalmente a proporcionar servicios de orientación y trabajo social; servicios comunitarios de alimentación, refugio y emergencia; servicios de capacitación para el trabajo para personas desempleadas, subempleadas o discapacitadas, y al cuidado diario de niños. Incluye también: unidades económicas dedicadas principalmente a proporcionar servicios de adopción; servicios de orientación y apoyo psicológico vía telefónica, y a brindar refugio alpino.

Fuente: elaboración propia con información de (SCIAN-INEGI, 2013).

Los servicios de salud incluyen: la salud preventiva, salud de atención a pacientes (diagnóstico y tratamientos) y salud enfocada a la mejora y/o rehabilitación.

Para el desarrollo de estos servicios, a nivel tecnológico existen medicamentos, dispositivos, así como procedimientos médicos y quirúrgicos denominados en su conjunto como tecnologías sanitarias. Estas tecnologías incluyen sistemas de organización, administración y soporte dentro de los cuales se proporciona dicha atención, de acuerdo con el Instituto de Medicina de los Estados Unidos (Instituto de Efectividad, 2018).

Figura 4. Elementos de la industria farmacéutica abordados en este estudio



Fuente: elaboración propia.

Los procedimientos médicos son prestaciones de salud (atenciones unitarias o en grupo) que se otorgan a un paciente para efectos diagnósticos, terapéuticos o quirúrgicos. Los procedimientos médicos implican el uso de equipamiento, instrumental, instalaciones y profesionales especializados, dependiendo de la complejidad del procedimiento y de las condiciones clínicas del paciente. Engloban todas aquellas intervenciones relacionadas a una cirugía y se caracterizan al suponer una acción mecánica sobre una estructura anatómica del cuerpo. Las cirugías pueden desarrollarse como parte de un tratamiento para la solución de un problema o con la finalidad de establecer un diagnóstico (Bartolomé et al., 2007; Fajardo Dolci & Hernández Torres, 2012).

Los dispositivos médicos incluyen cualquier instrumento, aparato, máquina, software, equipo biomédico u otro artículo similar o relacionado, utilizado sólo o en combinación, incluyendo sus componentes, partes, accesorios y programas informáticos que intervengan en su correcta aplicación, propuesta por el fabricante para su uso en el diagnóstico y tratamiento (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2012; ProMéxico, Secretaría de Economía, 2015).

El concepto de medicamento se refiere a la combinación de uno o más fármacos con otras sustancias farmacológicamente inactivas (excipientes). **Un fármaco o principio activo** es definido como una sustancia con composición química conocida y que es capaz de producir

efectos o cambios sobre una determinada propiedad fisiológica de quien lo consume, por lo que son empleados con fines diagnósticos, terapéuticos o preventivos. (Gmbh, 2016; Melorose, Perroy, & Careas, 2015). Los fármacos a su vez se pueden clasificar como **biotecnológicos y tradicionales**. Los primeros son obtenidos mediante la participación de organismos vivos o sus extractos y presentan estructuras proteicas activas complejas y heterogéneas con mecanismos de acción variables ya que afecta la pureza proteica y la actividad biológica, una vez que se extrae la sustancia activa se purifica y modifica mediante procesos tecnológicos avanzados, mientras que los tradicionales se producen por síntesis físico-química, son compuestos con estructuras de menor tamaño, su peso molecular es menor y su estabilidad suele ser elevada .

Para efectos del presente documento se analizarán las tendencias tecnológicas para medicamentos, dispositivos médicos y las tecnologías de la información y comunicación relacionadas con los servicios de salud, con base en las necesidades actuales tomando como referencias condiciones poblacionales, patologías principales y plataformas tecnológicas de mayor impacto a nivel global.

Cadena de valor

Las cadenas globales de valor (CGV) son un sistema de actividades económicas (que pueden ser primarias, manufactureras, logísticas, de distribución y comercialización, servicios, etc.) que establecen entre sí relaciones derivadas de la pertenencia a un mismo proceso (en cualquiera de sus fases) que conduce a la obtención de un determinado producto o servicio final. A diferencia de las cadenas productivas, el enfoque de las CGV enfatiza el valor relativo que aporta cada una de las actividades realizadas y pueden o no encontrarse en un alto grado de dispersión espacial y en escala global, es decir, los eslabones o fases de la cadena y todas las actividades conexas y auxiliares que se desarrollan pueden estar fuertemente aglomeradas en un espacio territorial concreto, por ejemplo, una ciudad o una región en un país, pero también pueden estar más o menos dispersos conformando una cadena productiva nacional, regional, internacional o incluso totalmente globalizada (con fases y eslabones dispersos en diferentes localizaciones en el mundo).

De acuerdo con esta definición, la competitividad del producto o servicio que está al final de la cadena va a depender de la eficiencia en todas las actividades que se entrelazan a lo largo de la misma y en todas sus fases. Esto implica que un mueble, una prenda de vestir, un auto, una máquina o un medicamento logrará una inserción competitiva en los mercados externos e internos, si es resultado de un sistema de valor que cuenta con una red de proveedores de insumos, materias primas, tecnología y servicios (de todo tipo) que sean eficientes, asegurando ciertos estándares de calidad, costos y tiempos de entrega. Al respecto de esto último, no sólo se trata de eficiencia productiva pura, sino que es muy importante la coordinación de actividades a lo largo de toda la cadena (Flacso, 2013).

La industria de la salud es altamente desarrollada, compleja y que tiende a la globalización: integra redes de conocimiento científico y técnico, una importante capacidad de manufactura especializada y vastos sistemas de comercialización y distribución. Tiene asimismo, una indudable función social ya que contribuye a mejorar la salud de las personas y por lo tanto, coadyuva a elevar su calidad de vida (Solleiro et al., 2014). De forma general los eslabones que integran la cadena de valor de esta industria son:

- **Proveeduría y servicios.** Se refiere al suministro o abastecimiento de todo lo necesario para un fin, por ejemplo, de insumos químicos y de empaque, de equipos para la producción de fármacos, así como, reactivos y material para el desarrollo de pruebas experimentales y clínicas. Proveeduría de equipos, de insumos para la oferta de servicios y de dispositivos médicos.

Es importante destacar que existen empresas productoras de insumos que con frecuencia ofrecen servicios de maquila. Dentro de los servicios que comúnmente se encuentran, incluyen procedimientos como extracción, purificación, mezclado, molienda, destilación, reacción y secado.

Adicionalmente, debe considerarse a las empresas que tienen un lugar (espacio) dotado de los medios necesarios para realizar investigaciones, experimentos, trabajos de carácter científico o técnico donde se ofrecen servicios para el desarrollo de pruebas preclínicas y clínicas.

- **Producción.** Fabricación industrial, o participación en alguna de sus fases como el envasado, acondicionamiento o presentación para su venta, de medicamentos o dispositivos médicos.

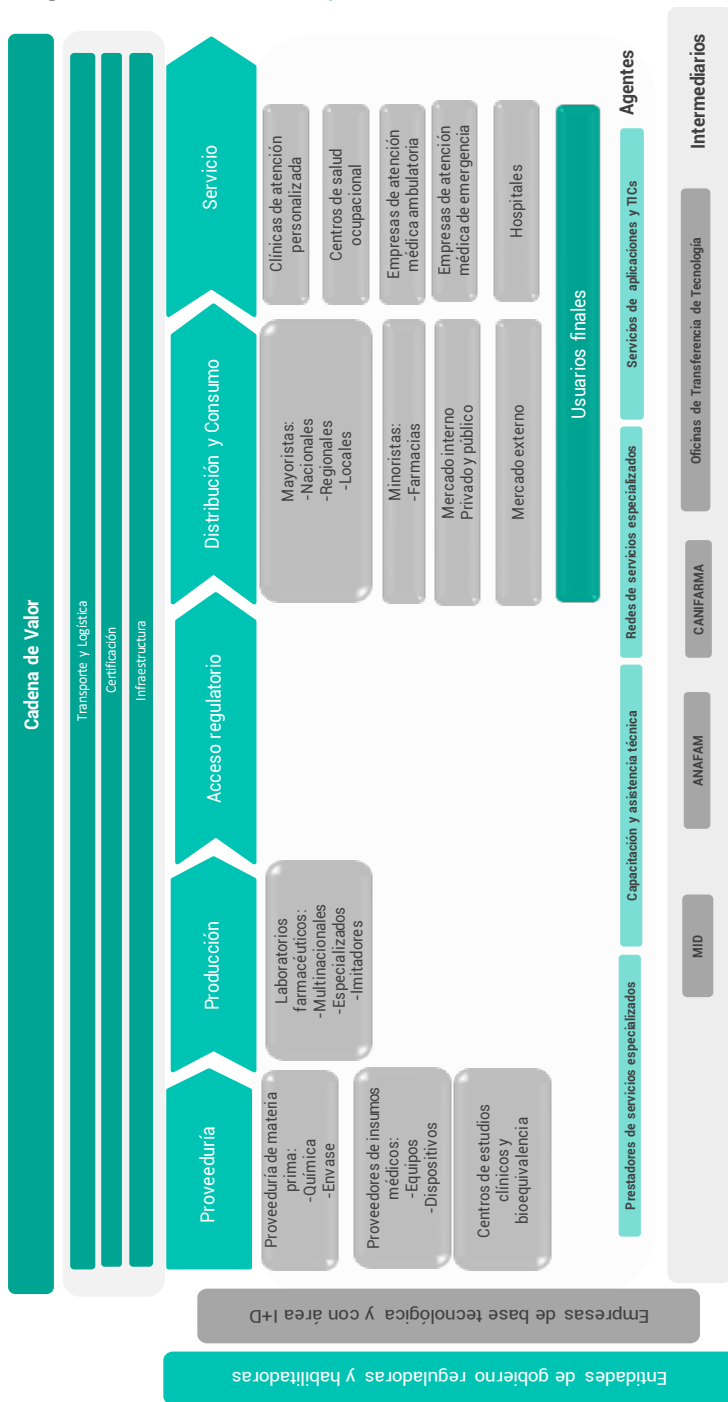
En el sector farmacéutico se clasifica a las compañías en tres grupos (Solleiro et al., 2014):

- Multinacionales verticalmente integradas: tienen instalaciones para la investigación, producción y marketing; operan en un mercado global.
- Especializadas en la innovación: pequeñas firmas biotecnológicas cuyos resultados podrían ser explotados por las grandes compañías farmacéuticas.
- Compañías imitadoras y fabricantes de genéricos.
- Respecto a las empresas dedicadas a la fabricación de dispositivos médicos, se clasifican por especialidad clínica: cardiovascular, respiratoria, neurología, urología, ortopedia y oftalmología, enfocados principalmente a ampliar la gama de servicios de cirugía ambulatoria, centros de urgencia, centros de rehabilitación integral y centros de diagnóstico por imágenes, lo cual reduce los costos hospitalarios de internación.
- **Distribución.** El proceso de venta y distribución implica el almacenamiento y el movimiento de productos desde las plantas de fabricación hasta los segmentos de clientes clave, incluyendo hospitales, clínicas, pacientes y mayoristas especializados o tradicionales. En este eslabón se engloba a las empresas dedicadas a la distribución y co-

mercantilización de los productos, clasificadas como mayoristas nacionales, regionales o locales y distribuidores minoristas que son empresas comercializadoras con puntos de venta específicos en varias ubicaciones que comparten una marca y administración central especializados en productos sanitarios farmacéuticos o dispositivos que pueden ser distribuidores de mayoreo o menudeo.

- **Consumo.** Se consideran tres tipos de consumidores, en primer lugar, a los mayoristas públicos y privados los cuales hacen uso de los productos para la oferta de servicios, en segundo lugar, a los usuarios finales, es decir, pacientes y finalmente a mercados extranjeros.
- **Servicios.** Son establecimientos, públicos o privados, en los cuales se da atención de salud, que incluye: clínicas de atención personalizada, centros de salud ocupacional, empresas de atención médica ambulatoria, hospitales y empresas de atención médica de emergencia.

Figura 5. Cadena de valor de la industria farmacéutica y de la salud y el ecosistema de innovación en México



Fuente: elaboración propia.

La industria farmacéutica y de la salud en México, a pesar de contar con un mercado interno muy atractivo, tiene serias limitaciones para el desarrollo tecnológico. Muy pocos recursos se invierten en I+D, y la falta de articulación entre los laboratorios de investigación y la industria, provocan que el país sólo tenga logros excepcionales de innovación y una alta dependencia de tecnología. Adicional a esto, los programas de apoyo a las industrias innovadoras y de base tecnológica por parte del gobierno deberían fomentar la competitividad de la planta industrial, pero se ha dejado de lado incrementar la investigación y el desarrollo de nuevas tecnologías para atender los padecimientos y enfermedades propias de la población mexicana (Solleiro et al., 2014).

Si bien la generación de conocimiento a partir de investigación y desarrollo tecnológico puede provenir de las instituciones de educación superior (IES) y centros de investigación (CI), son principalmente las empresas quienes realizan las investigaciones para el descubrimiento de nuevas sustancias y/o materiales, así como para el desarrollo de nuevos medicamentos y dispositivos, sus pruebas experimentales y de validación, lo que implica una fuerte inversión de recursos económicos y tiempo para que una tecnología dirigida a la atención de un paciente llegue a fase comercial; esto deja fuera de competencia en términos de innovación a la mayor parte de las Micro, Pequeñas y Medianas Empresas (MiPyMES) y, por lo tanto, las empresas multinacionales dominan el mercado y determinan el ritmo de avance tecnológico. En México el 5.2% del PIB nacional se dirige a inversión en temas de salud y solo el 0.5% se concentra en investigación y desarrollo para todos los campos del conocimiento (Cortés, 2018; Rodríguez, 2018).

Adicional a esto, en la industria farmacéutica existe una alta dependencia de la industria farmoquímica extranjera, hoy en día, alrededor del 92% de los principios activos son de origen extranjero a diferencia de hace 40 años cuando sólo se importaba el 15% (Cortés, 2018). Esto representa una ventana de oportunidad para el resurgimiento de la industria farmoquímica y fortalecimiento de la farmacéutica en el país, ya que México cuenta con fortalezas bien definidas, entre las que destacan la investigación de alto nivel y un sistema regulador que se reconoce entre los ocho mejores a nivel mundial (Cortés, 2018).

Desde 2005, México solicita que los medicamentos genéricos de todas las áreas terapéuticas tengan pruebas de intercambiabilidad y bioequivalencia realizadas por terceros autorizados, a diferencia de países como Chile, Brasil y Ecuador que han implementado solicitar pruebas, pero solo para grupos de medicamentos específicos. También para realizar el registro sanitario mexicano la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) solicita dos certificaciones de buenas prácticas de manufactura: el del proveedor de materia prima y el del fabricante. Debido a esto, en 2016 la Cofepris obtuvo el reconocimiento internacional por buenas prácticas regulatorias por el mecanismo PIC/s³ en el que participan 48 países y que del continente Americano están agencias reguladoras de Argentina, Estados Unidos y Canadá (Cortés, 2018).

.....
3 PIC / S es la abreviatura y el logotipo utilizados para describir el Convenio de Inspección Farmacéutica (PIC) y el Esquema de Cooperación para la Inspección Farmacéutica (PIC Scheme) que funcionan en paralelo.

Respecto a la comercialización o distribución, se prevé que el mercado mayorista y de distribución global de productos farmacéuticos experimente un crecimiento mundial constante del 6.8 % anual durante el periodo 2014-2019, debido al incremento de la demanda de productos farmacéuticos (liderado por la región americana) y a los avances tecnológicos (Deloitte, 2017b).

En México, el mercado minorista está fragmentado en más de 23,000 farmacias independientes que venden al público medicamentos fabricados por laboratorios nacionales y extranjeros. Para abastecer dichos puntos de venta requieren del servicio de los distribuidores. Además, existen cuatro empresas que manejan casi el 80% del mercado de la distribución: Casa Saba con un 38%, Nacional de Fármacos (Nadro) con un 30%, Casa Marzam con un 12% y Proveedor de Medicamentos (Promesa) con un 7% (Solleiro et al., 2014).

Es importante mencionar que hay prácticas de mercado que pueden modificar los canales de distribución tradicionales y plantean desafíos para los fabricantes de medicamentos. Por ejemplo, la importación paralela, que permite a ciertos países importar productos farmacéuticos originales a un precio más bajo, ha dado lugar a la aparición de nuevos y numerosos canales de intermediarios (por ejemplo, agentes de reenvasado, mayoristas y distribuidores). El incremento de los jugadores, combinado con la complejidad de las cadenas de suministro paralelas y la falta de transparencia, pueden socavar la seguridad del canal e incrementar la oportunidad de que las falsificaciones ingresen al sistema. Las compañías farmacéuticas temen que la importación paralela pueda poner en riesgo la salud pública y la seguridad, provocando una disminución de los beneficios que podría conducir a una reducción de la financiación de las actividades de Investigación y Desarrollo (I+D) para nuevos e innovadores medicamentos (Deloitte, 2017b).

El segundo canal relacionado con el desarrollo de mercado, es un incremento en los operadores de las farmacias en línea, lo que puede requerir que los fabricantes cambien sus modelos tradicionales de ventas y de distribución. Los principales distribuidores en el sudeste asiático y otras regiones están combatiendo problemas relacionados con los operadores de farmacias en línea, la importación paralela y otras interrupciones del canal, ofreciendo más servicios de valor agregado a las compañías farmacéuticas o de dispositivos, como soporte analítico, ejecución del programa de asistencia al paciente, capacitación sobre el producto y monitoreo de los dispositivos (Deloitte, 2017b).

Actores del ecosistema de innovación

El sistema de ciencia, tecnología e innovación está formado por un número de agentes que se pueden agrupar en cuatro grandes categorías: generación de conocimiento, desarrollo tecnológico, aplicación y soporte e intermediación.

Las instituciones de educación superior están principalmente orientadas a la generación de conocimiento (aunque con frecuencia también el conocimiento es generado en las empresas), esto es, la indagación original y planificada que persigue descubrir nuevos conocimientos y superior comprensión de los existentes, en los terrenos científico o técnico de cualquier sector.

Instituciones de educación superior y universidades

Particularmente, dentro de las instituciones de educación superior y centros de investigación con las que dispone el Estado de México para la atención de la industria se encuentran:

- Instituto Tecnológico de Toluca
- Tecnológicos de Estudios Superiores de Ecatepec
- Universidad Anáhuac
- Universidad Autónoma del Estado de México
- Facultad de Medicina
- Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia
- Facultad de Química
- Universidad Digital del Estado de México
- Universidad Estatal del Valle de Ecatepec
- Universidad Estatal del Valle de Toluca
- Universidad Intercultural del Estado de México
- Universidad Mexiquense del Bicentenario
 - Unidad de Estudios Superiores de Coatepec Harinas
 - Unidad de Estudios Superiores de El Oro
 - Unidad de Estudios Superiores de Jilotepec
 - Unidad de Estudios Superiores de Villa del Carbón
 - Unidad de Estudios Superiores de Villa Victoria
- Universidad Nacional Autónoma de México
 - Facultad de Estudios Superiores de Cuautitlán
- Universidad Politécnica de Atlacomulco
- Universidad Politécnica de Atlautla
- Universidad Politécnica de Chimalhuacán
- Universidad Politécnica de Cuautitlán Izcalli

- Universidad Politécnica de Oztolotepec
- Universidad Politécnica de Tecámac
- Universidad Politécnica de Texcoco
- Universidad Politécnica del Valle de México
- Universidad Politécnica del Valle de Toluca
- Universidad Tecnológica de Tecámac
- Universidad Tecnológica de Zinacantepec
- Universidad Tecnológica del Sur del Estado de México
- Universidad Tecnológica del Valle de Toluca
- Universidad Tecnológica Fidel Velázquez

Centros de investigación en el Estado de México

- Centro de Estudios de Intercambiabilidad de Medicamentos de Uso Veterinario (Ledefar), perteneciente a la Universidad Nacional Autónoma de México, FES Cuautitlán
- Centro de Investigación en Ciencias Médicas (Cicmed), perteneciente a la Universidad Autónoma del Estado de México
- Centro de Investigación y Estudios Avanzados en Ciencias de la Salud (Cieacs), UAEM
- Centro de Investigación y Estudios Avanzados en Salud Animal (Cieasa), UAEM

Los centros de investigación suelen estar más enfocados al desarrollo tecnológico, es decir, a la aplicación concreta de los logros obtenidos en la investigación, o de cualquier otro tipo de conocimiento científico, a un plan o diseño en particular para la producción de materiales, productos, métodos, procesos o sistemas nuevos, hasta que se inicia la producción comercial.

Empresas en el Estado de México

En cuanto a las empresas, están enfocadas principalmente a la aplicación, esto es, a la innovación, como introducción de un producto nuevo o significativamente mejorado, de un proceso, de un nuevo método de comercialización o de un nuevo método organizacional. No obstante, las empresas multinacionales con frecuencia cuentan con instalaciones e infraestructura propia para la generación de conocimiento, ya que el desarrollo de estas actividades da ventajas competitivas.

En el caso del Estado de México, el ecosistema con relevancia para la investigación en la industria farmacéutica y de la salud se compone de 18 empresas inscritas al RENIECYT⁴, 4 CI, 24 IES y 8 organismos intermedios.

.....
⁴ Es importante resaltar que, en muchos casos, las empresas farmacéuticas tienen su domicilio fiscal en la Ciudad de México, por ello el RENIECYT se ubica allí y no en el Estado de México, aunque la planta productiva se localice en este.

Una gran parte de la planta productiva del sector farmacéutico se encuentra en el Estado de México. De los 224 laboratorios que existen a nivel nacional, alrededor de 52 con actividades productivas o comerciales se localizan en la entidad (Solleiro et al., 2014).

Cuadro 7. Empresas farmacéuticas con presencia en el Estado de México

Empresa	Criterio	Clasificación
AstraZeneca, S.A. de C.V. Baxter, S.A. de C.V. Bayer de México, S.A. de C. V. Gelcaps Exportadora de México, S.A. de C.V. GlaxoSmithKline México, S.A. de C.V. Merck, S.A. de C.V. Nycomed, S.A. de C.V. Pfizer, S.A. de C.V. Grupo Roche Syntex de México S.A. de C.V. Sanofi-Aventis de México, S.A. de C.V. Teva Pharmaceuticals México S.A. de C.V. Wyeth, S.A. de C.V.		Empresas farmacéuticas de capital extranjero con I+D
Alvartis Pharma, S.A. de C.V. Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México, S.A. de C.V (Birmex) Laboratorios Sanfer, S.A. de C.V. (Grupo Invekra) Laboratorios Silanes, S.A. de C.V. Landsteiner Scientific, S.A. de C.V. Probiomed, S.A. de C.V. Signa S.A. de C.V. Sicor de Mexico, S.A. de C.V. Gelita Mexico, S. de R.L. de C.V. Celulas de Cordon Umbilical, S.A. de C.V. Neolsym, S.A. de C.V. Interquim, S.A. de C.V. Comercializadora Jr Internacional, S.A. de C.V. Esteripharma, S.A. de C.V. Govipharma, S.A. de C.V. Laboratorios tornel, S.A. Bioskinco, S.A. de C.V. FQ Laboratorios Sistemas de Alta Ingenieria Industrial ABC, S.A. de C.V. Soluciones y Tecnologías Biomédicas, S.A. de C.V. Biomédica Orthotools Mexico, S.A. de C.V. Safety@Heights Latinoamerica, S.A. de C.V. Higiene + Salud, S.A. de C.V.	Realiza actividades de I+D	
		Empresas farmacéuticas de Capital nacional con I+D

<p>Armstrong Laboratorios de México, S.A. de C.V. Biomep, S.A. de C. V. Bioresearch de México, S.A. de C.V. Bonaplast, S.A. de C.V. Importadora y Manufacturera Bruluart, S.A. de C.V. (Grupo Bruluart, S.A. de C.V.) Emifarma, S.A. de C.V. Ferring, S.A. de C.V. Industria Farmacéutica Andrómaco, S.A. de C.V. Industrias Químico Farmacéuticas Americanas, S.A. de C.V. Laboratorio de Investigaciones Avanzadas para el Bienestar Integral Inabí S.A. de C.V. Laboratorios Farmadem, S.A. de C.V. Laboratorios Licon, S.A. de C.V. Laboratorios PISA, S.A. de C.V. Laboratorios Russek S. de R.L. De C.V. Offenbach Mexicana, S.A. de C.V. Laboratorios Kener Precimex, S.A. de C.V. K.P. Servicios, S.A. de C.V. Representaciones e Investigaciones Médicas, S.A. de C.V. Solara, S.A. de C.V.</p>	<p>No realizan investigación</p>	<p>Empresas farmacéuticas sin I+D</p>
<p>Quimifen de México S. A. de C.V. Beneficiadora e Industrializadora S. A. de C. V. Cognis Mexicana S.A. de C. V. Helm de México S.A. de C.V. Industria Química del Centro, S. A. de C. V. Industrias Monfel, S.A. de C.V. Interquim S.A. de C. V. Lubrizol de México S.A. de C.V. Makymat S.A. de C.V. Prosíntesis, S. A. de C. V. Qsb, S. A. de C. V. Química Alkano, S.A. de C.V. Signa, S. A. de C. V. Sinbiotik, S.A. de C.V. Sintacrom de México, S.A. de C.V. Sintenovo, S.A. de C. V. Unipharm de México, S.A. de C.V.</p>	<p>Fabricantes y/o distribuidores</p>	<p>Empresas de materias primas (farmoquímicos)</p>

Fuente: actualizado a partir de (Solleiro et al., 2014).

Dependencias y organismos gubernamentales presentes en el Estado de México

Dependencias y organismos gubernamentales presentes en el Estado, relacionados con el sector salud

- Banco de Tejidos del Estado de México (BTEM)
- Centro Estatal de Trasplantes (CETRAEM)
- Centro Estatal de Vigilancia Epidemiológica (CEVECE)
- Comisión de Conciliación y Arbitraje Médico del Estado de México (CCAMEM)
- Delegación Federal en el Estado de México. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)
- Delegación Federal en el Estado de México. Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación del Estado de México (SAGARPA)
- Hospital Regional de Alta Especialidad de Zumpango (HRAEZ)
- Instituto de Salud del Estado de México (ISEM)
- Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMYM)
- Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado de México (ISSSTE)
- Instituto Materno Infantil del Estado de México (IMIEM)
- Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
- Instituto Mexiquense Contra las Adicciones (IMCA)
- Régimen Estatal de Protección Social en Salud (REPSS)
- Secretaría de Salud

Respecto a las entidades de gobierno, es importante mencionar que hay tres roles identificados, uno como consumidor de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y de servicios especializados; otro como prestador de servicios y el tercero como agente regulador y habilitador.

Por último, diversos agentes se orientan al soporte e intermediación: organismos intermedios, redes temáticas, incubadoras, plataformas tecnológicas, parques tecnológicos, clústeres y aceleradoras.

Enseguida se presenta un grupo de intermediarios dedicados a promover la interacción entre los agentes antes mencionados para el Estado de México:

- Asociación Farmacéutica Mexicana (AFMAC)
- Asociación Mexicana de Industrias de Investigación Farmacéutica (AMIIF)
- Asociación Nacional de Fabricantes de Medicamentos (ANAFAM)
- Asociación de Fabricantes de Medicamentos de Libre Acceso (AFAMELA)

- Cámara Nacional de la industria Farmacéutica (CANIFARMA)
- Comisión de Conciliación y Arbitraje Médico del Estado de México (CCAMEM)
- Laboratorio Estatal de Salud Pública, dependencia del Instituto de Salud del Estado de México (LESP)
- Consejo Mexiquense de Ciencia y Tecnología (COMECYT)

Estudios previos en el Estado de México

El sector salud, incluyendo la industria farmacéutica, ha sido considerado en diversos estudios como prioritario para el Estado de México. A continuación, se presentan los estudios más relevantes y los hallazgos que permiten identificar los retos de la industria, así como los elementos impulsores de esta.

En el periodo 2011 – 2012, el Consejo Mexiquense de Ciencia y Tecnología (Comecyt) dirigió el proyecto “Desarrollo de Sistemas Estatales de Innovación en México” donde, para el área de salud, se identificaron cuatro grandes áreas a fortalecer:

- Desarrollo de infraestructura compartida como plantas de escalamiento de procesos, laboratorios de colecciones biológicas y laboratorios de química analítica.
- Apoyo a proyectos para blancos terapéuticos específicos (en salud humana: diabetes, hipertensión, enfermedades metabólicas, entre otras. En salud animal: muerte de neonatos, medicamentos para etapas geriátricas, nuevos antibióticos).
- Desarrollo de plataformas tecnológicas, biotecnológicas, estratégicas (biocatálisis, proteínas recombinantes).
- Programas de especialización en estudios clínicos de nuevos medicamentos.

Asimismo, se estableció que las dos principales plataformas tecnológicas con importante incidencia en el sector son nanotecnología y biotecnología. La primera, relacionada estrechamente con los sistemas de administración prolongada de medicamentos y los sistemas de entrega de medicamentos a través de nanopartículas; la segunda asociada al conocimiento de terapia génica basada en ARN de interferencia, los sistemas de producción de fitofármacos, nutraceuticos y biocatálisis (Comecyt, 2012).

En 2013, a través del Fondo Mixto del Estado de México, se desarrolló el estudio “La competitividad de la industria farmacéutica en el Estado de México”, el propósito fundamental de este fue identificar áreas de oportunidad para el sector productivo (las empresas), las IES y los CI (Solleiro et al., 2014). También, se hizo un diagnóstico sobre la problemática del sector en el Estado de México, los principales aspectos de esta son:

- México cuenta con una industria farmacéutica económicamente fuerte ya que fabrica el 86% de las necesidades de medicamentos del país, no obstante, los principios activos son de origen extranjero.
- Existe una desarticulación entre las empresas dedicadas al rubro farmacéutico con los CI, hospitales y universidades, por lo que es urgente establecer una mayor cooperación entre las partes.
- De forma general, hay poca participación del sector industrial en actividades de investigación y desarrollo, si bien, hay esfuerzos importantes realizados por compañías nacionales como, Senosiain, Probiomed y Silanes dedicadas a nichos de innovación farmacéutica que cuentan con estándares de calidad que les permiten ingresar a mercados extranjeros, estas empresas aún son casos aislados.
- Falta de instrumentos de política pública con enfoque a farmacéutica industrial para el fomento de la competitividad de la planta industrial que permita contar con un sector fortalecido y, al mismo tiempo, incremente la investigación y el desarrollo de nuevos medicamentos.

También, en 2014, por iniciativa del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Conacyt) se desarrolló la Agenda de Innovación del Estado de México, como resultado de este proyecto se identificó como un sector prioritario, el de salud (telemedicina, servicios médicos, clínicas de alta especialidad e industria farmacéutica).

Entre las necesidades a resolver se encontró que se requiere la construcción y equipamiento de laboratorios especializados en farmacéutica, así como, la formación de investigadores y profesionales clínicos. También se establece que, en materia de salud, deben ser impulsadas las tecnologías de la información para favorecer la interconectividad/interoperabilidad entre hospitales, así como la implementación de la tele consulta para impulsar disponibilidad permanente de servicios médicos.

Dentro de las líneas de acción y nichos de enfoque que se presentaron para este sector se encuentran: nuevos fármacos, TIC's, nuevos materiales, biotecnologías (pruebas clínicas, bioequivalencias, biocomparables) y mayor especialización en la formación de recursos humanos (Conacyt, 2014).

Principales problemáticas a las que se enfrenta el sector de manera global

Es importante identificar los retos tecnológicos que existen en México en temas de medicamentos, dispositivos médicos y la implementación de TIC's para el mejoramiento en los servicios de salud, con el objetivo de diseñar proyectos que permitan articular los mecanismos para generar soluciones inteligentes y de esta forma posicionar al Estado de México como una entidad altamente competitiva. En este sentido, enseguida se presentan temas identificados a nivel nacional que se perciben como frenos al desarrollo tecnológico e innovación del sector.

A partir de las entrevistas realizadas con actores y líderes de opinión a nivel nacional y estatal se plantea que, pese a que en el país se desarrolla investigación de alto nivel, existe desarticulación entre las investigaciones y las necesidades reales del mercado nacional e internacional. Esto, aunado al hecho de que se tiene una dependencia tecnológica importante de los insumos químicos al importar más del 90%, ha hecho que los grandes fabricantes tengan el control en la coordinación de las redes de producción y en los vínculos hacia atrás y hacia delante a lo largo de la cadena, esta situación se agrava debido a que esta industria es intensiva en inversión, en tecnología e innovación, donde los centros de I+D más importantes y que se encargan de las innovaciones "radicales" se encuentran en pocos países y pocas firmas, por lo que aunque a nivel nacional se realice investigación de alto nivel, los desarrollos tecnológicos difícilmente llegan al mercado.

Asimismo, la rápida evolución de las tecnologías ha impulsado la investigación de nuevos materiales y procesos para los cuales aún no existen protocolos para su normalización y aunque el sistema de regulación mexicano está considerado dentro de los ocho mejores a nivel mundial, el hecho de no avanzar con la misma velocidad en el desarrollo de protocolos de evaluación sanitaria genera un retraso en las pruebas y salida al mercado de los nuevos productos. Actualmente, el proceso desde la generación de una idea hasta la obtención del registro sanitario para la comercialización de los medicamentos tarda de 15 a 20 años.

En ese esquema global, América Latina y, por supuesto, México desempeñan un rol secundario, en tanto sus industrias productoras están alejadas de los centros de referencia de las firmas multinacionales que realizan en otras regiones (EEUU y Europa) las actividades estratégicas y de innovación, que crean más valor y se relacionan con el aumento de la escala y los avances tecnológicos. De esta forma, la producción nacional en el país, como se ha visto, es una industria de genéricos (tanto de capitales nacionales como de la región) tecnológicamente imitadora, al tiempo que las grandes firmas multinacionales cuentan en el país con empresas de distribución y comercialización.

Esto ha dado pie a que haya pocas empresas mexicanas que inviertan en investigación de nuevas moléculas, apostando principalmente a la fabricación de genéricos los cuales tardan en ser desarrollados alrededor de tres años, pues la introducción de estos productos implica menores costos de producción lo cual se traduce en precios más bajos al consumidor. Entre otras razones, esto ha hecho que, desde hace 12 años, los genéricos sean líderes del mercado total de medicamentos en México, contabilizando casi 8 de cada 10 medicamentos que se venden en el país y al igual que en otros países desarrollados, esta tendencia se espera que continúe.

Esto representa un gran reto para incrementar la competitividad de las empresas nacionales ya que se deben reducir los tiempos de prueba para entrada al mercado, diseñar pruebas estandarizadas que se desarrollen de manera paralela a las innovaciones tecnológicas industriales y agilizar la evaluación de este tipo de desarrollos.

Figura 6. Principales causas percibidas que obstaculizan la innovación del sector en México



Fuente: elaboración propia.

Impulsores de la industria farmacéutica y de la salud

Los impulsores son definidos como fuerzas generadas a partir de factores de naturaleza política, económica y/o social que generan movimiento en el desarrollo tecnológico. Con base en los resultados de estudios previos de la industria farmacéutica y de la salud y de realizar actividades de interlocución con actores relevantes, se han identificado cuatro impulsores principales que promueven al desarrollo tecnológico enfocado a procesos, productos y servicios a nivel mundial.

Estos incluyen el desarrollo de nuevas tecnologías que atiendan de manera más eficiente enfermedades existentes y emergentes a través de dispositivos médicos y fármacos con alta biocompatibilidad que reduzcan considerablemente los efectos secundarios hacia los pacientes. También mejoras en los procesos de manufactura de fármacos, en los procesos de diagnóstico y en tratamientos, así como, una mejor integración en la oferta de servicios de salud dentro del Estado.

- **Vías de entrega:** Existe un gran número de medicamentos y productos dirigidos a un mismo fin por lo que las empresas han optado por incorporar innovaciones incrementales que les permitan mantener su competitividad en el mercado conservando los mismos principios activos, esto ha dado un fuerte impulso al desarrollo de investigaciones que buscan potencializar métodos de tratamiento a partir de desarrollar sistemas de liberación localizada y de efecto prolongado, presentaciones más amigables para suministro de fármacos, especialmente para aquellos tratamientos dirigidos a enfermedades crónicas desarrollando principalmente vías de administración más cómodas para los pacientes, así como, reducción en los tiempos de activación.
- **Panorama epidemiológico y de atención:** A nivel mundial se espera un aumento en la esperanza de vida, así como que incremente considerablemente la densidad de población en el rango de edad entre 45 y 65 años en un corto plazo, lo que implica a su vez aumento en la demanda de tratamientos para patologías crónicas ligadas al envejecimiento, que podrían conducir a un aumento del gasto sanitario por lo que un reto fundamental es garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud a una población envejecida. Adicional a esto, se busca atender las principales causas de muerte dado que, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud de los 56.4 millones de defunciones registradas en el mundo en 2016, más de la mitad (54%) fueron consecuencia de enfermedades respiratorias (3 millones de defunciones), cáncer (1.7 millones) y diabetes (1.6 millones), entre otras (OMS, 2017). Las patologías que demandan la mayor atención a nivel nacional y son de interés para los empresarios mexiquenses son las siguientes:

- Cáncer (particularmente de mama, ovarios, próstata, colon y leucemia).
 - Enfermedades metabólicas (diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares).
 - Trastornos del sistema nervioso central (Alzheimer, esclerosis múltiple y enfermedad de Parkinson).
- **Eficacia, seguridad y biocompatibilidad:** Se estima que la inversión necesaria para desarrollar un nuevo medicamento se sitúa por encima de los 800 millones de dólares y un lapso entre los 15 y 20 años. Esta inversión debe ser compensada en relativamente pocos años, por lo que lo ideal es conseguir un medicamento eficaz y con pocos efectos secundarios, cuyo mercado sea la mayor parte de la población que padece la enfermedad a tratar. Sin embargo, es un hecho que no todos los pacientes responden igual frente a un fármaco, existiendo pacientes en los que no se produce el efecto terapéutico deseado (falta de eficacia) o en los que se produce incluso la aparición de efectos adversos (falta de seguridad), lo que ha provocado la retirada de algunos de ellos del mercado (Ruiz, Vega, & Garcés, n.d.). Esto ha motivado en gran parte el desarrollo de tratamientos a partir de considerar la biocompatibilidad⁵, por lo que se requiere identificar la mejor combinación y estructuración de los fármacos en el tratamiento de enfermedades y de los dispositivos médicos (Agencia Informativa Conacyt, 2017b; PwC México, 2014). Bajo este contexto, se ha dado pie al desarrollo de investigaciones centradas en moléculas de alta pureza con efectos secundarios reducidos, desarrollo de fármacos y tratamientos que permitan disminuir las recaídas e ingresos hospitalarios; diseño de ensayos clínicos rápidos con el uso de biomarcadores e investigación de formulaciones a partir de modelos predictivos de la toxicidad.
- **Eficiencia hospitalaria, portabilidad e integración:** Al mismo tiempo que ocurren los cambios en las tecnologías, también se registran (aunque más lentamente) modificaciones en el modo de operar de los centros asistenciales, esto como consecuencia del incremento en la esperanza de vida, lo que implica una mayor concentración en el número de problemas de salud por persona al final de sus vidas, lo que requiere actualizar y robustecer los sistemas de los servicios para desahogar las instalaciones sanitarias. Esto implica aumentar la coordinación de servicios sanitarios a varios niveles, empezando por la atención primaria. Considerando además que existe un alto incremento de la participación de los consumidores en el cuidado de la salud a partir del acceso a los datos e información, las aplicaciones móviles y los dispositivos médicos personales, la aplicación de las TIC's han resultado cruciales para lograr recolección de datos y generar modelos predictivos para el desarrollo de planes preventivos, homologar la información interinstitucional, lograr portabilidad de tratamientos e interconsultas.

.....
⁵ Biocompatibilidad es definida como la ausencia de reacciones alérgicas, inmunitarias, etc., en el contacto entre los tejidos del organismo y algunos materiales.

Todos estos impulsores responden a la tendencia global más importante que es "la personalización" de los productos y servicios. La industria de ciencias de la vida puede crear un alto valor centrándose cada vez más en el paciente, aprovechando los cambios demográficos e integrándose al vasto flujo de información.

Plataformas tecnológicas de interés para el Estado de México

Tomando como punto de referencia las áreas de oportunidad y los impulsores tecnológicos, se identifican cuatro plataformas que deben ser abordadas para promover la industria farmacéutica y de la salud: biotecnología, nanotecnología, tecnologías de la información y la comunicación (TIC's) y materiales avanzados.

En el presente estudio se abordarán estas plataformas con aplicaciones que representan un área de oportunidad a nivel global.

- **Nanotecnología.** La nanotecnología se refiere al control y manipulación de la materia a una escala menor de un micrómetro, es decir, a nivel de átomos y moléculas. Tiene múltiples aplicaciones y, cuando estos conocimientos y tecnología se aplican a la salud, surge la nanomedicina. El objetivo de la nanomedicina es el diagnóstico, terapia y prevención de enfermedades cuando todavía están poco avanzadas, así como el desarrollo de una medicina más personalizada (Tejada & Velsaco, 2015). La nanomedicina es una industria creciente con más de 200 empresas en todo el mundo. Cada año se invierte un mínimo de 3,800 millones de dólares en investigación y desarrollo en nanotecnología. Se espera que esta tecnología disruptiva tenga un impacto significativo en la economía y el cuidado médico de la sociedad. La nanomedicina implica la reparación, construcción, observación y regulación de los sistemas biológicos humanos a nivel molecular, a través de ingeniería de nanoestructuras (Deloitte Consulting Group, 2016). Algunas tecnologías preventivas como biosensores moleculares tienen la capacidad de detectar alguna sustancia de interés como por ejemplo glucosa, lo que los convierte en biomarcadores de alguna enfermedad específica. Mientras que las tecnologías de tratamiento se enfocan a nanotransportadores de fármacos a lugares específicos del cuerpo, nanobots programados para reconocer y destruir células tumorales o bien reparar algún tejido como el tejido óseo a raíz de una fractura, nanopartículas con propiedades anti-sépticas y desinfectantes.
- **Biotecnología.** Se refiere al conjunto de técnicas que emplean células vivas o sus componentes para la obtención y mejora de productos útiles, como los alimentos y los medicamentos. A nivel mundial, la biotecnología aplicada al área de medicina y cuidado de la salud es la que genera mayor valor dentro de la industria, pues del año 2010 al 2016, creció de 263.7 mil millones de dólares a 293.5 mil millones, con impacto en siete de los

diez medicamentos principales en ventas del 2015 (Deloitte, 2017). Se estima que para el año 2021, se alcancen los 314 mil millones de dólares. En México, en el año 2015, el 55.2% de los ingresos en el área de la biotecnología se relacionaban directamente con el área de salud (ProMéxico, 2016). El uso de esta plataforma ha sido dominante para las grandes farmacéuticas en los últimos cincuenta años, pues favorece la transición del descubrimiento de fármacos al azar hacia el descubrimiento racional, al describir de manera más especializada los procesos que originan las patologías más comunes (C. Li et al., 2015). La biotecnología también integra tecnologías preventivas como: vacunas y análisis de toxicología de principios activos, identificación de nuevos agentes de diagnóstico, desarrollo y potencialización del diagnóstico de enfermedades infecciosas, metabólicas y crónicas a partir del diagnóstico genético; tecnologías de diagnóstico y tratamiento como mejores soluciones en aplicaciones de investigación biomédica, procuración de abaratamiento y agilización de los métodos de secuenciación del genoma. Con la emergencia de la genómica, y en particular de la farmacogenómica, la posibilidad de crear fármacos y tratamientos "individuales" es viable. Además de mejorar los procesos en el sector farmacéutico a través de la mejora constante en líneas celulares, biomoléculas (péptidos, enzimas, proteínas), ensayos de farmacocinética. Todo esto, a través de la aplicación de tecnologías como la terapia génica, producción de nuevas sustancias terapéuticas, vacunas y biofármacos.

- **TIC's.** Plataformas tecnológicas definidas como el conjunto de tecnologías desarrolladas para la obtención de información y comunicación más eficiente. La automatización, monitoreo de procesos, portabilidad y homologación de los datos de información, es una herramienta de mejora para eficientizar procesos de producción de cualquier sector. En el sector salud la implementación de TIC's, busca incrementar la calidad y eficiencia en la atención al paciente; reducir costos operativos de los servicios médicos; disminuir costos administrativos; introducir modelos de sanidad completamente nuevos; y, monitorear y tratar las enfermedades crónicas. Los estudios muestran que la implementación de TIC's en el sector salud será el gran impulsor de la medicina del futuro a través de la implementación de la llamada "Medicina de las 4P" (medicina personalizada, predictiva, preventiva y participativa) (Urueña, Ballester, Prieto, San Segundo, & Soler, 2016). Las principales tecnologías preventivas aplicadas son la monitorización a distancia en tiempo real de los pacientes, historia clínica digital, recetas electrónicas, carpeta virtual del paciente, intercambio de información y sistemas de diagnóstico automatizados.
- **Materiales avanzados.** Son materiales que a través de propiedades físicas y químicas resultan sensibles a cambios ambientales (tales como temperatura, presión campos eléctricos, etc.); estas son utilizadas para lograr acciones inteligentes. En el área salud-farmacéutica uno de los aspectos más importantes, en años recientes, ha sido el desarrollo de nuevos biomateriales. Particularmente la versatilidad que aportan los sistemas poliméricos al aplicarse en recubrimientos activos, con propiedades mecánicas adecuadas y posibilidades de que actúen como sistemas farmacológicamente activos y como sistemas de liberación controlada de fármacos específicos (Villafuerte-Robles,

2009). Por otro lado, se ha estimulado el desarrollo de biomateriales a partir de los avances producidos en la ingeniería de tejidos, especialmente el desarrollo de dispositivos médicos. Los esfuerzos se han enfocado al control de los procesos de división y crecimiento celular utilizando líneas celulares muy variadas (desde células madre hasta las más diferenciadas, fibroblastos, condrocitos, osteoblastos, endoteliales, etc). Las tecnologías de tratamiento y mejora involucradas se enfocan al cultivo de células específicas "in vitro", utilizando un soporte (normalmente un sistema polimérico poroso y biodegradable) y su posterior implantación en el organismo; basado en la aplicación de un sistema soporte que contiene los factores de crecimiento necesarios para conseguir estimular un proceso de regeneración tisular in situ, y para ello utiliza un sistema polimérico biodegradable o reabsorbible en forma de matriz blanda o de naturaleza de hidrogel, capaz de ofrecer un perfil de liberación adecuado de los factores de crecimiento y compuestos bioactivos necesarios para activar el proceso de regeneración tisular (Bartolomé et al., 2007).

Algunas tecnologías resultan estratégicas para el desarrollo de medicamentos innovadores o genéricos, así como de materiales aplicados a dispositivos médicos independientemente de las especialidades médicas que las compañías manejen y puedan ser un elemento valioso para las empresas farmacéuticas innovadoras.

Las líneas de innovación en el sector farmacéutico surgen de la conjunción de tres tipos de decisiones: el propósito del producto, los blancos terapéuticos de interés y, las plataformas tecnológicas a elegir para el desarrollo de dichos productos.

Como ya se ha mencionado, el principal foco de atención para el desarrollo tecnológico se centra en enfermedades como cáncer, crónico-degenerativas, neuro-cognitivas y metabólicas, entre otras. En este sentido se han identificado cinco grandes tendencias tecnológicas que predominan en la investigación realizada a nivel mundial:

- Sistemas de administración de fármacos
- Teranóstica
- Biofármacos
- Medicina regenerativa
- Interconectividad en el área de salud

Metodología

El presente estudio se realizó a partir de actividades de gabinete y trabajo de campo. Las primeras comprenden la búsqueda, recuperación y análisis de información de artículos arbitrados, revistas científicas, reportes tecnológicos y patentes; en tanto, que las segundas incluyen entrevistas semiestructuradas a actores relevantes del sector salud a nivel nacional y en el Estado de México (académicos, investigadores, actores en empresas, expertos en temas tecnológicos de la industria salud-farmacéutica).

Para llevar a cabo las acciones descritas en el estudio, se estableció como enfoque, en primer lugar las cinco tendencias más sobresalientes antes mencionadas y en segundo lugar, las plataformas tecnológicas aplicadas a los impulsores de mayor relevancia.

El análisis de la información y la identificación de tendencias se realizó mediante la evaluación de indicadores métricos con los que es posible identificar patrones y tendencias de las invenciones protegidas respecto al número de patentes solicitadas por empresas, países o áreas de aplicación. Los indicadores analizados fueron los siguientes:

Cuadro 8. Indicadores analizados.

Indicador	Descripción del indicador	Información analizada
Solicitantes de patentes	Empresas, instituciones o investigadores que solicitan el registro de la patente.	Identificación de actores y empresas con mayor actividad en el tema.
Número de patentes	Patentes totales por año.	Actividad en el área tecnológica.
País	País donde se solicitó la patente.	Países donde interesa proteger las invenciones (sea porque ahí se encuentran las actividades de IyD o bien porque son mercados de interés para los desarrolladores).
Fecha de solicitud	Fecha de solicitud de las patentes.	Evolución de las tecnologías en los últimos años e identificación de las tecnologías emergentes.

Fuente: elaboración propia.

Fuentes de información

Para la localización de documentos de patente se utilizó la plataforma Patbase, la cual incluye patentes otorgadas y solicitudes de patente de los siguientes países: Estados Unidos, la Unión Europea, Japón, China, Taiwán, Canadá, Francia, principalmente, además, Patbase permitió el análisis de los documentos recuperados.

Con respecto a publicaciones científicas, libros especializados e informes sectoriales se utilizaron las bases de datos de Google académico, Elsevier, Scopus, Wiley Online Library, PubMed-Medline y MathSciNet.

Para la búsqueda de tendencias, se consideraron los siguientes descriptores:

Cuadro 9. Descriptores utilizados para la búsqueda de tendencias tecnológicas

Sistemas de administración de fármacos	Teranóstica	Biofármacos	Medicina regenerativa	Interoperabilidad
Drug delivery system Nanocarrier Delivery trends Routes of delivery	Theranostics	Biological drugs	Regenerative medicine	eHealth
	Nanoparticles	biopharmaceutical		Tissue Biomaterials
	theranostics	Drug discovery	Organs	Monitoring care
	Nanomaterials in theranostics	Biotechnological drug	Bioimprinting	mHealth
Bioconjugate nanoparticles	Formulation of biopharmaceuticals			Information technologies
		Formulation of biopharmaceuticals		Health informatics

Fuente: elaboración propia.

Es importante mencionar que las búsquedas fueron realizadas en un periodo de tiempo comprendido entre 2008 y 2018. Excepto en el caso de teranóstica donde la primera patente encontrada pertenecía al año 2001, en ese caso se decidió realizar un análisis con la totalidad de patentes encontradas, aún fuera del rango acotado, debido a que resulta ser una tendencia emergente pero que en los últimos años ha cobrado gran relevancia por el impacto que se proyecta.

Resultados

Sistemas de administración de fármacos

La medicina se basa en el uso de agentes farmacológicamente activos (terapéuticos o medicamentos) para controlar o revertir el curso de la enfermedad, estos agentes no son inherentemente eficaces; su beneficio está directamente relacionado con la forma en que se administran, ya que afecta la farmacocinética, la absorción, la distribución al metabolismo, la duración del efecto terapéutico, la excreción y la toxicidad Tibbitt, Dahlman, & Langer, 2016 *abstract: Medicine relies on the use of pharmacologically active agents (drugs).*

En el caso ideal, los fármacos se aplicarían *in vivo* exactamente a la concentración terapéutica y se dirigirían con precisión a las células que causan la enfermedad. Sin embargo, la administración de medicamentos no se controla fácilmente. Las tasas de liberación del fármaco, la focalización específica de células y tejidos y la estabilidad del fármaco son difíciles de predecir. Para abordar estas limitaciones, los sistemas de administración de fármacos se han diseñado utilizando una amplia gama de materiales y estrategias químicas (Tibbitt et al., 2016).

Como resultado de la búsqueda de patentes relacionadas con sistemas de administración de fármacos, se identifica que en los últimos diez años existen 10,516 solicitudes agrupadas en 2,688 familias de patentes distribuidas en 66 países, de las cuales solo fueron concedidas 1,230 familias. En la gráfica siguiente se observa que el número de familias registradas se ha incrementado desde 2012 a la fecha.

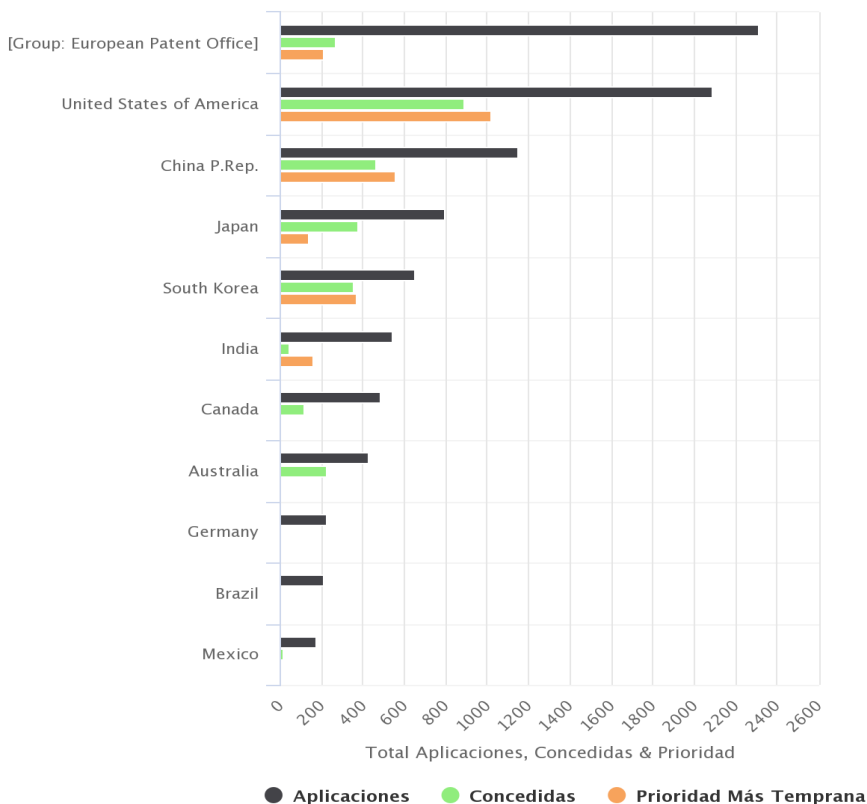
Gráfica 1. Registros de familias de patentes totales, solicitadas y concedidas de 2008 al 2018 (industria farmacéutica y de la salud)



Fuente: elaboración propia utilizando el sistema PatBase©.

Las regiones con mayor actividad inventiva en sistemas de administración de fármacos son Estados Unidos, República de China, Europa, Japón, Corea e India. Se observa que México tiene la onceava posición y no cuenta con registros de desarrollo propio, en la mayoría de los casos son solicitudes y de estas solo unas cuantas han sido otorgadas.

Gráfica 2. Principales países donde se registran patentes de sistemas de administración de fármacos

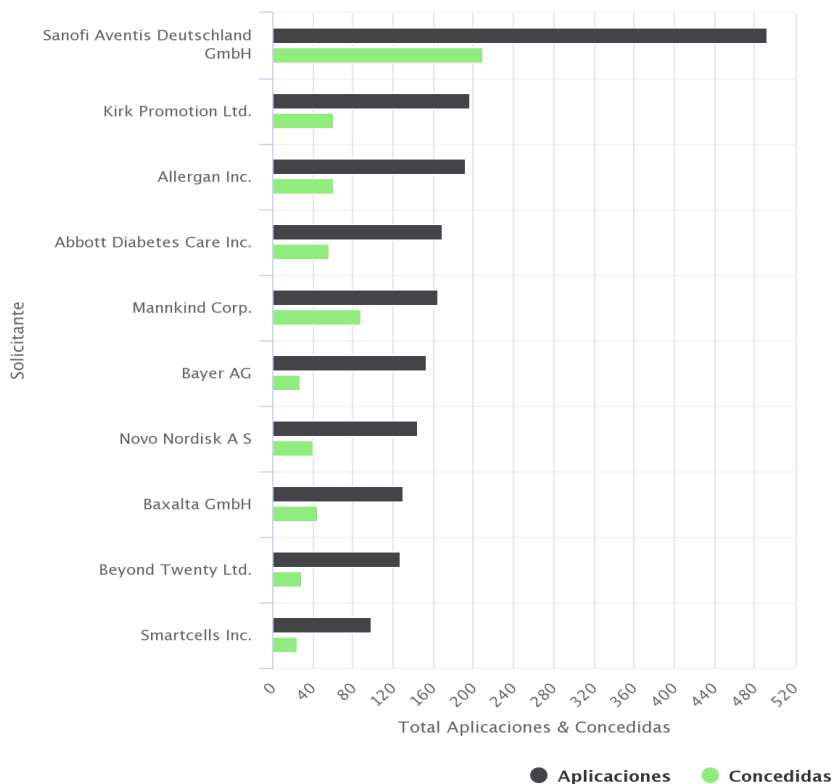


Fuente: elaboración propia utilizando el sistema PatBase©.

Las empresas con mayor actividad son Sanofi Aventis en Alemania con una gran diferencia respecto al resto de los solicitantes, seguido por Kirk Promotion, Allergan, Abbott Diabetes Care Inc., Mannkind, Bayer y Novo Nordisk, entre otros.

En la gráfica siguiente se presenta la actividad de las empresas y las regiones donde se ha solicitado la protección de las invenciones.

Gráfica 3. Empresas con mayor actividad en el desarrollo de sistemas de administración de fármacos



Fuente: elaboración propia utilizando el sistema PatBase©.

En la figura 7 se muestra la agrupación de las palabras clave, esto permite conocer la distribución de los temas sobre los cuales se han realizado la mayor parte de las investigaciones en los últimos años, es importante recordar que si bien, las patentes nos permiten conocer un panorama global de los principales intereses, es necesario realizar búsquedas en bases de datos especializadas como artículos científicos y en general documentación arbitrada, ya que para efectos de estrategia, las empresas no siempre recurren a la solicitud de patentes como instrumento de resguardo del conocimiento generado.

Respecto a los artículos científicos, se localizaron 13,458 resultados, en la gráfica siguiente se presentan las revistas con mayor número de artículos publicados en torno a sistemas de administración de fármacos:

Gráfica 4. Revistas de mayor relevancia en sistemas de administración de fármacos

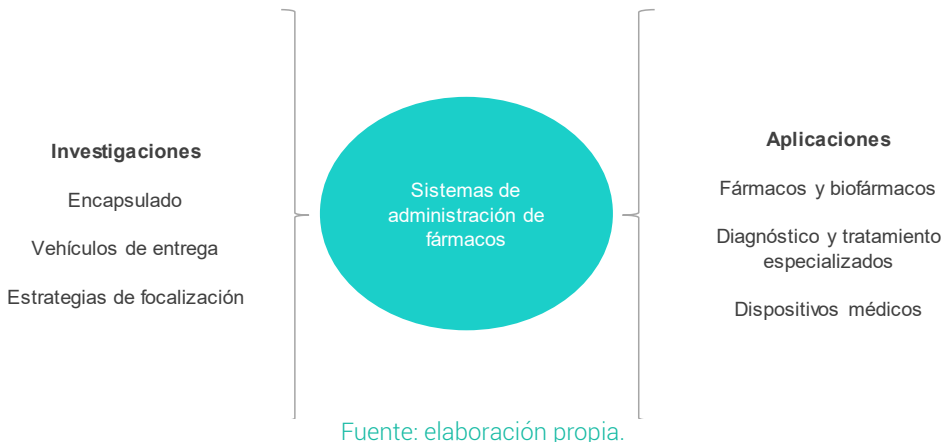


Fuente: elaboración propia.

A partir de la información consultada, los retos principales que se buscan resolver en la mayoría de las investigaciones centradas en sistemas de administración de fármacos son:

- Optimizar las propiedades farmacocinéticas de los vehículos de entrega a partir del tipo de material del encapsulado.
- Realizar modificaciones en el tamaño del encapsulado para permitir llevar el principio activo a sitios de difícil acceso.
- Programar la cubierta del principio activo para que permita la liberación únicamente en el sitio de interés.
- Para resolver esto, las investigaciones se han concentrado en tres grandes categorías: encapsulado, vehículos de entrega y estrategias de focalización (NIBIB, 2016). En las secciones siguientes se presentan los retos y los desarrollos técnicos para cada categoría.

Figura 8. Principales tendencias en investigación y aplicación de los sistemas de administración de fármacos

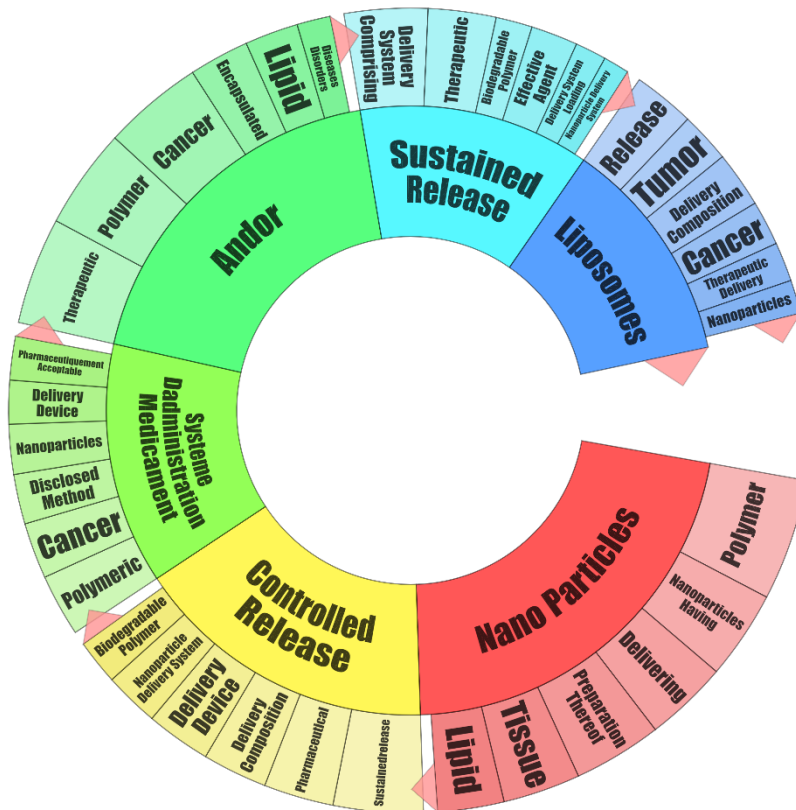


Encapsulado

Respecto al encapsulado la tendencia más importante se refiere a desarrollar tecnologías de recubrimiento, es decir, materiales que permitan mantener la inactividad de las proteínas o principio activo durante la ruta de entrega y que a su vez favorezcan las propiedades de liberación, su aplicación principal es en fármacos y biofármacos tradicionales, agentes de diagnóstico y tratamiento de alta especialidad, así como dispositivos médicos.

Se identificaron 3,064 registros, de los cuales 240 fueron concedidos como patentes, en la figura siguiente se puede observar que gran parte de las investigaciones se refiere al uso de nanomateriales (principalmente los de sílice), polímeros tradicionales y biopolímeros.

Figura 9. Temas de mayor relevancia en materiales y métodos de encapsulamiento



Fuente: elaboración propia utilizando el sistema PatBase©.

Dentro de los temas más relevantes en materiales y métodos de encapsulamiento, se encuentran las nanopartículas (incluyen investigaciones en polímeros, nanopartículas como nanotransportadores, preparación de partículas, lípidos y tejidos); liberación controlada (polímeros biodegradables, sistemas de liberación a partir de nanopartículas, vehículos de liberación y compuestos farmacéuticos); sistemas de administración de medicamentos (polímeros y nanopartículas); todo esto aplicado a tratamientos contra cáncer y otras enfermedades de interés comercial.

Algunas de las patentes encontradas en temas de encapsulamiento se enlistan a continuación:

- Nanopartículas de sílice mesoporosas con revestimiento de bicapa lipídica para la entrega de carga. US-2018098945-A1. Solicitante: Universidad de California.

- Sistemas de administración de fármacos que utilizan fragmentos de Fe. US-2010303723-A1. Solicitantes: Massachusetts Institute of Technology y el Hospital de mujeres Brigham, Inc.
- Nanopartículas de sílice mesoporosa recubiertas de polímero catiónico y usos de las mismas. US-2012207795-A1. Solicitante: Universidad de California.
- Partículas nano-in-micro para administración intradérmica. WO-2015110656-A1. Solicitante: Lts Lohmann Therapie-Systeme Ag.
- Partículas de pared de células de levadura para la administración de nanopartículas dirigidas a receptores. US-2012070376-A1. Solicitante: Universidad de Massachusetts.
- Sistema de administración transmucosal. WO-2009153634-A1. Solicitante: Universidad de Witwatersrand, Johannesburg.
- Partículas de sílice mesoporosas y su uso en la administración de fármacos. Número de patente: GB-2507983-A. Solicitante: Nanoscope Ag.

Para la encapsulación de principios activos biotecnológicos se utilizan diferentes técnicas biotecnológicas de encapsulación de principios activos tradicionales como la pegilación (modificación química de las biomoléculas con polietilenglicol), liposomas (encapsulación de las moléculas en sistemas lipídicos) y microesferas (encapsulación con polímeros).

A pesar de que las proteínas se han usado como principio activo desde hace décadas, actualmente continúan siendo aplicadas por ser eficientes agentes terapéuticos. Como consecuencia del desarrollo que tienen en diferentes procesos funcionales dentro del organismo y su alta biocompatibilidad. Sin embargo, presentan las siguientes limitaciones:

- Inestabilidad fisicoquímica en fluidos corporales
- Son biomoléculas muy grandes lo que dificulta su administración vía transdérmica

Las tecnologías de recubrimiento actuales se enfocan en la búsqueda de inactividad de las proteínas o principio activo a través del recubrimiento (encapsulado de distintos materiales) durante la ruta de entrega, asegurando así la llegada del principio activo al sitio de liberación objetivo. Para ello, utilizan polímeros como polietilenglicol (PEG), polidimetilsiloxano (PDMS), polióxido de tetrametileno (PTMO) y parileno-C. A pesar de la amplia investigación y uso de estos materiales, la tendencia se centra en el uso de polímeros naturales biodegradables como: almidón, ácido hialurónico, heparina, colágeno, alúmina, dextrano y quitosano (Hu et al., 2018); el uso de películas de este tipo de polímeros además de proporcionar liberaciones controladas y constantes, no son tóxicas y se degradan originando monómeros de fácil metabolización para el organismo.

Respecto al encapsulamiento de moléculas tradicionales, las investigaciones en materiales han buscado la aplicación de nanomateriales donde el fármaco puede atraparse dentro de la partícula, adsorberse físicamente en la superficie, o unirse químicamente a la superficie de la partícula. Las principales ventajas de usar nanopartículas son la biodisponibilidad mejorada

al optimizar la solubilidad acuosa, aumento en el tiempo de resistencia en el cuerpo, aumentar la especificidad para sus receptores afines y dirigir el medicamento a una ubicación específica en el cuerpo (Safari & Zohre, 2014).

Recientemente, la síntesis y las aplicaciones de nanomateriales denominados sólidos mesoporosos han recibido una atención intensiva debido a sus estructuras altamente ordenadas, mayor tamaño de poro y alta área de superficie; estas características permiten una estructura estable y propiedades superficiales bien definidas. La mayor investigación en aplicación de estos nanomateriales se enfoca a la encapsulación de fármacos, proteínas y otras moléculas biogénicas (Safari & Zohre, 2014), principalmente con partículas mesoporosas de sílice modificada. Los tipos más investigados son:

- MCM-41, uno de los más sintetizados, modificado por grupos aminopropilo implementado para el suministro de aspirina.
- SBA, uncializados con grupos amina, investigado para entrega de ibuprofeno y albúmina de suero bovino.
- MSU, portadores de principio activo pentapéptido y,
- HMS, esferas mesoporosas huecas aplicadas a ibuprofeno.

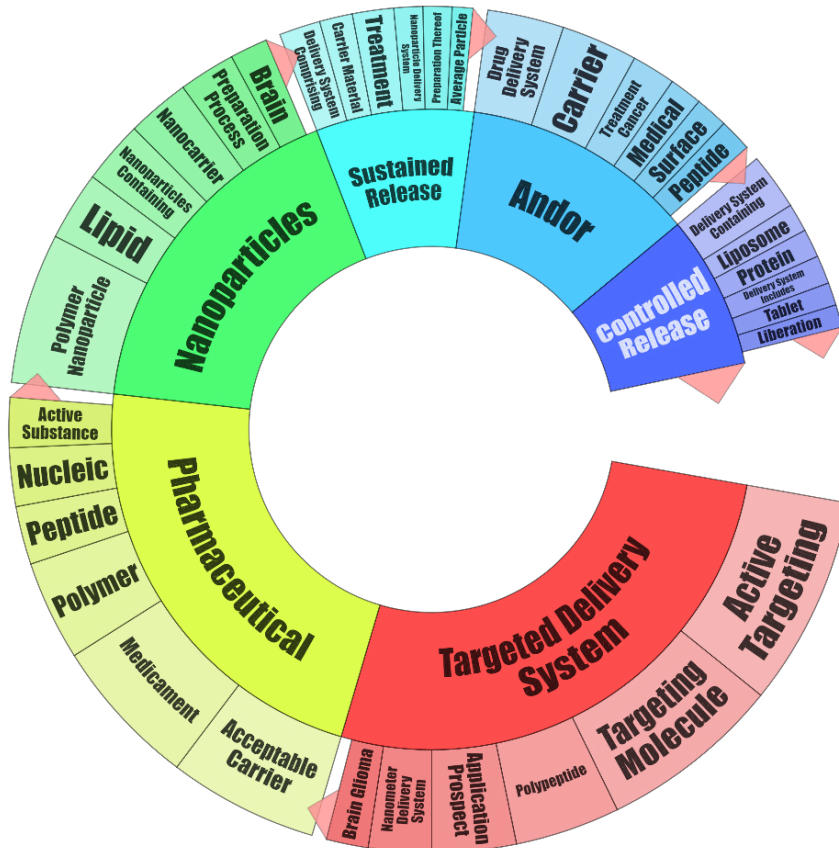
Aunque las sílices mesoporosas MCM-41 y SBA son los materiales con mayor número de estudios exitosos de bioactividad presentan baja biocompatibilidad, por lo que se investiga la incorporación de material fosforoso o componentes activos como la hidroxipatita sobre estas matrices mesoporosas.

Vehículos de entrega

Cualquier vehículo de entrega debe ser no tóxico, biocompatible, no inmunógeno, biodegradable, y no ser reconocido por los mecanismos de defensa del huésped (Saez, Hernández, & Peniche, 2007). Se diferencian entre sí por el tipo de recubrimiento que emplean. Algunos de estos permiten atravesar las células (procesos de liberación intracelular) y/o el paso entre células (procesos de liberación intercelular) (Aitken, 2016; Zhou, Porter, Robinson, Shim, & Guo, 2014).

Se identificaron 1,925 solicitudes de patente, de las cuales 229 fueron concedidas, los temas principales relacionados a los vehículos de entrega se refieren a materiales empleados como portadores, a la carga de los sistemas de administración y el sitio de liberación.

Figura 10. Temas de mayor relevancia en vehículos de entrega



Fuente: elaboración propia utilizando el sistema PatBase©.

Las patentes están principalmente enfocadas a sistemas de liberación a través de objetivos de entrega muy precisos, esto implica investigaciones en objetivos activos, moléculas objetivas, polipéptidos, sistemas de liberación nano y tumores cerebrales. También incluyen investigaciones farmacéuticas (transportadores, medicamentos, polímeros, péptidos, nucleótidos y sustancias activas); nanopartículas (polímeros, lípidos, nanotransportadores y procesos de preparación); sistemas de liberación asegurada (tratamientos especializados, materiales de nanotransportadores). Por último, sistemas de liberación de fármacos, cáncer, tratamientos médicos, liposomas, proteínas y tabletas.

Las patentes referentes a vehículos de entrega son:

- Sistema integrado para infixión balística y no balística y recuperación de implantes con o sin administración de drogas. Número de patente: US-2014163664-A1. Solicitante: David S. Goldsmith.
- Beta-L-2'-desoxinucleósidos para el tratamiento de cepas de HBV resistentes y terapias combinadas. Número de patente: US-2005080034-A1. Solicitantes: David Standring, Jean-Pierre Sommadossi, Patty April L., Maria Seifer.
- Geles de seda inducidos por pH y sus usos. Número de patente: S-2011171239-A1. Solicitante: Fideicomisarios de Tufts College.
- Nanopartículas encapsuladas en membranas y método de uso. Número de patente: US-2013337066-A1. Solicitante: The Regents of the University of California.
- Ligando Targeted Nanocapsules para la entrega de RNAi y otros. Número de patente: US-2010105139-A1. Solicitante: Agentes Remco Alexander Spanjaard.
- Construcciones de glucopéptidos y aplicaciones de las mismas a nanovehículos. Número de patente: WO-2010006343-A2. Solicitante: Sloan-Kettering Institute for Cancer Research.
- Nanopartículas de ARN y nanotubos como transportadores de fármacos. Número de patente: US-2012263648-A1. Solicitante: Gobierno de los Estados Unidos de América.

Es importante mencionar que, los vehículos de entrega se estudian particularmente con el fin de mejorar los sistemas de diagnóstico y tratamiento especializado en padecimientos como cáncer y enfermedades crónico degenerativas, y transportan sondas, agentes terapéuticos, o materiales biológicos a sitios específicos, como células, tejidos u órganos (Kesharwani et al., 2018; Orive, Gascón, Hernández, Domínguez-Gil, & Pedraz, 2004).

Los liposomas han sido los medios más exitosos en aplicaciones clínicas, la mayoría de los vehículos aprobados por la FDA están basados en estos, así como en los conjugados de polímero-fármaco, especialmente con polietilenglicol (PEG) para reducir la adsorción y agregación de proteínas ya que aumentan la circulación y la biodisponibilidad de biomoléculas tales como anticuerpos. No obstante, los polímeros biodegradables a menudo se consideran alternativas a los lípidos por su estabilidad in vivo mejorada ya que además la degradabilidad puede ajustarse para controlar la liberación del fármaco (Zhang, Chan, & Leong, 2013a).

Los biopolímeros más usados para administrar diversos agentes bioactivos, como fármacos pequeños, péptidos, proteínas y, recientemente, ADN plasmídico son ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico (PGA) y sus copolímeros, ácido poliláctico-co-poliglicólico (PLGA) debido a su biodegradabilidad, biocompatibilidad y facilidad de procesamiento (Zhang et al., 2013a).

Los desarrollos tecnológicos actuales que se basan en biotecnología y nanotecnología, así como su combinación, aprovechan la facilidad que brindan estas plataformas para controlar el tamaño, la forma y la multifuncionalidad de los sistemas a partir de tres formas estructurales:

- El volumen interior, donde pueden encapsularse sondas y agentes terapéuticos.
- La superficie, donde pueden unirse las moléculas específicas para su posterior liberación.
- Los poros, que pueden ser de diferente tamaño para permitir la introducción o liberación de moléculas específicas.

Se identifica que existen investigaciones de nanopartículas sólidas lipídicas que se han generado simplemente intercambiando el lípido líquido de las emulsiones, por un lípido sólido, que ha sido empleado para incrementar el suministro controlado y localizado, debido a el uso de lípidos fisiológicos en su formulación, lo que permite su administración sobre la piel por vía oral e intravenosa.

No obstante, esta área ha avanzado con gran velocidad y las investigaciones más actuales sugieren el uso de ácidos nucleicos como bio-nanovehículos en la administración de fármacos, particularmente se registra un creciente interés en aptámeros de ADN y ARN, ya que la química de conjugación es más fácil de controlar y presenta una notable capacidad de reconocimiento molecular, además de permitir ensamblajes de nanoestructuras 2D y 3D con tamaño, forma y funcionalización espacial controladas con precisión. Dentro de las nanoarquitecturas con ADN se incluyen bioagentes como doxorubicina, CpG y ARNip, sin embargo, la principal limitante de estos es la degradación prematura que presentan, a diferencia de los ácidos nucleicos que han demostrado ser mucho más estables (Zhang et al., 2013a).

Otro tema de interés en el estudio de vehículos portadores de fármacos, es el uso de proteínas, ya que presentan la particularidad de sobrecargarlas, además de presentar una gran resistencia a la degradación y desnaturalización. Los dos tipos de vehículos proteínicos más empleados son: proteínas de tipo elastómero (ELP) y las proteínas de tipo seda (SLP), las primeras se pueden usar en forma de hidrogel o película y presentan cambios estructurales en respuesta a cambios de temperatura, mientras que la actividad de las segundas se basa en poseer una sección hidrofílica y una hidrofóbica, los estudios con estos grupos de proteínas han demostrado tener mayor penetración celular (Zhang et al., 2013a).

Dentro de las proteínas más estudiadas está la de fluorescencia verde (GFP), ya que además de ser portadora de ADN, ARN y otras proteínas sirve como biomarcador por lo que es posible rastrear la entrega de los fármacos (Zhang et al., 2013a).

A pesar de las ventajas potenciales de estos nuevos sistemas de administración de fármacos, pocas formulaciones de nanopartículas están aprobadas para uso clínico y enfrentan desafíos y obstáculos en diferentes etapas de desarrollo.

Durante el proceso de desarrollo de la formulación, se estudian las siguientes características, que deben conocerse bien antes de los ensayos clínicos (Martínez Rivas et al., 2017):

- Tamaño de partícula adecuado
- Estabilidad del nanosistema
- Liberación del fármaco de la matriz compleja
- Orientación
- Eficacia de la actividad biológica
- Toxicología en líneas celulares y animales
- Farmacología
- Escalar hacia arriba (proceso de fabricación)
- Producción de formas estériles en laboratorio y ampliación

Otra tendencia es el uso de vehículos vivos, el cual proporciona otro enfoque para administrar fármacos y tratar enfermedades, particularmente el suministro de biofármacos. Por ejemplo, los exosomas transportan proteínas y ARN entre las células; las bacterias y los virus entregan eficientemente la carga para infectar el cuerpo; y el sistema inmune se dirige a la enfermedad y libera moléculas de señalización que restauran la homeostasis. El tropismo natural que exhiben estos sistemas de administración de fármacos, junto con una creciente capacidad para diseñarlos, está aumentando la capacidad de aprovechar los sistemas vivos para la administración de medicamentos, hasta ahora los más estudiados son los sistemas basados en patógenos y en células de mamíferos (Tibbitt et al., 2016).

Estrategias de focalización

En el área de entrega de medicamentos, un tema que ocupa la atención de un número considerable de investigaciones es la liberación de fármacos en sitios objetivo, especialmente para las enfermedades crónico-degenerativas. Esto implica estudiar los mecanismos de dispersión de enfermedades, así como las estrategias de focalización en la liberación de fármacos (Khanna, 2012a; Teixeira, Carbone, & Souto, 2017; Zhang, Chan, & Leong, 2013b). En este sentido, las tecnologías se desarrollan usando ingeniería inversa, es decir, partiendo del objetivo, que puede ser un órgano completo (corazón, pulmón, cerebro); un tipo de tejido (músculo, nervio); una estructura específica de la enfermedad (células tumorales) o una estructura dentro de las células (NIBIB, 2016).

En la búsqueda de patentes se identificó que se realizaron 4,515 solicitudes de las cuales fueron concedidas 371, es importante mencionar que el número de concesiones respecto de las solicitudes es considerablemente bajo, esto debido a que el mayor número de solicitudes se realizaron entre 2015 y 2017, por lo que se espera que el número de concedidas incremente en los próximos años.

En cuanto a estrategias de focalización, se encontró que los principales temas en protección de patentes incluyen sistemas de liberación aplicados a cáncer, medicamentos especializados, polímeros, fármacos anticáncer y liposomas.

También, se han protegido vehículos de liberación (dispositivos médicos, medicamentos, tejidos y sistemas de control); sistemas de liberación a partir de objetivos (péptidos, fármacos especializados, tejidos, fármacos anticáncer y nanopartículas); nanopartículas (polímeros, tumores, tratamientos anticáncer, proteínas y sistemas de liberación de fármacos).

Figura 11. Temas de mayor relevancia en estrategias de focalización



Fuente: elaboración propia utilizando el sistema PatBase©.

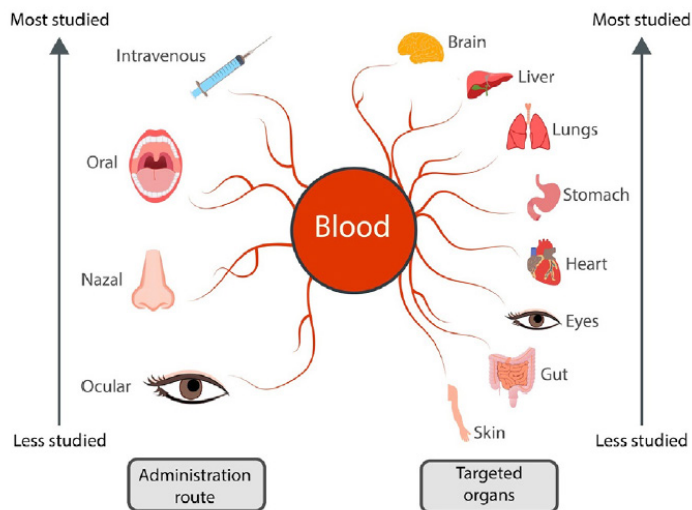
Entre las principales patentes referentes a estrategias de focalización se encuentran:

- Sistema de administración de fármacos bioadhesivos con retención gástrica mejorada. Número de patente: US-2005064027-A1. Solicitante: Spherics, Inc.

- Terapia para cánceres humanos usando cisplatino y otras drogas o genes encapsulados en liposomas. Número de patente: US-6511676-B1. Solicitante: Teni Boulikas.
- Diseño de implantes de depósito de medicamentos. Número de patente: US-7727954-B2. Solicitante: Warsaw Orthopedic, Inc.
- Entrega de fármacos y selección de conjugados de vitamina B12. Número de patente: US-2004047917-A1. Solicitante: Stephen Wilson, Reinhard Kathryn S., Xiang Gao.
- Sistemas de administración de fármacos a base de lípidos. Número de patente: WO-0158910-A2. Solicitante: Liplasome Pharma A / S.
- Sistemas de administración de fármacos basados en lípidos que contienen derivados lipídicos degradables de fosfolipasa A2 y sus usos terapéuticos. Número de patente: US-2002001614-A1. Solicitante: Kent Jorgensen, Jesper Davidsen, Charlotte Vermeiren, Sven Frokjaer, Mouritsen Ole G.
- Sistema de administración controlable magnéticamente para agentes terapéuticos. Número de patente: US-2006041182-A1. Solicitante: Forbes Zachary G, Yellen Benjamin B, Barbee Kenneth A, Gennady Friedman.
- Sistema de administración de medicamentos basado en polímeros. Número de patente: US-5302397-A. Solicitante: Amsden Brian G, Cheng Yu Ling.
- Compuestos 3- (4'-Bromobencildindenil) -2-indolinona y sus análogos para el tratamiento de Cáncer. Número de patente: US-5883113-A. Solicitante: Sugan, Inc.

La actividad principal se ha centrado en los estudios *in vivo* ya que brindan información relevante sobre el proceso de transporte de medicamentos hasta los órganos seleccionados y permite determinar las variables que intervienen directamente en las rutas de entrega. Se identifica que las vías de administración más estudiadas son intravenosa y oral, mientras que los órganos objetivo de mayor estudio son el cerebro, hígado y pulmón, entre otros (Martínez Rivas et al., 2017).

Figura 12. Tendencias en vías de administración enfocadas a diferentes órganos humanos



Fuente: (Martínez Rivas et al., 2017).

En estos estudios es recurrente el tema de la mejora en la entrega intracelular dirigida, la cual se basa en el sistema inmune del cuerpo, donde cada célula también tiene procesos internos para reconocer y eliminar sustancias potencialmente dañinas y objetos extraños. Estos agentes externos pueden incluir medicamentos en vehículos de entrega específicos.

Entonces, a medida que los investigadores trabajan para desarrollar métodos confiables para administrar tratamientos a las células objetivo, aún se necesita más ingeniería para garantizar que los tratamientos alcancen las estructuras correctas dentro de las células. Idealmente, la atención médica futura incorporará sistemas de administración inteligentes que puedan sortear las defensas celulares, transportar fármacos a sitios intracelulares específicos y liberar los fármacos en respuesta a señales moleculares específicas (NIBIB, 2016).

Por otro lado, la administración de medicamentos en el cerebro es fundamental para el tratamiento exitoso de ciertas enfermedades, como los tumores cerebrales, la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson, entre otras.

Se identificó que hay un número importante de investigaciones en el uso de microesferas biodegradables dirigidas al tratamiento de pacientes con la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, uno de los aspectos importantes es que las características farmacocinéticas tienen un importante efecto en el tiempo y eficacia del tratamiento y aún no se han logrado identificar los más adecuados (Bahrami et al., 2017).

Otra de las áreas de investigación de mayor relevancia se refiere a como eliminar o disminuir efectos adversos de los medicamentos dirigidos a enfermedades mentales, para ello se ha estudiado la administración de éstos a través de sistemas inteligentes. Un ejemplo de esto, es el estudio realizado por Sharma y colaboradores donde se utilizaron soluciones tradicionales y sistemas de administración de nanopartículas con PLGA cargadas de diazepam marcadas con tecnecio-99-m, las cuales fueron suministradas vía intravenosa e intranasal, los resultados mostraron que la biodistribución era mayor en las nanopartículas enviadas vía intranasal en comparación con los medicamentos tradicionales (Martínez Rivas et al., 2017).

Actualmente las líneas de investigación que intervienen directamente en el impulso de los sistemas de administración de fármacos son: química sintética, ciencia de materiales, química médica y química conjugada. Sin embargo, el campo de la medicina está en transformación activa a medida que surgen terapias basadas en ácidos nucleicos, anticuerpos, proteínas y conjugados de fármacos. La traducción de estas moléculas terapéuticas, que pueden ser órdenes de magnitud mayores que las moléculas pequeñas terapéuticas y significativamente más sensibles a los efectos ambientales, requerirá protección, biodisponibilidad y especificidad adecuadas (Tibbitt et al., 2016).

Teranóstica

Actualmente, el potencial completo de los sistemas de administración de medicamentos se extiende más allá del tratamiento, con la inclusión de la escala nanométrica en estos sistemas se ha cambiado el concepto tradicional de separar el diagnóstico y el tratamiento, la nanotecnología está difuminando estas dos líneas de investigación en una misma, conocida como teranóstica. Un sistema teranóstico debe ser capaz de diagnosticar, administrar terapias dirigidas y monitorear la respuesta a la terapia (Ryu et al., 2012)

Figura 13. Tecnologías aplicadas en el desarrollo de la teranóstica

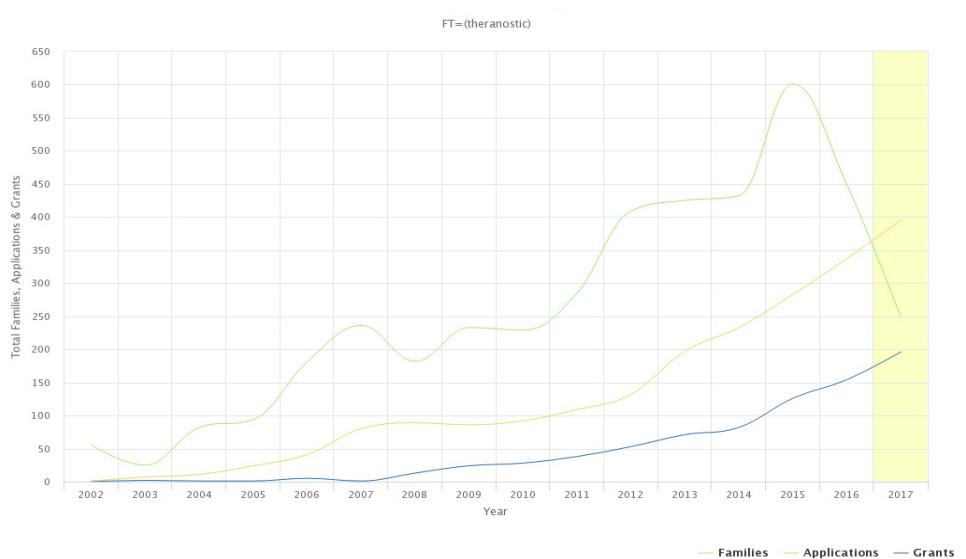
Diagnostico	Biomarcadores
	Técnicas de identificación (imagenología)
	Nanotransportadores de biomarcadore y fármacos
Tratamiento	Nanopartículas de tratamiento

Fuente: elaboración propia.

Los resultados de la búsqueda de patentes muestran que en los últimos diecisiete años hubo 918 invenciones relacionadas al término “theranostics”. De estas, solo a 290 se les otorgó la patente correspondiente. Las invenciones identificadas se distribuyen en 47 paí-

ses. Resulta importante señalar que la primera patente en teranóstica fue publicada en el año 2001. En el año 2015 se presentó un máximo en el número de familias registradas. A continuación, se presenta una gráfica que muestra el número de familias registradas:

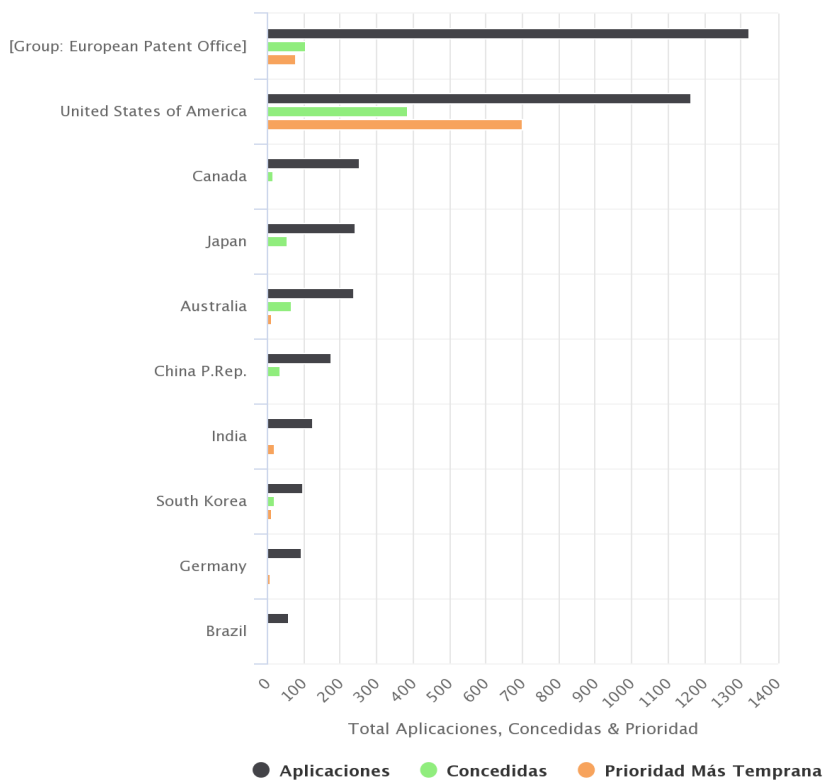
Gráfica 5. Registros de familias totales y concedidas de 2008 al 2018, en Teranóstica



Fuente: elaboración propia utilizando el sistema PatBase©.

Las regiones con mayor actividad en el área de teranóstica son Europa, Estados Unidos, Canadá, Japón y Australia; sin embargo, la gráfica 6 permite identificar que el país líder en esta área es Estados Unidos, otro aspecto importante de resaltar es que también presenta un alto número de patentes concedidas, por lo que se perfila para ser la potencia en medicamentos de diagnóstico y tratamiento integrales.

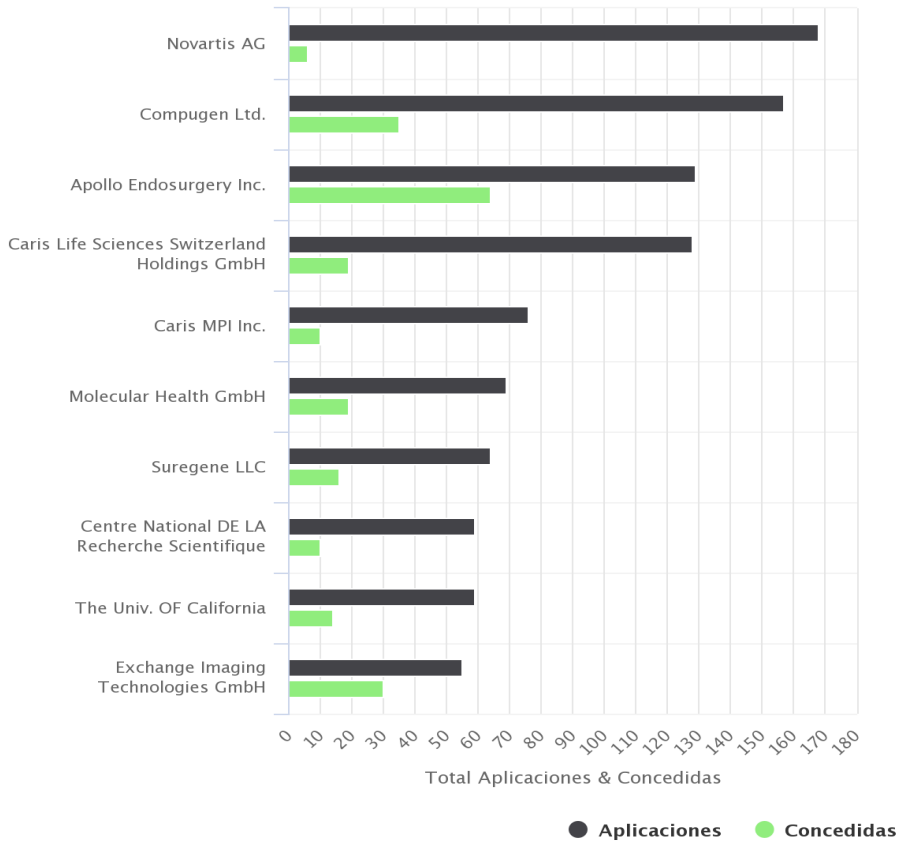
Gráfica 6. Países con mayor número de patentes (solicitudes y concedidas) en el área de terapéutica



Fuente: elaboración propia utilizando el sistema PatBase©.

Las instituciones con mayor número de patentes en el área de terapéutica son: Novartis AC; Compugen Ltd.; Compungen, Apollo Endosurgery, Caris Life Science y Caris MPI (gráfica 7). Resulta importante señalar que la empresa Memorial Sloan Kettering Cancer-Center, tiene un número importante de patentes solicitadas, pero ninguna de ellas concedidas. También, Novartis cuenta con un alto número de solicitudes, pero es Apollo quien presenta el mayor número de patentes concedidas en relación al número solicitado, seguida por Compugen.

Gráfica 7. Instituciones con mayor número de patentes (solicitudes y concedidas) en el área de terapéutica



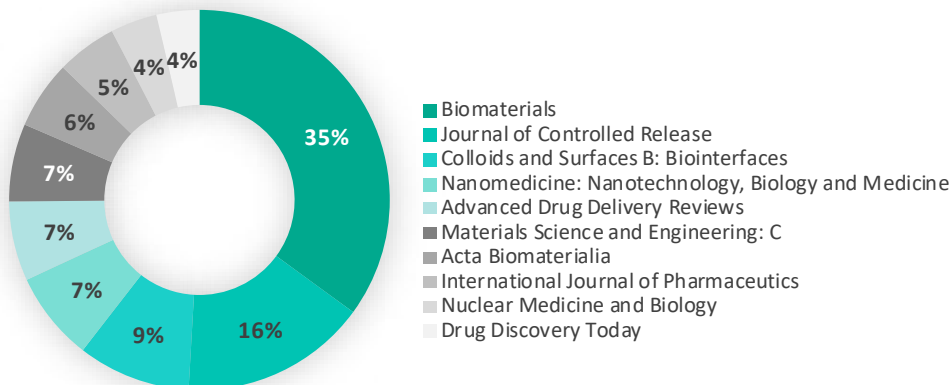
Fuente: elaboración propia utilizando el sistema PatBase®.

A partir de los conceptos clave identificados alrededor de la teranóstica, es posible determinar las siguientes líneas de investigación relacionadas:

- En cuanto a cáncer, destacan distintos tipos de tratamientos; invenciones para distintos tipos de cáncer (principalmente de cerebro), métodos de actividad de expresión, nanopartículas conjugadas en células cancerosas y niveles de expresión. Los grupos de blancos terapéuticos se asocian a identificación, fotodinámica, terapia, polímeros, micelios, partículas magnéticas, metástasis y construcción genética.
- Diferentes líneas de investigación en materiales para nanopartículas. Entre los principales se encuentran: materiales magnéticos y polímeros.
- Mejoras en nanoestructuras, configuración de nanopartículas, energía, biocompatibilidad, imágenes y métodos de diagnóstico.
- Terapia fotodinámica, objetivos, personal, agentes de contraste, infrarrojo, anticuerpos y síntesis.
- Monitoreo, ácidos nucleicos, heterogéneo, polietilenglicol, cambios ópticos y fluorescencia.

En la búsqueda de artículos científicos se obtuvo un total de 1,427 publicaciones, distribuidos en las revistas presentadas en la siguiente gráfica:

Gráfica 8. Revistas de mayor relevancia en teranóstica

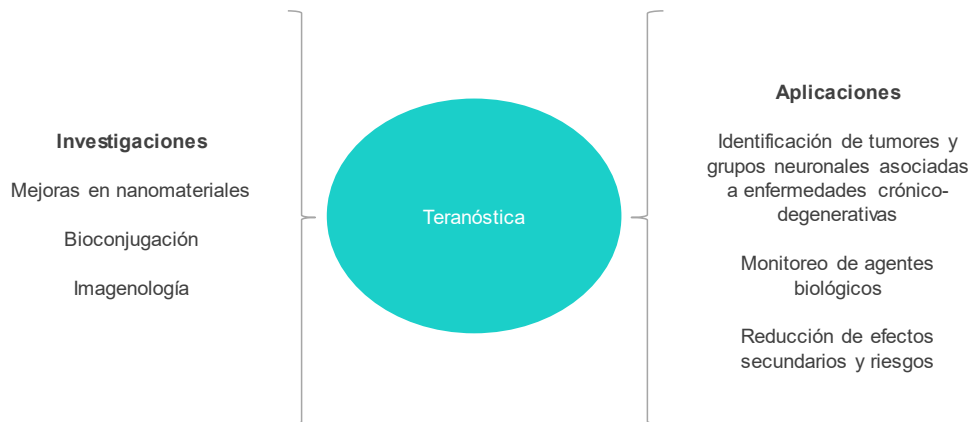


Fuente: elaboración propia.

Debido a las ventajas potenciales que ofrecen los sistemas teranósticos (no invasiva, cuantificación no invasiva y farmacoterapia individualizada), representan una gran oportunidad para manejar mejor a los pacientes y las enfermedades (Chowdhury et al., 2017; Fleuren et al., 2014). Sin embargo, aún existe un largo camino por recorrer y los retos tecnológicos actuales a los que se enfrenta son:

- Desarrollar nanoestructuras que permitan la carga de los biomarcadores y fármacos en un mismo vehículo, así como, programar una cinética de liberación independiente.
- Lograr combinaciones óptimas de agentes de diagnóstico y tratamiento para la producción de sistemas personalizados y de alta eficacia.
- Disminuir efectos secundarios de toxicidad en el uso marcadores.

Figura 15. Principales tendencias en investigación y aplicación de los sistemas teranósticos



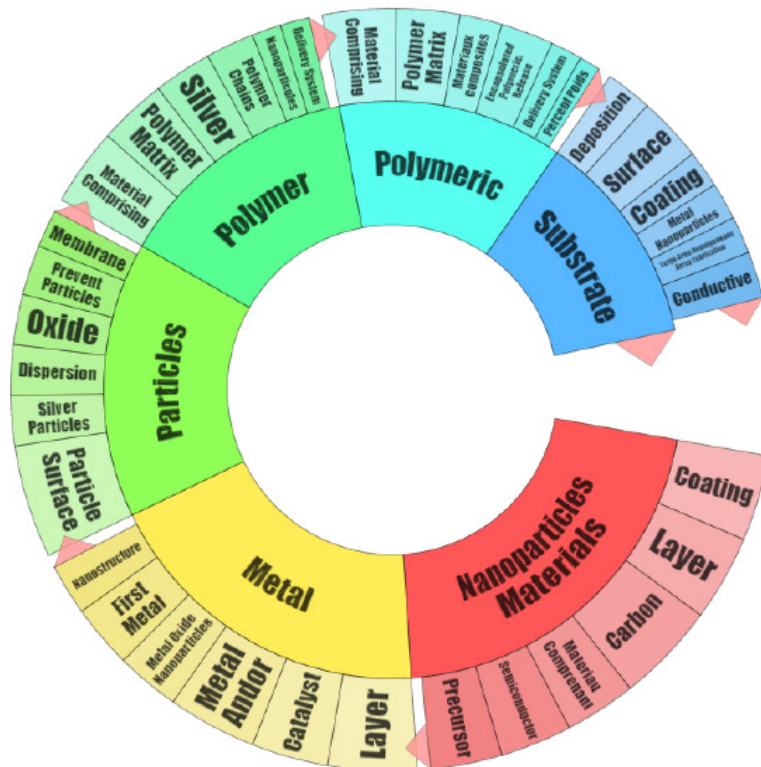
Fuente: elaboración propia.

Mejoras en nanomateriales

Los nanomateriales son los primeros materiales para ser utilizados como agentes teranósticos ya que esta área surge a partir de reconocer las propiedades que los nanomateriales otorgan como la localización puntual, transporte de moléculas y bajo riesgo de daño al paciente (Xie, Lee, & Chen, 2010). No obstante, la teranóstica aún es una técnica en crecimiento, donde los materiales que intervienen juegan un papel fundamental para conseguir los efectos deseados.

En la literatura de patentes, los materiales aplicados a teranóstica incluyen avances en superficies, materiales a base de carbono y semiconductores. También, se abordan temas relacionados con nanopartículas de metal (capas de material, catalizadores, nanopartículas a base de óxidos de metal y estructuras de nanomateriales); partículas (superficie de partículas, óxidos, dispersión, membranas y partículas de plata); polímeros (matrices poliméricas, plata, cadenas de polímeros y sistemas de liberación); sustratos; técnicas de deposición; superficies; membranas, y materiales conductores.

Figura 16. Temas de mayor relevancia en materiales aplicados en teranóstica



Fuente: elaboración propia utilizando el sistema PatBase©.

Las principales patentes en materiales aplicados a teranóstica son:

- Nanosuperficies superhidrófobas y superoleofóbicas. Número de patente: US-2014011013-A1. Solicitante: The Regents of The University of California.
- Materiales hidrófobos que incorporan elementos de tierras raras y métodos de fabricación. Número de patente: US-2013251942-A1. Solicitantes: Gisele Azimi, Kripa K. Varanasi, Rajeev Dhiman, Adam T. Paxson, Kyukmin Kwon.
- Microesferas multifuncionales que contienen flúor y sus usos. Número de patente: US-2012296029-A1. Solicitante: Guojun Liu, Dean Xiong.
- Superficie superhidrófoba y método para formar la misma. Número de patente: S-2009011222-A1. Solicitantes: Georgia Tech Research Corporation.
- Métodos y sistemas para revestimientos de superficies. Número de patente: US-7713955-B2. Solicitante: Allacem, Inc.

Actualmente, los esfuerzos principales se dirigen a resolver dos temas principalmente, por un lado, el diseño de nanoestructuras bifuncionales que permitan la carga de los biomarcadores y los fármacos en un mismo vehículo y por otro lado evitar la interacción entre los agentes cargados hasta llegar al sitio objetivo. Algunos de los biomarcadores más comunes y nanopartículas teranósticas que se han desarrollado para contrarrestarlos se presentan en la siguiente cuadro.

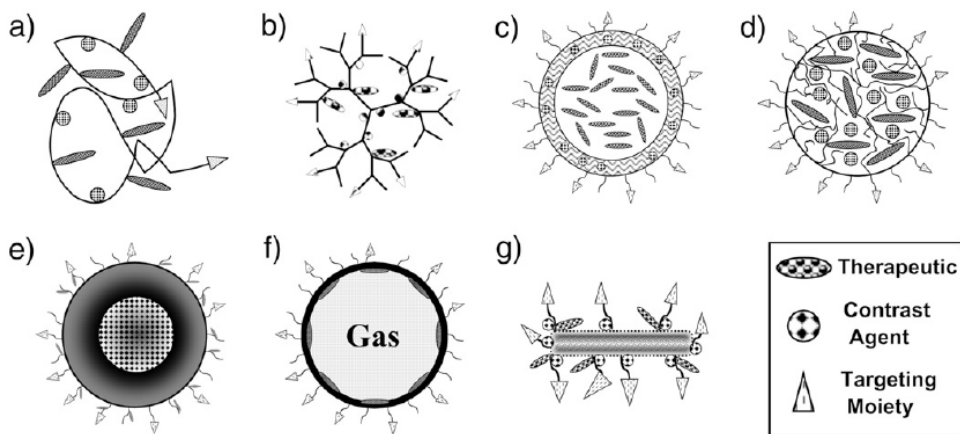
Cuadro 10. Biomarcadores de resistencia a tratamientos de quimioterapia y nanopartículas utilizadas para transportarlos

Biomarcadores de resistencia	Función	Nanotransportadores utilizados
Proteínas transportadoras	Flujo del fármaco hacia las células cancerosas	Nanopartículas de ácido poliláctico y ácido poli glicólico
HIF-1a	Causa hipoxia y disminución de la afluencia del fármaco	Nanotubos
Survivina	Aumenta la proliferación de células cancerosas	Dendrímeros y partículas magnéticas.
Bcl-2 Gen	Gen antiapoptótico	Nanopartículas mesoporosas de sílica
Mutaciones en gen p53	Gen supresor de tumores, pierde su papel después de mutaciones	Nanopartículas de polímeros (poliláctico-co-glicólico)
Receptor de transferrina	Sobre expresado en caso de liposomas MDR unidos a transferrina	Liposomas
PH intracelular	Disminución del pH que causa ineficacia del principio activo	Nanopartículas de polímeros (beta-amino-éster)
Niveles de ceramida	Disminución de la expresión en células MDR	Nanopartículas de polímeros modificados
EGFR	Expresión aumentada en la mayoría de los cánceres	Puntos cuánticos y nanopartículas magnéticas de hierro y dendrímeros
Receptores de folato	Sobre expresados en cáncer de mama, riñón, ovario, pulmón y cerebro	Dendrímeros.
Receptores de HER2 / neu	Sobreexpresión causa resistencia a fármacos y resistencia en el cáncer de mama	Herceptin–dextran nanopartículas de óxido de hierro
PSMA	Causa cáncer de próstata cuando es sobre administrado	Nanopartículas de polímeros polietilenglicol
Lipoproteína, relacionado a la proteína receptora	Sobre expresado en gliomas y cáncer de cerebro	Nanopartículas de polímeros polietilenglicol

Fuente: (Fleuren et al., 2014).

En los sistemas teranósticos se requiere el diseño de materiales que sean capaces de soportar dos agentes con propiedades distintas y de ser autodirigidos para lograr con éxito las estrategias de focalización. Algunos de los diseños más utilizados en sistemas teranósticos se presentan en la siguiente figura:

Figura 17. Representación estructural de diferentes clases funcionales de nanopartículas aplicadas a teranóstica. a) fármacos conjugados; b) dendromeros; c) vesículas; d) micelios; e) núcleo aislado dentro de la esfera; f) microburbujas y g) tubos de carbono



Fuente: (Janib, Moses, & MacKay, 2010).

Las principales investigaciones se centran en modificaciones superficiales y uniones usando sílice, dextrano, CTAB, entre otros materiales que mejoran las propiedades farmacocinéticas de la preparación final. La carga se puede utilizar para fines teranósticos porque es posible cargar un agente hidrofílico de contraste con un ingrediente activo hidrofóbico y viceversa. La selección de diferentes polímeros y otros materiales debe hacerse en función de su biocompatibilidad y biodegradabilidad. Por ejemplo, se ha visto que nanopartículas de AgFe_2O_3 recubiertas de sílice preparadas con dos caras para entrega de medicamentos y transportar biomarcadores, tienen mejores efectos en terapias que buscan la eliminación de tumores en comparación con otras tecnologías como la quimioterapia, hidroterapia y/o entrega de fármacos tradicionales (Ryu et al., 2012).

Las características fisicoquímicas de los agentes de diagnóstico y de tratamiento deben ser consideradas en el diseño del agente teranóstico al tener efectos directamente asociados con la farmacocinética de la partícula. Para ello, es necesaria la encapsulación previa o desactivación de los fármacos para que no actúen durante su tránsito por el cuerpo hasta llegar al lugar afectado, de forma que mantengan intactas sus propiedades fisicoquímicas y que se minimicen posibles efectos secundarios en otras zonas del cuerpo. Esto se realiza al

modificar ciertas condiciones (pH o temperatura, por ejemplo) en la zona dañada, o mediante un control preciso de la velocidad de degradación del material encapsulante, permitiendo que la liberación del fármaco sea controlada. También es importante que el agente llegue de manera estable al sitio de liberación, para lo cual se han usado sustituyentes hidrofílicos con polietilenglicol o sintetizando sales de amonio de los compuestos de interés (Méndez, 2015; Teixeira et al., 2017).

Además, para que lleguen a su destino (el órgano afectado) evitando su captación por los macrófagos, es necesario recubrir la superficie de las nanopartículas con materiales que actúen como una capa de invisibilidad, por ejemplo, con polímeros como el polietilenglicol (Muthiah, Park, & Cho, 2013).

Bioconjugación

La conjugación se define como la integración de agentes de diagnóstico y fármacos en un mismo vehículo de entrega. La bioconjugación surge de transitar en el uso de marcadores inorgánicos a el uso de biomarcadores como agentes de diagnóstico con el fin de disminuir los efectos secundarios y de toxicidad en el paciente, ya que este es uno de los principales objetivos perseguidos en el desarrollo tecnológico dentro del área.

Las nanopartículas no funcionan por sí mismas, es preciso indicarles cómo localizar el tumor y para ello hay que recubrir su superficie con moléculas biológicas (bioreceptores, tales como anticuerpos monoclonales) con afinidad hacia un compuesto específico de la célula cancerosa.

Respecto a las patentes se identifica que, la mayor parte se enfocan a técnicas de separación y selección de ácidos nucleótidos (esto incluye ácidos nucleicos, aplicación de conjugados y oligonucleótidos unidos), también grupos objetivo (objetivos, biomarcadores de oligonucleótidos y análisis de mecanismos target); nanopartículas (partículas comprimidas y funcionalidad de nanopartículas). Finalmente, cáncer enfocado a terapia, péptidos, cáncer de próstata, agentes de contraste y anti nucleicos bioconjugados.

- Péptidos de ácido nucleico basados en péptidos (PENAMS). Número de patente: US-5705333-A. Solicitante: The Regents of The University of California.
- Sistemas, dispositivos y métodos para fabricar o administrar partículas congeladas. Número de patente: US-8256233-B2. Solicitante: The Invention Science Fund I, Llc.
- Bicapas lipídicas soportadas por nanopartículas porosas (protocélulas) para administración dirigida y métodos de uso de las mismas. Número de patente: US-2014079774-A1. Solicitante: Stc. Unm.
- Nanopartículas de sílice mesoporosa recubiertas de polímero catiónico y usos de las mismas. Número de patente: US-2012207795-A1. Solicitante: The Regents of The University of California.
- Agentes bioquímicamente activos para catálisis química y activación de receptores celulares. Número de patente: US-5460830-A. Solicitante: The Regents of The University of California.

Con base en lo anterior, una tendencia es la investigación en el uso de sustancias biológicas como agentes de diagnóstico o de contraste, los cuales buscan la estimulación de procesos bioquímicos naturales para generar una señal que pueda ser visualizada a través de distintas tecnologías de imagenología⁶ para detectar la localización y distribución exacta de agentes patógenos o anomalías celulares que dan origen a las enfermedades (Ahmed, Fessi, & Elaissari, 2012; Drude, Tienken, & Mottaghy, 2017). Los sistemas teranósticos más empleados han sido en el área de oncología. Las principales combinaciones se presentan en el siguiente cuadro.

Cuadro 11. Principales anticuerpos terapéuticos conjugados para el tratamiento del cáncer

Anticuerpos	Agente de Diagnóstico	Tipos de anticuerpo	Tipo de conjugación	Enfermedades contrarrestadas	Examen teranóstico utilizado
⁹⁰Y-Ibritumomab tiuxetan (Zevalin)	CD20	Murinos	Radionúclido (Itrio-90)	Linfoma no Hodgkin ⁷ ; Para recaídas o refractarios, de bajo grado o células B foliculares	Biodistribución y dosimetría antes de la terapia (In- Ibritumomab tiuxetan)
I-Tositumomab (Bexxar)	CD20	Murinos	Radionúclido (Itrio-131)	Linfoma no Hodgkin; para recaída o refractario, de bajo grado folicular	Citometría de flujo Biodistribución y dosimetría antes del tratamiento (dosis bajas de Bexxar)
¹⁷⁷Lu/ ⁹⁰Y-J591	PSMA	Humanos	Radionúclido (lutetium-177/ yttrium-90)	Cáncer de próstata	Predicción de respuesta para ¹¹¹ In-J591
¹⁷⁷Lu-Girentuximab (CG250)	CAIX	Químico	Radionúclido (lutetium-177)	Carcinoma de células renales	Predicción de respuesta para ¹¹¹ In-Girentuximab
Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg)	CD33	Humanos	Toxina (calicheamicin)	Leucemia mieloide aguda	CD33 ELISA / citometría de flujo
Transtuzumab emtansine (T-DM1, Kadcyla)	HER2	Humanos	Toxina (emtansine)	Cáncer de mama (HER2-positivo); metastático	HER2 IHC (por ejemplo, HercepTest)

Fuente: (Fleuren et al., 2014).

Otra tendencia importante, es la identificación de combinaciones óptimas de biomarcadores y fármacos que además de facilitar su carga en el vehículo de entrega atiendan de manera óptima las dianas terapéuticas de interés (Wagner, Gran, & Peppas, 2018; Yang, Li, Zhang, & Zhang, 2016), estas combinaciones se denominan sistemas teranósticos. Las investigaciones se dirigen principalmente a cáncer y enfermedades crónico-degenerativas, ya que son la principal causa de mortalidad y el tiempo que actualmente transcurre entre los estudios para diagnosticar y comenzar el tratamiento, representa entre pasar de una fase inicial a una avanzada de la enfermedad (Ahmed et al., 2012; Drude et al., 2017).

La investigación en esta rama de la teranóstica se ha movido vertiginosamente, hasta hace algunos años los sistemas se componían de compuestos inorgánicos como agentes de

diagnóstico (en el cuadro siguiente se presentan los sistemas más estudiados), sin embargo, el uso de agentes biológicos ha ido en aumento.

Cuadro 12. Principales sistemas teranósticos y sus aplicaciones

Agentes de contraste	Fármacos utilizados	Aplicaciones
Oxido de manganeso	ARN de interferencia (siARN, por sus siglas en inglés)	Entrega de imágenes de resonancia magnética más ARN
Oro	Doxorrubicina ⁸	Diagnóstico, identificación de tumores (usando agentes de oro y doxorrubicina) y paclitaxel
Óxido de Hierro	Ácido ribonucleico interferente corto, doxorrubicina, docetaxel	Identificación de grupos Target, imágenes de resonancia magnética y terapia fotodinámica
Gel de Sílice	Pyropheophorbide, HPPD ⁹ doxorrubicina	Diagnóstico, ADN y vehículos de entrega de fármacos
Nanotubos de carbono	ADN plasmídico, doxorrubicina, paclitaxel	Diagnóstico, entrega de ADN y fármaco
Puntos cuánticos¹⁰	Doxorrubicina	Imagenología, terapia y detección

Fuente: (W. Tang, Tang, & Li, 2018).

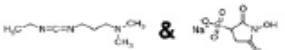
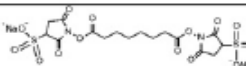
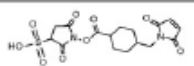


La combinación de estos agentes ha tenido importantes beneficios en diagnósticos más precisos a través de métodos menos invasivos y más seguros hacia el paciente. La efectividad de estos sistemas depende de la correcta identificación de agentes diagnósticos que se acerquen a las células cancerosas a las que van dirigidos. Esto asegura una liberación del fármaco mejor localizada reduciendo la dispersión del principio activo y potencializando su efecto sin causar efectos secundarios (Muthiah et al., 2013).

Otro grupo de estudios identificados, se refiere a investigar las técnicas que se usan para lograr la conjugación de agentes de diferente naturaleza sin el uso de nanotransportadores, aunque aún son pocas las investigaciones que existen al respecto, el principal objeto de estudio se centra en aprovechar las propiedades fisicoquímicas de los agentes involucrados en el sistema teranóstico. Por ejemplo, la preparación de agentes teranósticos de capas de recubrimientos de óxidos de hierro. Este tipo de recubrimientos son conocidos como co-recubrimientos y resultan ser adecuados al acoplamiento fácil entre un fármaco y un agente diagnóstico, sin la necesidad de un vehículo de entrega. Se ha logrado realizar el acoplamiento de una molécula de metotrexato y un medicamento contra el cáncer, sobre una superficie de óxido de hierro. Los estudios in vitro demostraron que las partículas, después de introducirse en las células, liberaban las moléculas del fármaco de manera más locali-

zada y por tanto eficientemente. Además los costos y riesgos de efectos secundarios en la bioconjugación se redujeron considerablemente (Xie et al., 2010).

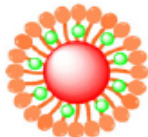
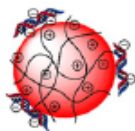
Figura 19. Distintas técnicas de bioconjugación

Common Bioconjugation Techniques

Moieties to be coupled (nanoparticle and drug molecule/targeting motif)		Crosslinkers or mediators	Final conjugates
R1-NH₂	R2-COOH		R1-NH-CO-R2
R1-NH₂	R2-NH₂		R1-NH-CO-(CH₂)₆-CO-NH-R2
R1-NH₂	R2-SH		R1-NH-CO-(CH₂)₆-CO-NH-R2
R1≡	R2-N₃	Cu(I) or Cu(II)/ascorbate	R1-N=N-N-R2
R1-biotin	R2-biotin	 (Streptavidin or NeutrAvidin)	R1-biotin  biotin-R2

Other Drug Loading Strategies

Electrostatic Interaction	Co-loading nanoparticles and drug molecules into polymer/protein matrices	Adsorption into mesoporous nanostructures	π - π stacking
---------------------------	---	---	------------------------



Fuente: (Xie et al., 2010).

Tecnologías en Imagenología

La imagenología comprende la realización de todo tipo de exámenes diagnósticos y terapéuticos, en los cuales se utilizan equipos que reproducen imágenes del organismo como: resonancia magnética, tomografía axial computarizada, imagen nuclear (tomografía de emisión de positrones, tomografía computarizada de emisión única de fotones, SPECT), ultrasonidos, imagen óptica (bioluminiscencia y fluorescencia) (Janib et al., 2010). Todas estas modalidades requieren una cierta cantidad de grupos informadores (marcadores) para acumularse en una región de interés. Debido a la diferente naturaleza química de los informantes y la sensibilidad intrínseca de cada tecnología, la concentración de tejido requerida para lograr la señal varía considerablemente entre las modalidades. No obstante, la mayoría de los marcadores presentan efectos secundarios sobre los pacientes. por lo que no es posible suministrar dosis elevadas para asegurar la tinción de la zona a diagnosticar, esto limita la resolución de las técnicas imagenológicas (Janib et al., 2010).

En los resultados de patentes de imagenología y teranóstica. se encontró que las principales líneas de investigación están enfocadas a nanopartículas (polímeros en nanopartículas, nanotransportadores y nanopartículas conjugadas); las investigaciones en técnicas de mejora existentes abarcan tratamientos de cáncer, terapia, tejidos, polímeros y nanopartículas. Por otro lado, investigaciones en proteínas (polipéptidos, tratamientos terapéuticos, enfermedades, cáncer y expresión de actividad biológica); anticuerpos (anticuerpos específicos, cáncer, anticuerpos monoclonales) y agentes de contraste (imágenes de resonancia magnética, partículas metálicas, comprimidos, agentes de diagnóstico, polímeros y tejidos).

Figura 20. Temas de mayor relevancia en imagenología aplicados a terapéutica



Fuente: elaboración propia utilizando el sistema PatBase©.

Enseguida se presentan las patentes revisadas más representativas de la búsqueda realizada:

- Nanopartículas de dextrano para imágenes y terapia específicas de macrófagos. Número de patente: WO-2017100697-A1. Solicitante: The General Hospital Corporation.
- MRI mejorada con macrófagos (MEMRI) en una sesión de imagen única Amag. Número de patente: US-2012003160-A1. Solicitante: Pharmaceuticals, Inc.
- Medical and Imaging Nanoclusters. Número de patente: US-2013023714-A1. Solicitante: The University of Texas Systems.
- Imágenes y terapia in vivo con conjugados de nanopartículas magnéticas. Número de patente: WO-2007021621-A2. Solicitante: Junta de Supervisores de la Universidad Estatal de Louisiana y del Colegio Agrícola y Mecánico.

- Teranosis de enfermedades asociadas a macrófagos con nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas ultra pequeñas (uspio). Número de patente: US-2013336897-A1. Solicitante: Gerald L. Wolf, Karl F. Schmidt.
- Nanopartículas paramagnéticas modificadas para la administración dirigida de productos terapéuticos y sus métodos. Número de patente: US-2017332910-A1. Solicitante: Albert Einstein College of Medicine, Inc., Universidad de California San Diego.
- Detección por ultrasonido magnetomotriz de nanopartículas magnéticas Board Of Regents. Número de patente: US-2009043198-A1. Solicitante: The University of Texas System.
- Nanopartículas y micropartículas de copolímeros multibloques hidrófilos hidrófobos no lineales. Número de patente: US-5578325-A. Solicitante: Massachusetts Institute of Technology.
- Composiciones y métodos para la administración e imágenes de fármacos a base de nanopartículas. Número de patente: US-2018021265-A1. Solicitante: Memorial Sloan Kettering Cancer Center.

Actualmente, el desarrollo tecnológico en esta rama se ha vuelto imprescindible cuando se habla de los sistemas teranósticos, ya que la resolución juega un papel importante en la detección y diagnóstico de enfermedades, por lo que es preciso incrementar la cantidad de moléculas marcadoras suministradas a los pacientes y la nanotecnología en conjunto con los sistemas de administración han permitido potencializar el suministro de los marcadores tradicionales para la mejora de la resolución de imágenes. Esto ha sido de gran impacto en la teranóstica ya que ha contribuido a la rápida evolución en esta rama para el desarrollo de métodos de diagnóstico de mayor rendimiento (Cole, Yang, & David, 2011; K. Li, Nejadnik, & Daldrup-Link, 2017), en secciones anteriores ya se han explicado las tendencias principales en el uso de biomarcadores, en esta sección se explicarán las principales tendencias en los equipos que reproducen las imágenes.

El reto de la teranóstica a partir de la imagenología, es realizar estudios in vivo, ex vivo e in vitro de modelos experimentales de las lesiones ateroscleróticas (y otras enfermedades), para valorar, a posteriori, su posible utilización clínica. En particular, el reto para la prevención de las enfermedades cardiovasculares es el desarrollo de técnicas no invasivas de imagen para el diagnóstico precoz de la enfermedad (Cole et al., 2011). Sin embargo, es importante tener cuidado con las superficies de las partículas para evitar el reconocimiento innato de inmunosistemas y asegurar una vida larga de circulación para que los agentes alcancen sus objetivos (Janib et al., 2010). En la actualidad, las imágenes médicas se han hecho indispensables en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes; las principales investigaciones se enfocan en:

- **Eficiencia en la obtención de resultados**, lo cual se traduce en toma de decisiones más rápidas, así como en menores dosis de radiación.

- **Transición a tecnologías digitales**, anteriormente, la tecnología era analógica, se necesitaban cuartos oscuros para revelar las placas, hoy en lugar de tener una película húmeda, se tiene una membrana en el interior del equipo, de ahí se adquiere la radiación y se escanea a través de un digitalizador.
- **Soluciones en software**, para el óptimo flujo de datos recolectados.
- **Atención al paciente y velocidad**, en la entrega de estudios y una interpretación más clara para el personal de salud no especializado.
- Las tendencias están en optimizar lo ya alcanzado y avanzar en dirección a la imagen digital de alta calidad diagnóstica. El futuro de la radiología convencional verá la digitalización completa, sistemas cada vez más pequeños y portátiles, además de la introducción de nuevos tubos de rayos.
- **Radiología mamaria**. Los avances en la mejora de imagen permiten detectar lesiones más pequeñas e identificar microcalcificaciones con sistemas de punción desarrollados para tal efecto, bajo visión mamográfica o ultrasónica. Los avances en la implementación del control de calidad para todo el proceso y la estandarización del informe radiológico aplicando el protocolo conocido como BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) permite optimizar el manejo de pacientes con cáncer (Drude et al., 2017).
- **Ultrasonido**. Las tendencias futuras se orientan hacia la mejora del software, una instrumentación más especializada, transductores más complejos con énfasis en la miniaturización para estudios intracelulares e intersticiales, desarrollo de sistemas portátiles y la posible incorporación de la realidad virtual. También al desarrollo de algunas tecnologías ligadas al uso de medios de contraste para ultrasonido: microburbujas concebidas originalmente para mejorar el examen del ultrasonido convencional; descubrimientos recientes han abierto la posibilidad para aplicaciones emergentes en radiología y cardiología y el uso potencial de las microburbujas como vectores para agentes terapéuticos (Drude et al., 2017).
- **Tomografía computada**. Ha sido enormemente beneficiada con los adelantos en software y hardware y con la incorporación de la tecnología helicoidal que dio mayor rapidez, más resolución espacial y longitudinal, posibilitando mejores reconstrucciones. La tomografía computada con haz de electrones está investigando la detección de calcificaciones de arterias coronarias. Los desarrollos futuros se dirigen hacia la reconstrucción 3D, endoscopia virtual (navegación), programas computacionales más fáciles y amistosos con la capacidad de manejar con gran rapidez grandes volúmenes de información adquiridos durante la captura de la imagen. Habrá introducción de nuevos tubos, avances en detectores y aumento de la velocidad del despliegue de las reconstrucciones (Drude et al., 2017).
- **Resonancia magnética**. Recientemente ha habido grandes progresos en la tecnología computacional aplicada, lo que ha permitido disminuir los tiempos de examen. La introducción del "gatillo" cardíaco y respiratorio incorporó una nueva población de pacientes, al eliminar artefactos indeseados y reavivó el interés por los estudios de tórax y abdomen.

El estudio del feto y sus problemas han sido intentados con resonancia magnética tridimensional con resultados aún en espera de series clínicas.

En la actualidad, se trabaja con técnicas cada vez más rápidas y de mejor resolución; se sigue intentando con la espectroscopia y se hacen esfuerzos ya en el campo clínico con la resonancia magnética funcional, especialmente en sus aplicaciones para mapeo cerebral y, en el perfeccionamiento de las técnicas de difusión en el estudio de viabilidad tisular, con sus implicaciones en la terapéutica trombolítica (Drude et al., 2017).

- **Medicina nuclear.** En la medicina nuclear, la utilización de radiotrazadores o radiofármacos (formados por un fármaco transportador y un isótopo radiactivo) para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades, se ha estado desarrollando cada vez con mayor frecuencia dentro de la medicina. Las imágenes obtenidas, a diferencia de la mayoría de las obtenidas en radiología, son imágenes funcionales y moleculares, es decir, muestran cómo están funcionando los órganos y tejidos explorados o revelan alteraciones de estos a un nivel molecular. Recientemente, con la introducción del PET (Positron Emission Tomography) se dio gran impulso diagnóstico a las áreas específicas en tejidos y órganos a los que con otra técnica difícilmente serían monitoreados. Hacia el futuro se visualiza la integración de los diferentes sistemas PET/TC (cada sistema monitorea órganos y tejidos diferentes), con las ventajas de cada uno en un solo equipo.

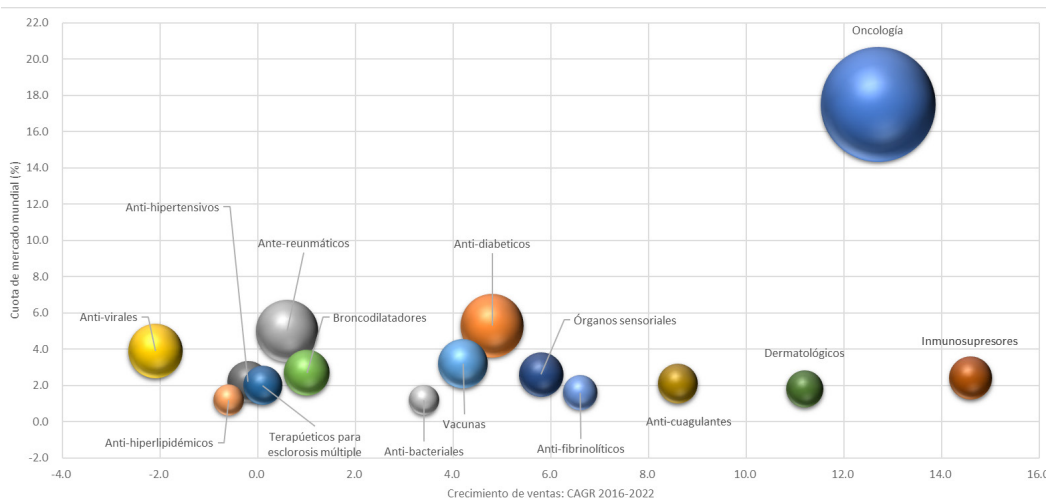
Habrà también introducción de fármacos para técnicas de imagen molecular, desarrollo de equipos para PET más económicos y gamma cámaras de mayor resolución. La radiología intervencional ha sido impulsada en forma notable con la incorporación de técnicas guiadas con US; TC; RM y fluoroscopia digital, con el desarrollo de instrumentos adaptables a distintas modalidades de exámenes (micro instrumentos quirúrgicos, balones, guías, prótesis, catéteres, alambres, adhesivos vasculares, parches vasculares, etc). Esto ha logrado avances importantes en la calidad de la atención de los pacientes, en reducir costos de atención en salud, reemplazando procedimientos de cirugía abierta: drenajes de abscesos, ablación de metástasis hepáticas, introducción de prótesis en lesiones obstructivas o aneurismas aórticos, cerebrales y malformaciones arteria-venosas (Drude et al., 2017).

Biofármacos

Las mejoras en el tratamiento de una enfermedad están directamente relacionadas con los avances en los medicamentos disponibles para los pacientes. El sistema de innovación biomédica que sustenta los avances en el tratamiento médico es un impulsor fundamental de la mejora para los pacientes que padecen una amplia gama de enfermedades (Aitken & Kleinrock, 2017).

De acuerdo con EvaluatePharma®, se proyecta que para 2022 las 15 áreas de terapia con mayor crecimiento de cuota de mercado y ventas, son las presentadas en la gráfica siguiente, cabe señalar que el tamaño de la esfera indica las ventas mundiales calculadas en millones de dólares (EvaluatePharma®, 2017).

Gráfica 9. Crecimiento de cuota de mercado y ventas por área terapéutica proyectada a 2022



Fuente: (EvaluatePharma ®, 2017).

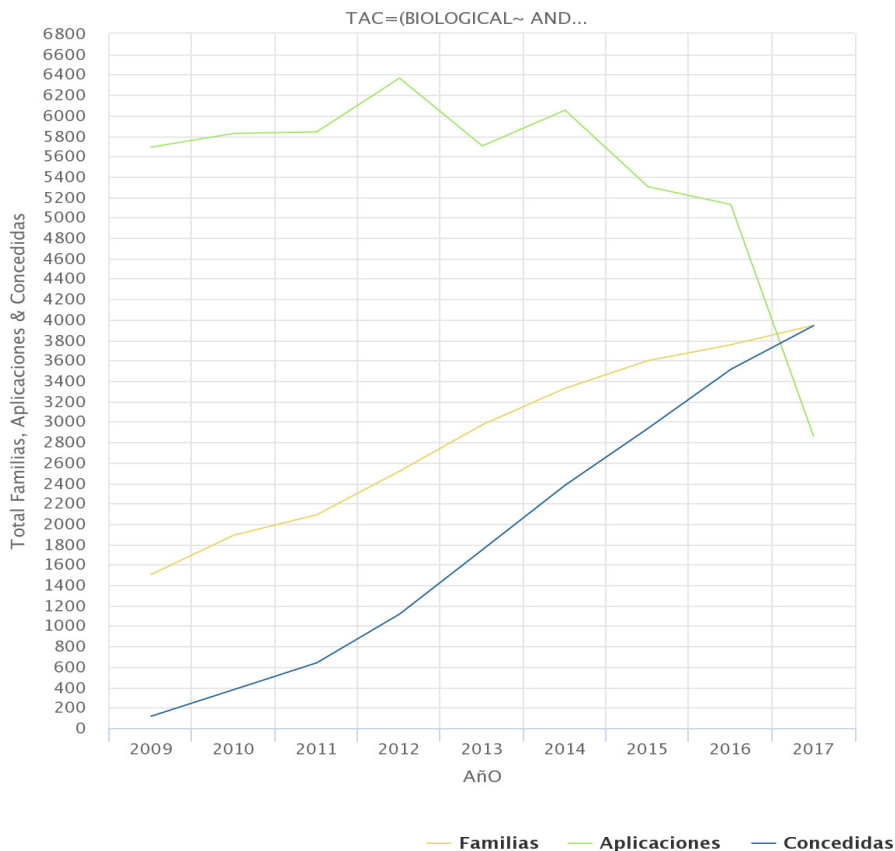
A medida que disminuye la productividad de la investigación y el desarrollo tecnológico (I+D) para fármacos de moléculas pequeñas, la tendencia en las estrategias de descubrimiento de fármacos se está desplazando hacia los productos biológicos, que se dirigen predominantemente a proteínas secretadas o de superficie celular, particularmente existe un fuerte impulso al desarrollo de la medicina de precisión, enfocada a la prevención y tratamiento de enfermedades de alta especialidad como cáncer, enfermedades metabólicas, crónico degenerativas e infecciosas.

Actualmente, existen diferentes tipos de tratamientos para estas enfermedades y la investigación, hasta hace algunos años, se había concentrado en tratar de desarrollar citotóxicos de mayor potencia, no obstante, han persistido problemas como el desarrollo de mecanismos de resistencia y los efectos graves derivados de la citotoxicidad fuera del objetivo que pueden empeorar la calidad de vida de un paciente, lo que contribuye a la interrupción de la medicación.

Como resultado de la búsqueda realizada en patentes, se identificaron 58,684 invenciones que incluyen el término "biofármaco" agrupadas en 11,523 familias, distribuidas en 79 países, de estas se concedieron 5,343 patentes. En la gráfica que se presenta a continuación, se observa que han disminuido las invenciones en los últimos 5 años, esto en respuesta a la fuerte inversión económica que debe realizarse para poder desarrollar nuevos biofármacos, por lo que las empresas han concentrado esfuerzos en mejorar los ya existentes, así como,

en desarrollar ciencia básica y aplicada para generar nuevas plataformas tecnológicas. Otro hecho importante de resaltar, es que las concesiones han incrementado y es que en estos últimos años se han aprobado aquellos registros que fueron solicitados hace un par de años, por lo que la tendencia en aumento continuará.

Gráfica 10. Número de invenciones relacionadas con biofármacos (totales, con patentes solicitadas y patentes concedidas) de 2008 a 2018

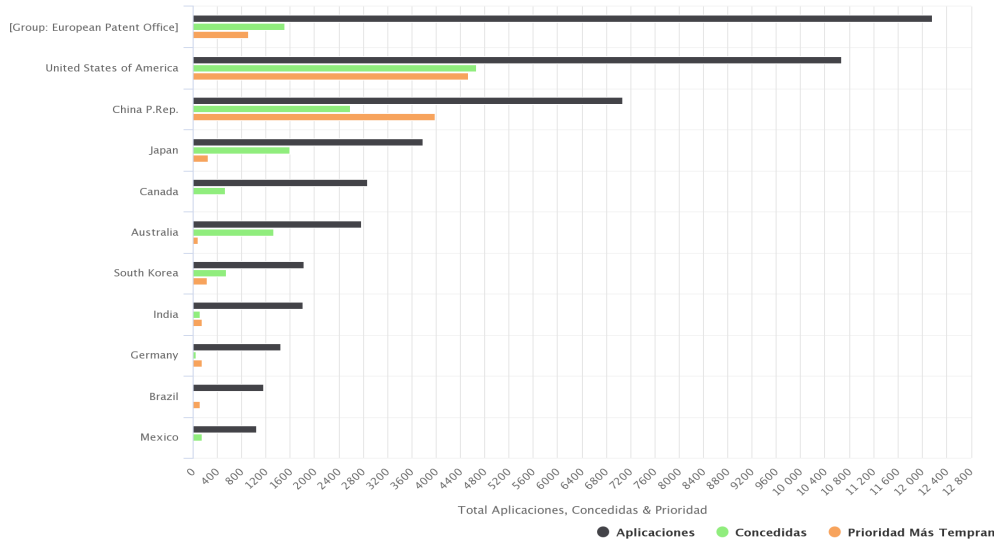


Fuente: elaboración propia utilizando el sistema PatBase®.

En la gráfica siguiente se observa que Estados Unidos, China, Europa y Japón, son las regiones con mayor número de patentes, no obstante, también son importantes otros países tales como Canadá, Australia, Corea del Sur, India, Alemania, Brasil y México. Cabe señalar que Canadá hasta 2014, había presentado una contribución importante como país origen de tecnologías, sin embargo, en 2015 disminuyó considerable su actividad pasando de 178 solicitudes en 2014 a ninguna en 2015, hasta la fecha no se tiene registro de actividad.

También es importante mencionar que México no es generador de tecnologías, si bien se encuentra en la posición número 11, todos los registros de patente corresponden a empresas extranjeras.

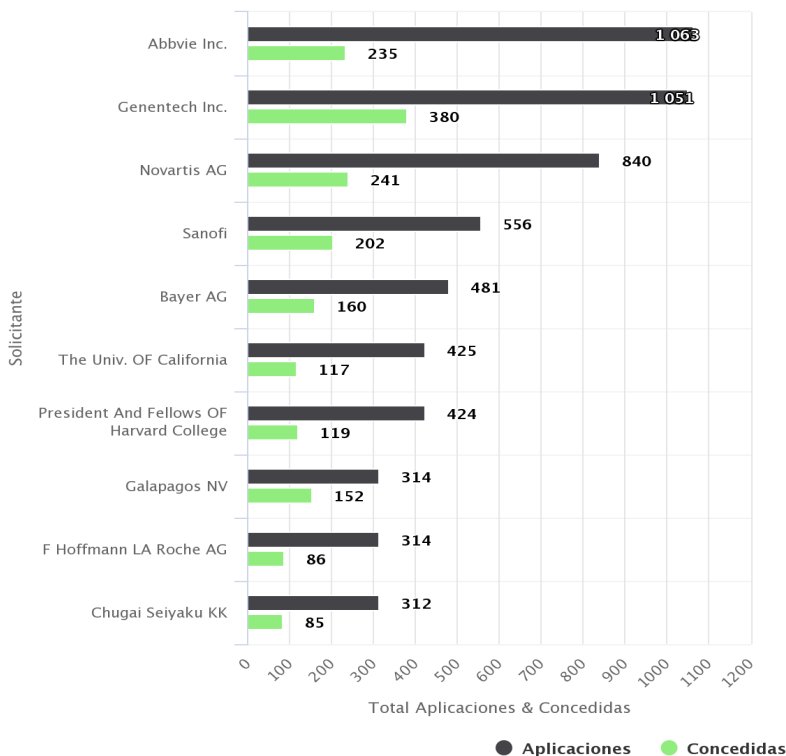
Gráfica 11. Países con mayor número de patentes en el área de biofármacos



Fuente: elaboración propia utilizando el sistema PatBase©.

Considerando el número total de familias, las seis instituciones con mayor actividad a nivel mundial son Abbvie, Genentech, Novartis, Sanofi, Bayer y Universidad de California, entre otros. En el gráfico siguiente se presenta la actividad de las instituciones y empresas que registran nuevas tecnologías. Se observa que Genentech y Abbvie presentan un número similar de solicitudes, sin embargo, Genentech ha recibido la aceptación de un mayor número.

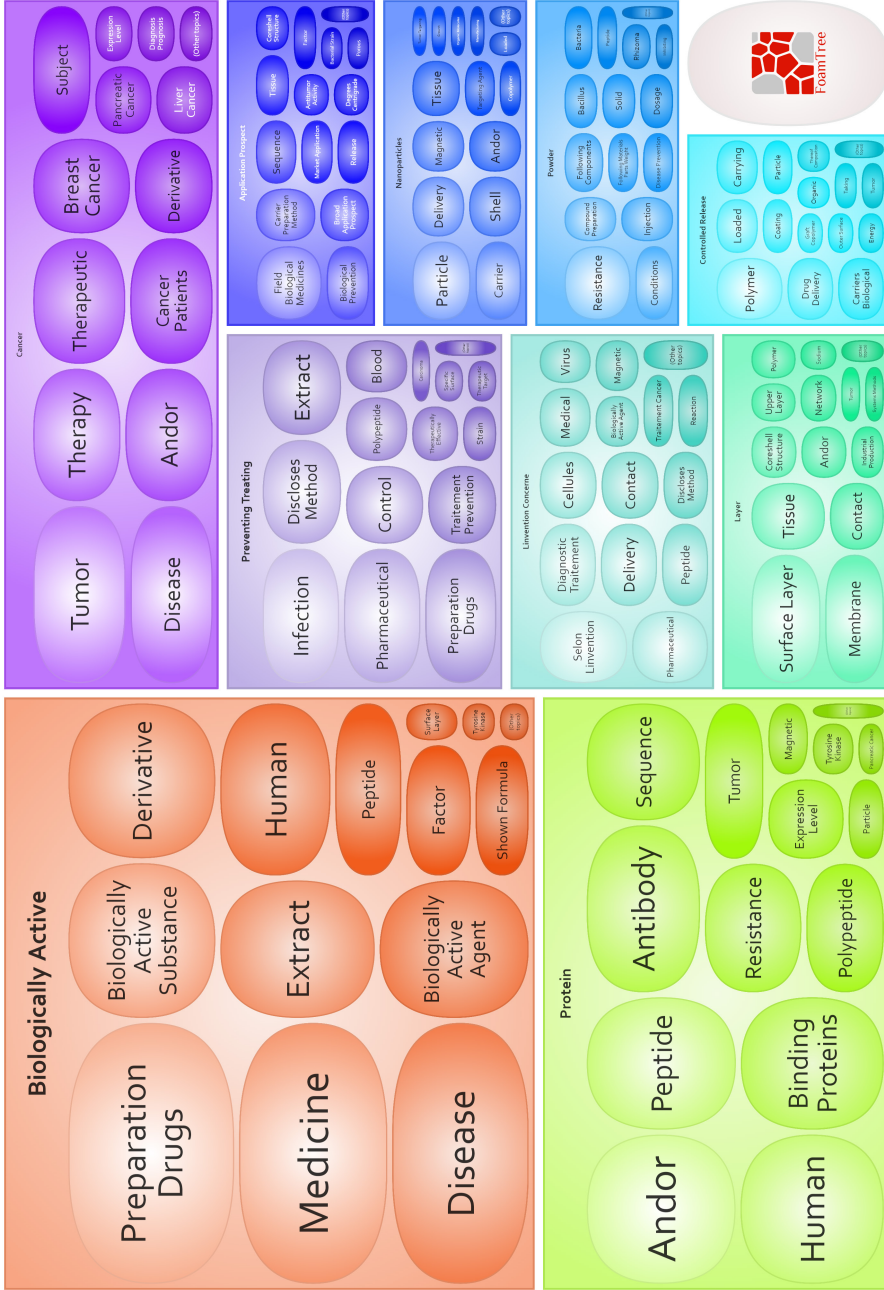
Gráfica 12. Instituciones con mayor número de patentes en el área de biofármacos



Fuente: elaboración propia utilizando el sistema PatBase©.

Respecto a la agrupación de las palabras clave identificadas en la búsqueda de patentes, se identifica que la actividad biológica es de los temas de mayor interés, ya que se ha buscado conocer con mucho detalle los procesos biológicos para poder simularlos, estimularlos o suprimirlos, esto como base de todo el desarrollo de biofármacos, en particular el desarrollo de proteínas recombinantes y anticuerpos monoclonales empleados tanto para el desarrollo de fármacos como de vacunas enfocados a la atención de enfermedades de alto interés mundial como cáncer, crónicas degenerativas, neurocognitivas y metabólicas principalmente.

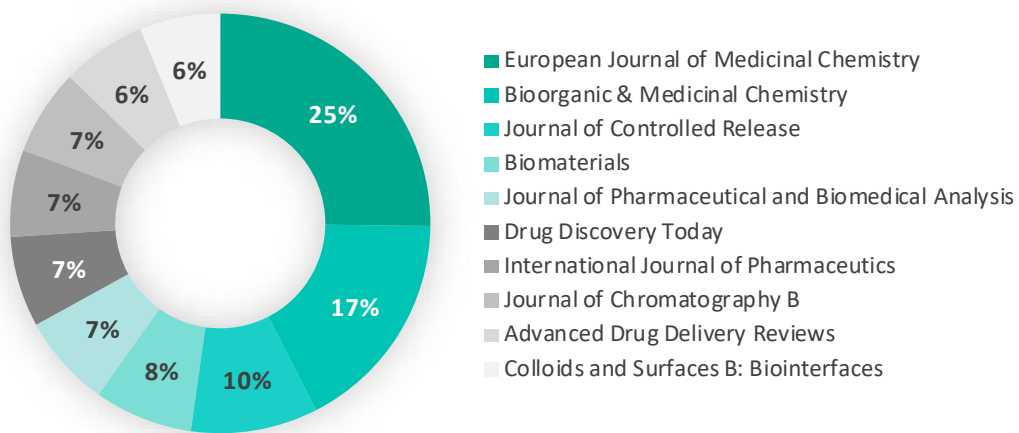
Figura 21. Temas de mayor relevancia en biofármacos identificados en patentes



Fuente: elaboración propia utilizando el sistema PatBase®.

También se identifican 14,554 artículos sobre Biofármacos, los cuales se encuentran publicados en las siguientes revistas:

Gráfica 13. Revistas de mayor relevancia en biofármacos



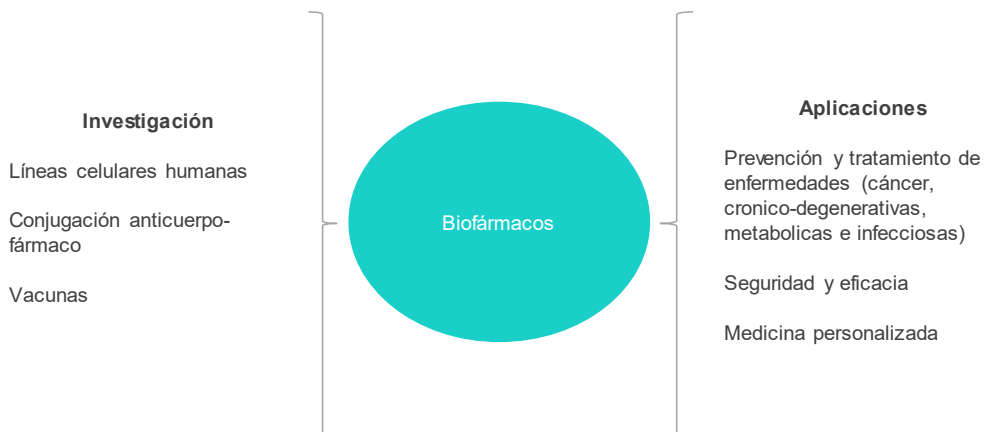
Fuente: elaboración propia.

Los objetivos principales que las investigaciones enfocadas a biofármacos buscan atender son:

- Incrementar la seguridad y eficacia de las terapias de origen biológico partir de comprender con mayor profundidad los sistemas biológicos.
- Desarrollo de biofármacos para la prevención y atención de enfermedades de alto interés mundial.

Para el cumplimiento de estos planteamientos se identifican tres líneas principales de investigación: técnicas de conjugación anticuerpo-fármaco, biología sintética aplicada a terapia génica y celular, así como, desarrollo de vacunas.

Figura 22. Principales tendencias en investigación y aplicación de biofármacos



Fuente: elaboración propia.

Conjugación anticuerpo-fármaco

El uso terapéutico de anticuerpos se ha expandido notablemente en los últimos años, particularmente en la oncología. Recientemente se ha impulsado el desarrollo de anticuerpos acoplados a fármacos citotóxicos (ADC, por sus siglas en inglés) (Hernández Baltazar & González Christen, 2011).

Los ADC son anticuerpos monoclonales (mAb) que tienen gran afinidad por un antígeno presentado en las células transformadas, ligados a agentes citotóxicos a través de una molécula que puede ser escindida, lo que favorece una alta concentración del fármaco libre en el sitio de interés, disminuyendo la exposición innecesaria en otros tejidos (Hernández Baltazar & González Christen, 2011).

Respecto a la investigación en bases de patentes se identificó que 4,755 registros incluyen el término "ADC". En la figura siguiente se presentan los temas de mayor interés y es posible observar que la mayor parte de los registros presentados se enfocan a la atención de cáncer, así como, el desarrollo de sistemas con diferentes anticuerpos y la actividad biológica para el reconocimiento de dianas terapéuticas.

Figura 23. Temas de mayor relevancia en ADC



Fuente: elaboración propia utilizando el sistema PatBase©.

Enseguida se enlistan algunos de los registros presentados referidos al tema de ADC:

- Método para el uso de anticuerpos monoclonales para inhibir la expresión del antígeno STEAP-1 expresado en cáncer de próstata. Número de patente: US2009280056A. Solicitante: Genentech Inc.
- Método para la generación de anticuerpos humanos que se internan en células que expresan mesotelina y evitan al antígeno de ovario CA125. Número de patente: US2011262448A. Solicitante: Bristol Myers Squibb Co.
- Métodos para usar combinaciones del conjugado anticuerpo-fármaco trastuzu-

mab-MCC-DM1 y agentes quimioterapéuticos para el diagnóstico in vitro, in situ e in vivo, la prevención o el tratamiento de tales trastornos en células de mamífero, o afecciones patológicas asociadas. Número de patente: US2012107302A. Solicitante: Genetic Inc.

- Anticuerpos anti-CD79b e inmunoconjugados y métodos de uso para tratamiento de un tumor hematopoyético en mamíferos. Número de patente: US2009028856A. Solicitante: Genentech, Inc.
- Método de conjugación de un fármaco a un anticuerpo que da lugar a selectividad en la colocación del fármaco mediante enlaces disulfuro. Número de patente: US2009010945A. Solicitante: Seattle Genetics Inc.

El desarrollo de nuevos ADC requiere que esta molécula presente varias características diferentes a la monoclonal sin acoplar o del fármaco sistémico. Los principales aspectos que debe de cumplir son (Hernández Baltazar & González Christen, 2011):

- **Circulación:** El acoplamiento del fármaco al anticuerpo no debe modificar negativamente la distribución de la molécula, comparado con el mAb libre. En todo caso, se debería de mejorar la biodistribución y/o incrementar la vida media. Se debe de asegurar que el fármaco permanecerá unido al anticuerpo hasta la llegada al sitio de acción, para evitar el daño a otros tejidos.
- **Unión al antígeno.** Existen dos estrategias para desarrollar un ADC, una de ellas es utilizar mAb que reconoce a un antígeno que se ha demostrado que está únicamente presente en células transformadas, o bien incluir mAb que reconozca nuevos blancos. Independientemente de la opción que se elija, el acoplamiento del fármaco no debe de interferir en la afinidad, avidéz y especificidad del anticuerpo desnudo.
- **Internalización.** El ADC ideal deberá internalizarse en la célula blanco, para que sólo en el interior de esta célula se libere el fármaco; cumpliendo así la propuesta de especificidad y de incremento de la concentración. Los ADC deben de ser reconocidos por receptores de membrana asociados a procesos de endocitosis, ya sea que el mAb esté dirigido contra un receptor membranal, o bien, que sea reconocido por receptores para inmunoglobulinas (presente en un limitado número de células). Este es uno de los principales retos del desarrollo de los ADC, pues generalmente el proceso de internalización es ineficiente.
- **Liberación del fármaco.** Para alcanzar los niveles terapéuticos esperados en el interior de la célula, el procesamiento de la molécula debe de ser eficiente para liberar el fármaco sin modificar la estructura del mismo. En general esto requiere el desarrollo de moléculas de unión estables en circulación, pero que sean accesibles a enzimas o cambios fisicoquímicos en los diferentes compartimentos celulares.
- **Acción del fármaco.** El fármaco debe de tener una gran potencia de eliminación de neoplasias, aún a concentraciones muy bajas. Inicialmente se acoplaron fármacos que ya habían sido aprobados para su uso como moléculas solas (por ejemplo: vinblastina y doxorubicina), pero que presentaban baja toxicidad o potencia. Actualmente se han

introducido fármacos mucho más potentes, pero demasiado tóxicos para ser aplicados sistémicamente o por infusión, como son las auristatinas y los maytósidos. La especificidad y el hecho de que el fármaco solo se libera dentro de la célula, debería de reducir los efectos adversos. Estos agentes podrían ser entre 100 y 1000 veces más potentes que los agentes antineoplásicos tradicionales. Es importante recalcar que, la reacción de ligación al anticuerpo se debe dirigir a la región constante del anticuerpo, particularmente los dominios 2 y 3. Si la molécula ligando se une a la región variable, o de reconocimiento, puede bloquear su acción al no reconocer su blanco.

De acuerdo con la investigación en esta área, el desarrollo de anticuerpos monoclonales que puedan ser usados en terapias antineoplásticas tiene una serie de dificultades como son, la necesidad de que las células transformadas presenten un antígeno específico y que no se exprese en células normales. Sin embargo, desde una perspectiva clínica, los desafíos para el desarrollo de anticuerpos acoplados a fármacos incluyen la farmacocinética y la biodistribución de los conjugados; su reactividad cruzada respecto a tejidos normales y sanos, y la estabilidad de los ligandos durante su circulación en suero. Una rápida eliminación del conjugado podría evitar su acumulación en los sitios objetivo a concentración suficiente para presentar actividad (Hernández Baltazar & González Christen, 2011).

Asimismo, la estabilidad inadecuada del ligando durante su circulación en el suero podría llevar a una liberación prematura del fármaco citotóxico, resultando en eventos adversos. Una complejidad adicional para el desarrollo del proceso es que la conjugación del fármaco al anticuerpo no debe interferir con los sitios de unión al antígeno.

En este contexto, se identifica que las tendencias particulares se centran en identificar antígenos de dianas terapéuticas de interés, así como la evaluación de agentes de enlace o ligandos que permitan la estabilidad del conjugado durante la circulación pero que una vez que llegue al sitio de interés permita la liberación del fármaco sin presentar reacciones secundarias al paciente.

Otro aspecto importante de resaltar es que la mayor parte de los estudios se dirigen a la formación de conjugados para distintos tipos de cánceres, sin embargo, se espera que se inicie el desarrollo de estos biocompuestos para enfermedades metabólicas y cardíacas. Además, con el avance en la medicina teranóstica es altamente probable que los conjugados contengan cargas útiles nanométricas.

En el siguiente cuadro se presenta una lista con los conjugados que ya se encuentran en ensayos clínicos:

Cuadro 13. Conjugados y su estatus en las fases de pruebas clínicas

Etapa de ensayo clínico	Nombre de ADC	Anticuerpo / enlazador	Fármacos citotóxicos	Tipo (s) de cáncer	Antígeno dirigido
Fase I	ASG-22ME	Hu IgG1 / valina-citrulina (VC)	MMAE	Urotelial y otros tumores sólidos malignos	Nectin-4
	SAR566658	Disulfuro Hz IgG1 / DS6	Maytansinoide	Neoplasia maligna, cáncer de mama triple negativo	CA6
	BAY 94-9343	H IgG1 / disulfuro, HuIgG1 / SPDB	Maytansinoid, (DM4)	Tumores sólidos positivos para mesotelina	Mesotelina
	IMGN388	IgG1 / disulfuro	Maytansinoide	Tumores sólidos	Integrin av
	BIIB015	IgG1 / disulfuro	Maytansinoide	Anti-Cripto, tumores sólidos refractarios	Cripto-1
	SGN-75	Anti D70 / dipeptide	Auristatin	Carcinoma de células renales	CD70
	AGS 22M6E	Anti-Nectin IgG / dipéptido completamente humano	Auristatin	Tumores sólidos malignos	Nectin4
	IMGN529	Tioéter IgG1 humanizado K7153A	Maytansinoide	Neoplasias de células B	CD37
	AMG595	Anti-EGFRvIII IgG1 / tioéter completamente humano	Maytansinoide	Glioblastoma	EGFR-vIII
	RG7593 / DC-DT2980S	Hz IgG1 / valina-citrulina	MMAE	NHL	CD22
	SAR56665	Hu IgG1 / SPDB	Maytansinoide (DM4)	Tumores sólidos	CA6
	IMGN242 (huC242-DM4)	Disulfuro de IgG1 / huC242 humanizado	Maytansinoide	Tumores sólidos	CanAg
	GSK2857916	Hz IgG1 / maleimido-caproyl	MMAF	Mieloma múltiple	BCMA
Fase I/II	Immunomedics (IMMU) -110 (hLL1-DOX)	Milatumzumab hidrazona	Doxorrubicina	Mieloma múltiple	CD74
	Lorvotuzumab mertansine (IMGN901)	Disulfuro de IgG1 / huC242 humanizado	Maytansinoide	Mieloma múltiple, tumores sólidos	CD56
	IMMU-132	Hz IgG1 / CL2A	CPT-11 SN38	Cáncer colorrectal, adenocarcinoma gástrico, cáncer de esófago, carcinoma hepatocelular	TROP-2
	Milatumzumab doxorrubicina	Hz IgG1 / hidrazona	Doxorrubicina	Mieloma múltiple	CD74
	HuMax® -TF	Hu IgG1 / VC	MMAE	Tumores sólidos	Factor de tejido

	SAR3419 (huB4-DM4)	huB4 / disulfuro de IgG1 humanizado, Hz IgG1 / SPDB	DM4	NHL de células B	CD19
	BT062	ChIgG4 / SPDB, anti-CD138 disulfuro de IgG4 quimérico	DM4	Mieloma múltiple	CD138, Syntecan1
Fase II	Glebatumab Vetotin (CDX-011)	Hu IgG2 / valina-citrulina, dipéptido anti-CR011	MMAE	Melanoma de cáncer de mama, carcinoma de pulmón de células escamosas	gpNMB
	Anti-PSMA ADC	Hu IgG1 / VC	MMAE	Cáncer de próstata	PSMA
	MLN0264	Hu IgG1 / VC	MMAE	Neoplasias gastrointestinales	Guanilil ciclasa C
	Lorvotuzumab mertansine	Hz IgG1 / SPP	DM1	Tumores sólidos	CD56
	PSMA ADC	Anti-PSMA completamente humano IgG1 / dipeptide	Auristatin	Cáncer de próstata metastásico y refractario a hormonas	PSMA
Fase III	Inotuzumab ozogamicina (CMC 544)	Hidrazona IgG4 / G5 / 44 humanizada	Caliqueamicina	Linfomas de células B, NHL	CD22
Aprobado por la FDA	Gemtuzumab ozogamicina (mylotarg®), ahora terminado	Hu IgG4 / hidrazona	Caliqueamicina	AML	CD33
	Trastuzumab-emtansina (Kadcyla®)	HziG1 Trastuzumab / tioéter	DM1	Cáncer de mama metastásico	HER2
	Brentuximab vedotin (Adcetris®)	Ch IgG1 / VC	MMAE	Linfoma de Hodgkin	CD30
Terminado	LOP628	HziG1 / (no limpia-ble)	Maytansine	Los tumores sólidos con AML / C-Kit-positive	cKit

Fuente: (Sau, Alsaab, Kashaw, Tatiparti, & Iyer, 2017).

Líneas celulares humanas

La demanda de proteínas terapéuticas recombinantes está aumentando significativamente, se estima que el mercado de proteínas recombinantes como productos farmacéuticos humanos ha superado los ingresos anuales de más de 150 mil millones de dólares. Existe una necesidad constante de mejorar los sistemas de expresión existentes y también desarrollar nuevos enfoques para hacer frente a las demandas de proteínas terapéuticas (Swiech, Picanço-Castro, & Covas, 2012).

Las proteínas terapéuticas recombinantes se han producido tradicionalmente en mamíferos, células de insectos, bacterias y levaduras. Las células de mamífero son los sistemas de expresión preferidos para producir proteínas glucosiladas complejas. Entre los 27 productos biofarmacéuticos aprobados por la FDA entre 2008 y 2011, 18 son proteínas derivadas de células cultivadas, microorganismos o animales transgénicos (de las cuales 12 se producen utilizando sistemas de expresión de mamíferos, 3 se producen en *Escherichia coli* y los otros se producen en baculovirus, levadura y cabra transgénica), los otros 9 productos son vacunas y productos terapéuticos fabricados a partir de fuentes de productos naturales (Swiech et al., 2012).

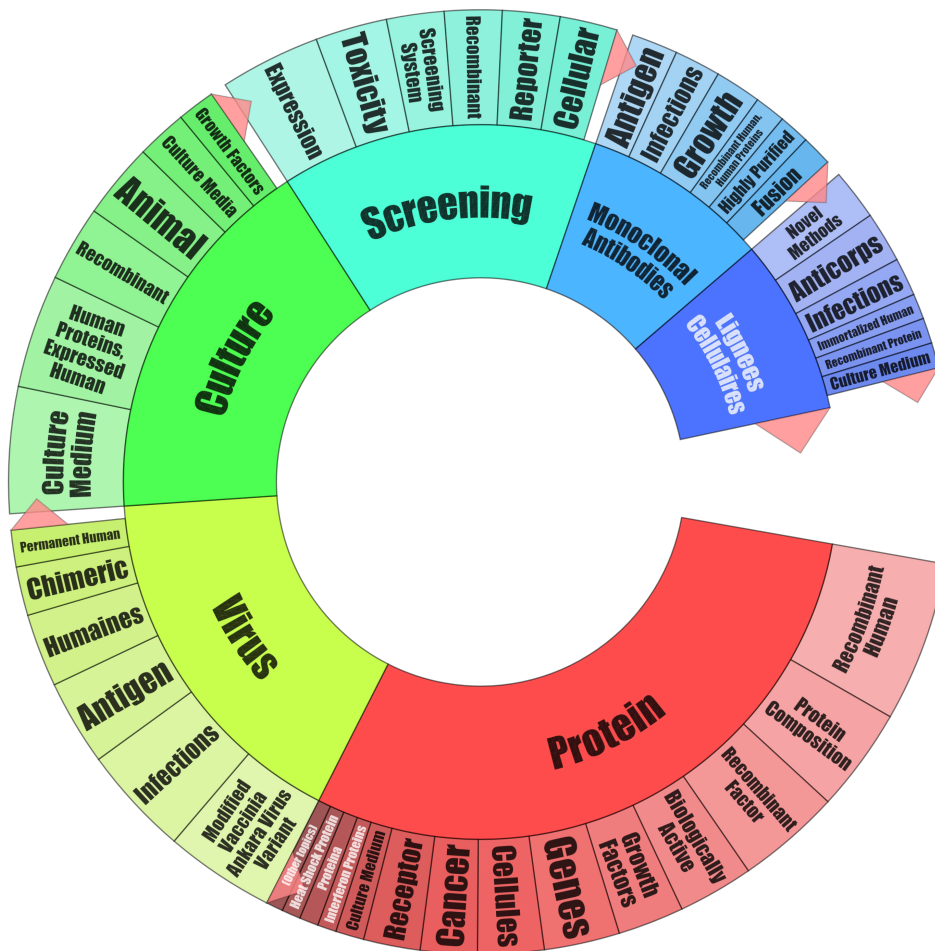
Para la producción de proteínas glicosiladas humanas recombinantes, se emplean cultivos derivados de líneas celulares de mamíferos como la línea celular BHK (Baby Hamster Kidney), HEK293 (Human embryonic kidney) y principalmente la línea celular CHO (Chinese Hamster Ovary). En términos generales, los requerimientos básicos de un vehículo de clonación para células eucariotes son: un promotor eucariótico generalmente de origen viral, que regule y promueva la expresión del gen que codifica la proteína de interés, un sitio de clonación, una secuencia de poliadenilación, un origen bacteriano de replicación y un marcador de selección. A escala industrial los genes de selección más populares son el gen que codifica la enzima glutamina sintetasa (GS) y el gen que codifica la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR) implicada en el metabolismo de nucleótidos. Usualmente se adiciona un agente tóxico como el metotrexato (MTX) frecuentemente empleado para seleccionar las células resistentes receptoras del gen de selección (Drago & Sainz, 2006; Swiech et al., 2012).

Los vehículos de clonación en células eucarióticas suelen portar promotores derivados del virus SV40, virus del papiloma, virus vaccinia, promotores retrovirales LTR (long terminal repeat) y adenovirus.

Las proteínas comercializadas a menudo son complejas en términos de modificaciones postraduccionales y los huéspedes convencionales han mostrado debilidades en términos de calidad de estas proteínas recombinantes. A pesar de la seguridad y eficacia de la expresión de proteína recombinante en células murinas, el patrón de glicosilación es de gran importancia cuando se considera su potencial como sistemas de expresión para la biosíntesis de glicoproteínas recombinantes humanas. Las células murinas simplemente no poseen la "maquinaria" requerida para la glicosilación de tipo humano: glicosidasas específicas, glicosiltransferasas y donantes de azúcar específicos están ausentes. Estas diferencias en el patrón de glicosilación pueden ser altamente inmunogénicas en humanos, y/o pueden eliminarse rápidamente de la circulación de la proteína recombinante (Swiech et al., 2012).

En la indagación realizada en las bases de patentes referidas a biofármacos se identifican 2,364 familias relacionadas con líneas celulares. En la figura que se presenta enseguida, es posible apreciar que los temas relacionados son virus, anticuerpos y proteínas humanas.

Figura 24. Temas de mayor relevancia en líneas celulares



Fuente: elaboración propia utilizando el sistema PatBase©.

Algunos de los registros identificados referidos a líneas celulares se presentan enseguida:

- Método para la preparación de proteínas humanas recombinantes expresadas en células humanas que emplea condiciones de cultivo sin suero para su uso en tratamientos médicos humanos. Número de patente: US2010159512A. Solicitante: Humagene inc.
- Nuevos casetes de expresión y vectores para producir de manera eficiente proteínas humanas recombinantes a partir de cultivos estables de líneas celulares humanas y anticuerpos producidos contra ellas. Número de patente: WO11053281A1. Solicitante: Humanzyme Ltd.

- Nuevas líneas celulares de adenocarcinoma humano continuo provenientes de tejido pulmonar epitelial que producen proteínas asociadas a agentes tensoactivos que confieren actividad biológica y son útiles para diagnóstico y la terapia de enfermedades humanas asociadas con la deficiencia de agente tensoactivo en pulmón. Número de patente: ZA8807282A. Solicitante: US Government.
- Método para determinar las líneas de células humanas sensibles a los fármacos mediante análisis en el cual se utiliza la medición de la actividad de dos tipos de proteínas. Número de patente: WO17065277A1. Solicitante: Nitto Boseki Co Ltd.
- Método para determinar la expresión de la citocina antiinflamatoria de monocito sIL-1Ra, a partir de estimular células de una línea monocítica humana para el tratamiento de esclerosis múltiple. Número de patente: US2016091486A. Solicitante: Synthron BV.

Con base en la investigación realizada se identifica que las líneas celulares humanas han captado la atención de los investigadores, ya que surgen como una alternativa nueva y poderosa para la producción de proteínas terapéuticas humanas porque se espera que este sistema de expresión produzca proteínas recombinantes con modificaciones posteriores a la traducción más similares a sus equivalentes naturales y reduzcan las posibles reacciones inmunogénicas contra epítomos no humanos (Swiech et al., 2012).

- La línea celular AGE1.HN es una línea celular humana desarrollada a partir de células precursoras neuronales primarias por la empresa Probiogen AG. Las células crecen en medio libre de suero y varios estudios sobre crecimiento y metabolismo muestran su aplicabilidad a gran escala. Además, los patrones de glicosilación han demostrado las capacidades de AGE1 HN como plataforma de producción humana. La alfa-1-antitripsina humana producida, por ejemplo, tuvo un alto grado de sialilación y se demostró que inhibe la producción de TNF-alfa en neutrófilos y monocitos como lo hace la A1AT comercial.
- Las células de producción de amniocitos (CAP) de CEVEC se basan en la idea de establecer una línea celular que crece naturalmente en suspensión y la identificación del líquido amniótico como fuente de dichas células. Para extender la vida de replicación, los amniocitos humanos han sido inmortalizados por las funciones de adenovirus E1A, E1B y pIX. Las células se desarrollaron principalmente para la producción estable de proteínas recombinantes y se demostró que las proteínas complejas pueden expresarse con un alto grado de patrones de glicosilación humana.
- Además, mediante la integración de SV40 large T se desarrolló una línea celular especializada para la producción transitoria (CAP-T), que permite la replicación episomal de plásmidos con origen de replicación de SV40.
- Las células CAP se probaron y certificaron de acuerdo con las directrices de la Farmacopea y fueron aprobadas por las autoridades para la producción de proteínas y vacunas. Desde 2013, los primeros productos biofarmacéuticos derivados de CAP se encuentran en ensayos clínicos en humanos en Europa.
- Las células de riñón embrionario humano 293 (HEK293) crecen adherentemente cuando se usa medio con suero y en suspensión en condiciones sin suero.

- La línea celular HEK293 es una de las más utilizadas para la producción transitoria de proteínas recombinantes, debido a la facilidad de crecimiento y debido a sus altas tasas de expresión.
- Además, se ha desarrollado el “sistema de células HEK293”, genéticamente modificado o clonalmente seleccionado de células HEK293. Dos líneas celulares se desarrollaron especialmente para procesos de producción transitoria, la línea celular HEK / EBNA (ATCC: 293c18), expresa el antígeno nuclear 1 del virus de Epstein-Barr (EBNA-1) y la línea celular 293T transfectada de forma estable con el SV40 T. Ambas líneas celulares permiten la replicación episomal de un plásmido que lleva el correspondiente origen de replicación, mejorando el rendimiento total del proceso de producción de HEK293. Hasta ahora sólo una proteína recombinante, producida a partir de HEK293 (Xigris®) se encuentra en el mercado. Esta proteína se activa con la proteína C y necesita propéptido de escisión y gamma-carboxilación de los ácidos glutámico para la activación. Si bien estas modificaciones no fueron realizadas adecuadamente por las células CHO, las células HEK293 produjeron una proteína recombinante de calidad suficiente. Otro ejemplo es el producto Octapharma, el cual ha iniciado ensayos clínicos con factor VIII de coagulación sanguínea (FVIII) utilizando HEK293 como sistema de producción, lo que demuestra el principio de que las células humanas pueden usarse como productores de proteína recombinante de material de grado clínico.
- HKB-11. Aunque las células HEK293 han demostrado su potencial, tienen un inconveniente en los procesos de producción a gran escala ya que tienden a la formación de aglomerados. Por lo tanto, una línea celular con altas capacidades de producción de proteínas recombinantes con patrón de glucano humano y propiedades no agregadas se desarrolló por fusión de células HEK293 y 2B8. Los híbridos seleccionados de riñón y células B (HKB) no mostraron agregación en condiciones libres de suero, y un clon específico, HKB-11, también mostró altos niveles de expresión de citoquinas recombinantes en comparación con HEK293 y CHO.
- HT-1080. Las células HT-1080 se derivan de un fibrosarcoma de un paciente masculino. A diferencia de la mayoría de los enfoques, el gen de codificación biofarmacéutica no se introduce en las células, pero se expresa a partir del locus del gen endógeno mediante la activación del gen dirigido. El proceso de producción se realiza como un proceso de perfusión en el que las células se cultivan como cultivo de suspensión de agregados durante un período de aproximadamente 20-45 días. La tecnología de activación de genes ha llevado a varios productos tales como VPRIV®, Elapraxe® y Dynepo® producido por Shire plc. En una comparación directa con los productos derivados de CHO se comprobó que Dynepo® tenía diferencias significativas en los patrones de glicosilación. Dynepo® no contenía Neu5Gc, mientras CHO mostró 1.1 % y hasta 1.4% de esta variante de ácido siálico. La presencia de Neu5Gc conduce a la inmunogenicidad, una mayor depuración del producto y también puede causar resistencia a EPO, donde la terapia con EPO no elevará los niveles de hemoglobina. Debido a razones comerciales, Dynepo fue retirada del mercado; sin embargo, demostró el alto potencial de EPO producida por células humanas.

- PER.C6. Son células de retina embrionarias humanas transformadas por secuencias codificadoras de adenovirus E1A y E1B desarrolladas por Crucell. Las células PER.C6 crecen adherentemente o en suspensión en condiciones sin suero. Las células pueden cultivarse hasta concentraciones de células altas de hasta 10^8 células / ml, mientras que las mejores líneas CHO alcanzan aproximadamente 10 veces menos y producen hasta 8 g/l en lote alimentado o 25 g/l en cultivos de perfusión. La alta productividad de la línea celular no requiere métodos de amplificación que requieren mucho tiempo, ya que los números bajos de copia de genes son suficientes para una alta productividad.
- RS. Esta línea celular epitelial se deriva de células del túbulo proximal renal humano y se replicó usando la región temprana de SV40. Después de la replicación, una caracterización extensa de la línea celular mostró un equilibrio de las características específicas del tipo celular y tasas de crecimiento adecuadas para la aplicación industrial. Ya se ha demostrado que la línea celular RS en comparación directa con CHO no portaba ningún glicopatógeno no humano, mientras que más del 90% de las células CHO son positivas para Neu5Gc. De las células que aún crecen adherentemente en condiciones libres de suero, es posible utilizar un nivel superior mediante el cultivo de microvehículos, donde se han alcanzado las densidades celulares de las normas industriales.

Una variedad de diferentes líneas celulares humanas está ahora disponible para la producción de proteínas recombinantes, y todas ellas han demostrado las altas capacidades de las líneas celulares humanas para la producción de proteínas de alta calidad, con respecto a las modificaciones postraduccionales y especialmente a la glicosilación. El mayor grado de modificaciones postraduccionales correctas permite la producción per se o facilita el procesamiento posterior y finalmente excluye los posibles efectos antigénicos del producto. Además, la disponibilidad de varias líneas celulares humanas diferentes derivadas de diversos tipos de células permiten probar proteínas difíciles de expresar en paneles de diferentes líneas celulares para identificar el sistema y obtener el mejor resultado.

En conclusión, no sólo en términos de calidad, sino también de productividad, las líneas de células humanas han demostrado ser competitivas, algunas ya alcanzan tasas similares a CHO en la producción de productos biofarmacéuticos.

Vacunas

La vacunología es la ciencia multidisciplinar que se dedica al estudio de las vacunas en su más amplio sentido (incluyendo desde los componentes antigénicos hasta el impacto en la población de distintas estrategias de vacunación). Al igual que otras ciencias, también va evolucionando. El objetivo de las vacunas es prevenir la infección mediante el inicio de la respuesta innata y la activación de las CPA para inducir una respuesta efectiva y a medida para cada patógeno. La vacuna ideal debe iniciar una respuesta innata que sea capaz de desencadenar y dirigir la respuesta adaptativa y, posteriormente, inducir memoria inmune,

evitando los efectos negativos de la infección natural. Además, debe ser capaz de proporcionar inmunidad prolongada con el menor número de dosis posible, ser termoestable, fácil de administrar y con buen perfil de seguridad. En los últimos treinta años, más o menos, se ha utilizado el método clásico utilizando tecnología recombinante o antígenos purificados o subunidades para aumentar la tolerabilidad de las vacunas. Sin embargo, cuanto mayor es la purificación, menor estímulo tiene el sistema inmune innato y no da respuesta a la demanda de protección frente a numerosas enfermedades infecciosas (Cambroner, Prado-Cohrs, & Lopez Sanroma, 2017).

Algunas de las razones principales por las que el método clásico de desarrollo de vacunas ha dejado de ser útil son (González-Romo & Picazo, 2015):

- Suele utilizar un patógeno completo (vivo o atenuado).
- Ignora la genética poblacional (inmunogenómica).
- No es útil frente a virus hipervariables (VIH, hepatitis C, rinovirus, entre otros) o frente a patógenos complejos (parásitos, hongos, bacterias como *Mycobacterium tuberculosis*).
- Suele necesitar cadena de frío para la conservación del producto final.
- Suele utilizar la misma cantidad y número de dosis para cualquier persona (en muchos casos, incluso, sin distinguir niños o adultos).
- Su desarrollo requiere largos y costosos ensayos clínicos de eficacia y seguridad en poblaciones no caracterizadas genéticamente.
- Las nuevas vacunas salen con precios elevados, lo que va en detrimento de su empleo y favorece coberturas más bajas.
- No permite una comprensión informada de un determinado riesgo genético individual para un efecto adverso a la vacuna.

Por tanto, el objetivo de las vacunas modernas es modular las interacciones entre los distintos componentes del sistema inmune, actuando sobre las CPA para facilitar y potenciar la interconexión entre los sistemas inmunes innato y adaptativo. Las vacunas con mayor capacidad de protección son las que imitan la infección natural, o la mejoran, estimulando la respuesta innata, alcanzando los niveles adecuados de estimulación sin romper el equilibrio y con un perfil de seguridad aceptable (Cambroner et al., 2017).

En la investigación realizada en patentes se localizaron 12,629 solicitudes, agrupadas en 1,145 familias, las cuales buscan el desarrollo de nuevas vacunas enfocadas principalmente a cáncer y temas relacionados con la actividad biológica, respuesta inmune y fenómenos de superficie asociados a la interacción de los compuestos biológicos durante la liberación del fármaco.

US2010284918A. Solicitante: Oxford Biotherapeutics Ltd.

- Método para la producción de agentes biológicamente activos en forma de polvos secos para su administración vía nasal y su forma de uso. Número de patente: US2014294969A. Solicitante: Universidad Monash.

Dentro de los retos principales que se identifican para desarrollar vacunas con mayor eficiencia se identifican los que se relacionan con el patógeno y los asociados a la población a vacunar:

Cuadro 14. Retos principales en el desarrollo de vacunas con mayor eficiencia

Patógenos
<ul style="list-style-type: none">● Patógenos complejos y muy variables que logran evadir el sistema inmune. En el caso de las bacterias, el <i>Mycobacterium tuberculosis</i> es un ejemplo de múltiples mecanismos de defensa, que incluyen una protección serosa que facilita la supervivencia de la bacteria cuando ha sido fagocitada por la CPA1. Los virus como el del papiloma humano también son capaces de evadir el sistema inmune de forma eficaz, lo que permite la persistencia de la infección, siendo este un requisito para el desarrollo del cáncer de cérvix.● Parásitos como el de la malaria, que requieren una respuesta inmune compleja y a distintos niveles debido a que su ciclo vital tiene varias fases y distintas localizaciones anatómicas en el mismo huésped, y cada fase se caracteriza por la expresión de distintas proteínas con diferentes características antigénicas.● Patógenos con múltiples cepas o subtipos (por ejemplo, virus del papiloma humano, neumococo, rotavirus). No siempre es posible la inclusión de antígenos de todos los subtipos en una vacuna, por lo que es importante la protección cruzada para poder ofrecer una protección más allá de los tipos incluidos en su composición, aumentando así la eficacia global conferida por la vacuna.● Patógenos con un período de latencia o que permanecen localizados en el lugar de infección, como el virus del herpes y el virus del papiloma humano. La replicación de este último tiene lugar exclusivamente en el epitelio del foco de infección, por lo que los virus casi nunca entran en el torrente sanguíneo y, por tanto, no se produce viremia.● Patógenos que pueden mutar de manera rápida e infectan a millones de personas, como la gripe pandémica. Esto exige la producción de un número elevado de dosis de vacuna en un tiempo limitado.
Población
<ul style="list-style-type: none">● Los recién nacidos tienen un sistema inmune naïve al nacimiento. Aunque existe cierta transferencia pasiva de inmunidad de la madre al feto, el sistema inmune es todavía inmaduro, por lo que son muy vulnerables. Al contrario de los ancianos que tienen un sistema inmune menos eficiente debido al fenómeno de inmunosenescencia, que consiste en la pérdida de capacidad de producir una respuesta inmune apropiada y efectiva frente a los patógenos por un debilitamiento del sistema inmune con el paso de los años.● Los pacientes con inmunodeficiencias o con enfermedades crónicas, que frecuentemente presentan ausencia de respuesta inmune a las vacunas convencionales. Además, los sujetos con un mayor grado de inmunosupresión van a ser los más susceptibles a las infecciones, pero no van a poder beneficiarse de algunas de las vacunas clásicas, como las vacunas vivas atenuadas, por el riesgo de producir la enfermedad que en un principio se quiere prevenir.

Los recientes avances en inmunología, genómica (identificación y estudio de los genes, así como el conocimiento de su función de cara a crear copias de un organismo), genómica funcional (que rastrea esos genes y determina el papel que juega cada uno), inmunogenética (estudio de las variaciones genéticas individuales del huésped asociadas a diferencias individuales en la respuesta inmunitaria a un mismo antígeno), inmunogenómica (estudio de las variaciones genéticas a nivel poblacional asociadas a diferencias poblacionales en la respuestas inmunitarias), metabolómica (identifica y cuantifica metabolitos fruto de procesos químicos del metabolismo), bioinformática, microbiología, ingeniería genética, biología de sistemas, bioquímica sintética, proteómica, nanotecnología, etc., han dado un vuelco al desarrollo en vacunas que actualmente siguen el nuevo paradigma <<descubre-valida-caracteriza-aplica>> (González-Romo & Picazo, 2015).

Actualmente, se han llevado a cabo distintas estrategias para superar las limitaciones de las vacunas clásicas en poblaciones con una respuesta inmune subóptima o frente a patógenos más complejos, como el desarrollo de vacunas.

conjugadas, vacunas resortantes¹¹ e inmunización materna. Sin embargo, algunos retos no han sido resueltos y necesitan nuevas soluciones potenciales. Algunas de las estrategias llevadas a cabo en la actualidad en el diseño de vacunas son (Cambronero et al., 2017):

- **Identificación de nuevos antígenos.** Una de las estrategias usadas en la actualidad es la vacunología inversa, que trata de seguir el camino inverso a la vacunología convencional. A partir de la secuencia completa del genoma de un patógeno, se seleccionan genes responsables de producir proteínas que podrían servir de antígenos vacunales. Tras expresarlas y purificarlas se analiza su capacidad inmunogénica. Ejemplos de vacunas desarrolladas a partir de vacunología inversa son aquellas basadas en epítotos y la vacuna frente a *Neisseria meningitidis* grupo B.
- **Nuevas estrategias de liberación.** Como la técnica de vectores vivos, que implica el uso de bacterias y virus atenuados como vectores, que incluyen el ADN de un antígeno específico de un patógeno y, al replicarse son capaces de producir antígenos proteicos una vez introducidos en el huésped para reforzar la inmunogenicidad. Esta tecnología es de especial interés para el desarrollo de vacunas frente al VIH y para vacunas terapéuticas frente a ciertos cánceres. Estos nuevos sistemas de liberación también mejoran la presentación antigénica, que a veces puede ser insuficiente para inducir respuestas inmunes de larga duración y alta calidad.
- **Nuevos adyuvantes.** Los adyuvantes como las sales de aluminio han sido incluidos en vacunas para uso humano durante más de 80 años; sin embargo, en los últimos 25 años, se han investigado e incluido nuevos compuestos en vacunas autorizadas para uso en humanos, por ejemplo: MF59® (Novartis), ISA51® (SEPPIC), sistemas adyuvantes propiedad de GSK (AS01, AS03, AS04), emulsiones aceite en agua termorreversibles y virosomas. Algunos de los beneficios observados al utilizar adyuvantes en la composición de la vacuna incluyen respuestas inmunes más rápidas, potentes y sostenidas;

inmunidad más amplia y protección cruzada frente a genotipos distintos a los incluidos como antígenos vacunales; respuestas inmunes más potentes en grupos de alto riesgo y posibilidad de incluir menor dosis de antígenos, especialmente relevante en caso de pandemias.

Algunos estudios esperan que GSK, Pfizer, Sanofi y Merck & Co compartan alrededor del 20% del mercado mundial de vacunas para el año 2022. A pesar de la finalización de la empresa conjunta Sanofi–Merck & Co, se prevé que ambas compañías crecerán entre 2-3% en ventas en 2022 (EvaluatePharma®, 2017).

Medicina regenerativa/Ingeniería de tejidos

La edad avanzada, las enfermedades y los traumatismos son las principales causas en el fallo de órganos y tejidos (Akiyama, Ito, Kawabe, & Kamihira, 2010; Castellanos & Sangro, 2005), y la medicina regenerativa es la estrategia más común para su reparación (Akiyama et al., 2010), mediante la combinación de células, métodos de ingeniería de materiales y bioquímica para mejorar o reemplazar funciones biológicas.

Los avances en este campo se han vinculado estrechamente con los nuevos conocimientos adquiridos sobre las células madre y su capacidad de reconvertirse en células de diferentes tejidos haciendo uso de otras disciplinas como: terapia génica, la terapia celular, la dosificación de sustancias biorregenerativas¹² y la ingeniería de tejidos, estimulando los propios mecanismos reparadores del cuerpo humano (Aljohani, Ullah, Zhang, & Yang, 2018; Belmonte, 2012; Yoon, Kim, Kim, Kang, & Yun, 2018). No obstante, las disciplinas de apoyo para la ingeniería de tejidos presentan líneas de investigación y/o problemáticas transversales como técnicas de cultivo celular, innovación en materiales y fármacos especializados de acuerdo con la terapia utilizada.

Cuadro 15. Principales áreas de investigación dentro de la medicina regenerativa

Terapia génica	Terapia celular	Ingeniería de tejidos
Conocimiento del genoma humano Marcadores genéticos Diferenciación de las células madre en los tejidos adultos	Células madre adultas Células madre embrionarias Células mediante cambio de identidad celular	Desarrollo de técnicas para el montaje de células en estructuras tridimensionales Desarrollo de nuevos materiales (biomateriales) Generación de órganos completos
Técnicas de cultivo celular Materiales y biomateriales (naturales o sintéticos) Biomoléculas a partir de sustancias bioactivas o factores de crecimiento (Fármacos especializados para reducir efectos secundarios)		

Fuente: elaboración propia.

Por lo general, la medicina regenerativa se utiliza con frecuencia como sinónimo de ingeniería de tejidos, aunque la medicina regenerativa pone más énfasis en el uso de células madre para producir tejidos. Los nuevos conocimientos contribuyeron significativamente a calificar a las células madre humanas como el pilar central de la medicina regenerativa.

Esto significaría una renovación de este tipo de medicina, por lo cual en ocasiones no se debe considerar como una nueva disciplina (Castellanos & Sangro, 2005; Ramírez, 2009; Tejada & Velsaco, 2015). Las principales investigaciones se centran en desarrollar biomateriales, como una matriz de soporte extracelular artificial, que reemplace a la natural y provea un espacio tridimensional, para que las células puedan formar el nuevo tejido con su apropiada estructura y función. Por otro lado, en investigaciones que permiten identificar y aislar en humanos células indiferenciadas primitivas (células madre) en diferentes tejidos, lográndose su multiplicación *in vitro*, como también proveer las condiciones que llevan a su diferenciación, haciendo posible la aplicación clínica de células madre autólogas. A pesar de que existen importantes avances en cada una de las disciplinas, para fines de esta investigación, se describirá a mayor detalle el área de la ingeniería de tejidos o ingeniería tisular, al ser un área de investigación que incorpora las tecnologías más actualizadas del resto de las disciplinas. Algunas de las principales problemáticas en la ingería de tejidos son:

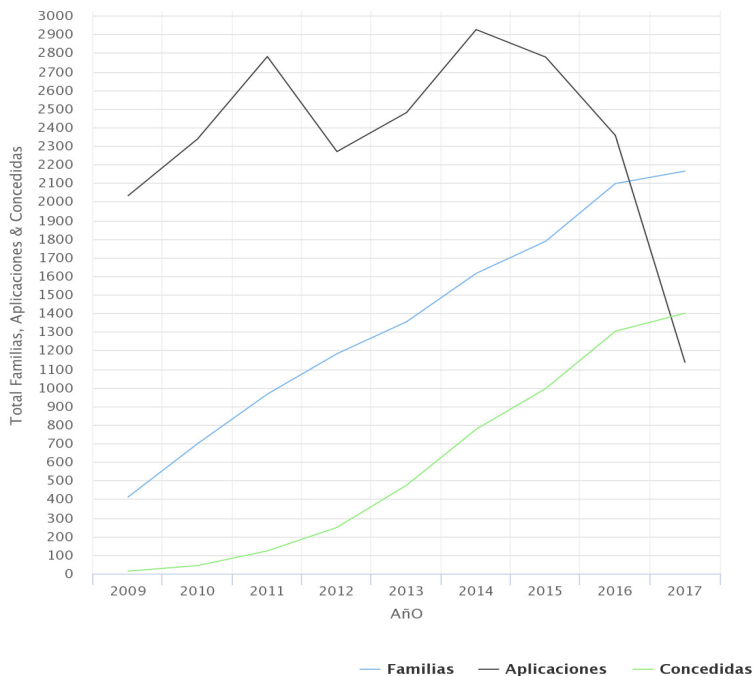
Limitación en el número de precursores pues para abordar una estrategia neuroregenerativa habría que conseguir una proliferación de células precursoras adecuadas capaces de aportar en una zona lesionada suficientes células para una adecuada repoblación.

Una vez implantadas las células precisan de la supervivencia y diferenciación celular pues deben ser capaces de diferenciarse in situ en el linaje requerido, sobrevivir en ese ambiente e integrarse para asistir a una restauración funcional.

Tipos celulares, cultivados sobre diversos tipos de sustratos para entender determinados mecanismos de interacción y que suponen un avance en el campo de la terapia celular.

Como resultado de la búsqueda de patentes en esta área, se identifica que en los últimos diez años existen 41,881 familias de patentes, de las cuales, se han concedido 2,175. El total de los registros se agrupan en 71 países. En la gráfica siguiente se observa que el número de familias registradas se ha incrementado desde 2012 a la fecha.

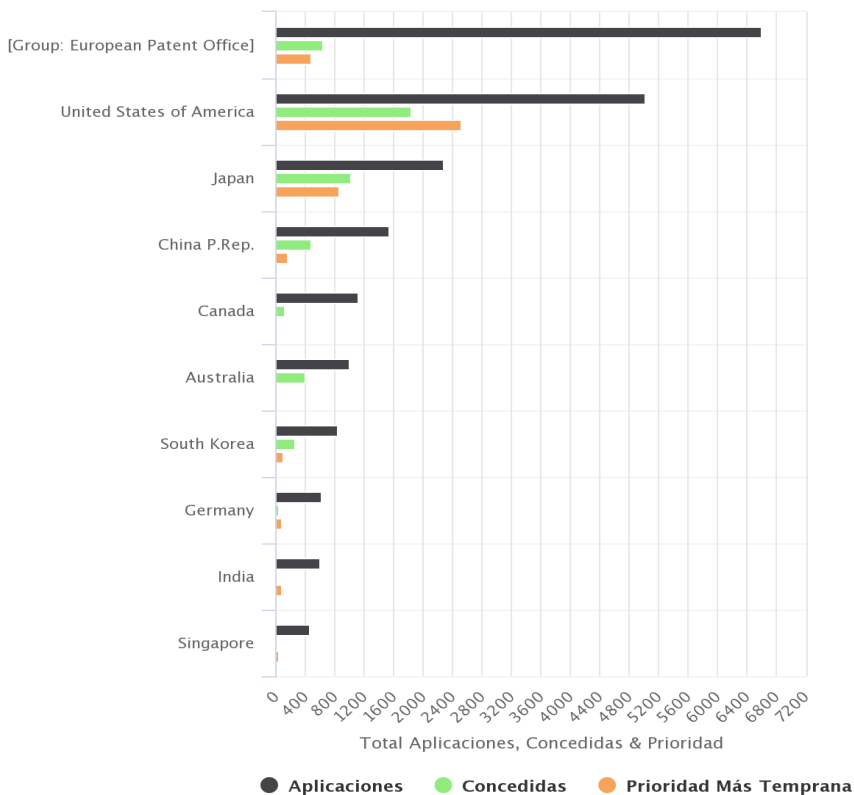
Gráfica 14. Número de invenciones relacionadas con medicina regenerativa (totales, con patentes solicitadas y patentes concedidas) 2008 a 2018



Fuente: elaboración propia utilizando el sistema PatBase©.

Las regiones con mayores registros de familias de patentes en este tema son Europa, Estados Unidos, Japón, China y Canadá, entre otros. Cabe destacar que si bien en Europa se realiza el mayor número de solicitudes, los países de origen son Estados Unidos y Japón, quienes además cuentan con un elevado número de patentes concedidas respecto al número solicitado.

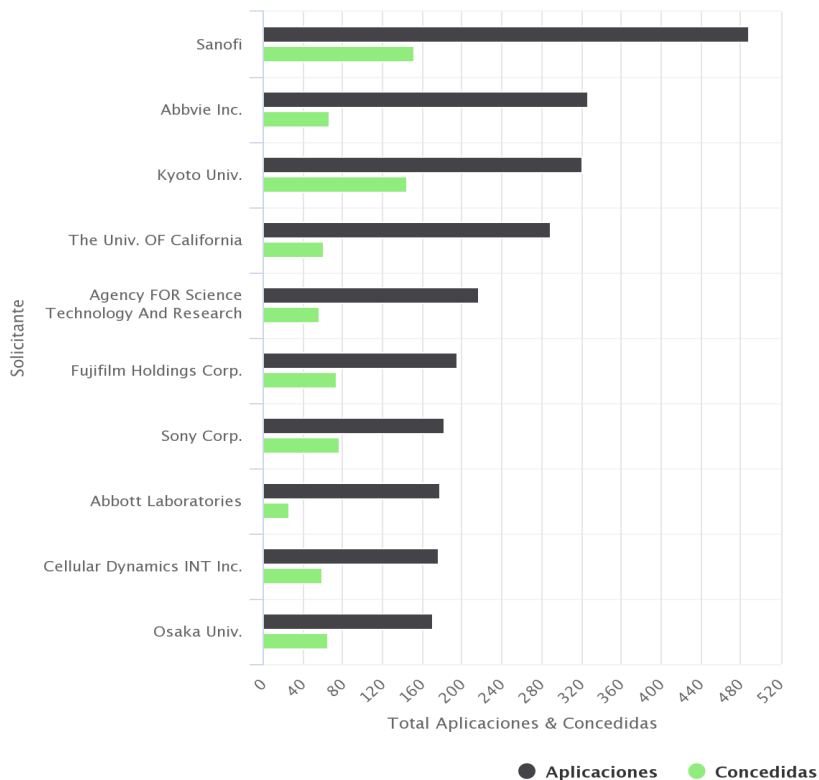
Gráfica 15. Países con mayor número de patentes en el área de medicina regenerativa



Fuente: elaboración propia utilizando el sistema PatBase©.

De las instituciones con mayor actividad en temas relacionados a la medicina regenerativa sobresalen Sanofi y Abbvie, seguidas por Universidad de Kioto y Universidad de California, entre otras.

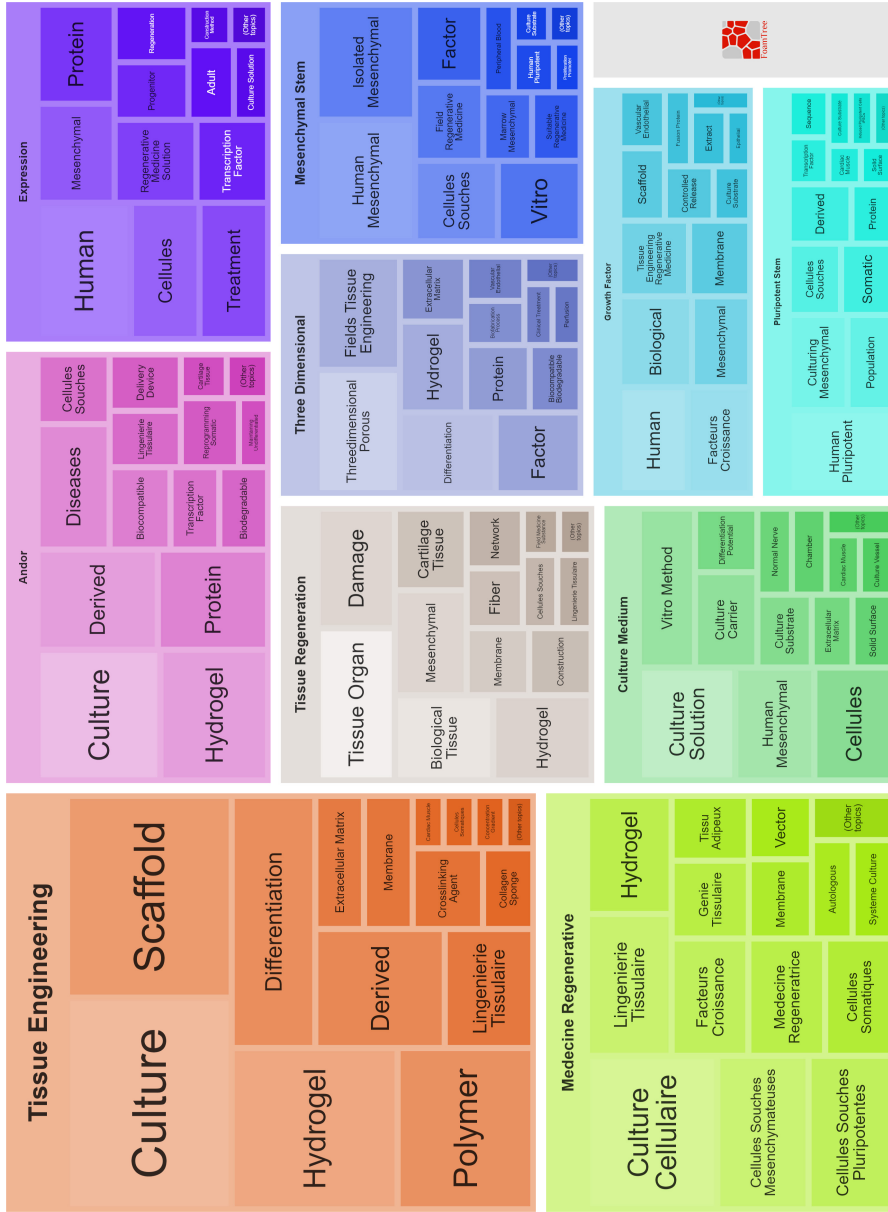
Gráfica 16. Instituciones con mayor número de patentes en el área de medicina regenerativa



Fuente: elaboración propia utilizando el sistema PatBase©.

Las palabras clave identificadas en la búsqueda de patentes en medicina regenerativa se presenta a continuación. Entre los temas más representativos en patentes se encuentran: ingeniería de tejidos, medicina regenerativa, regeneración de tejidos, medios de cultivo, estructuras tridimensionales, expresión, células madre estromales, células madre pluripotentes y factores de crecimiento.

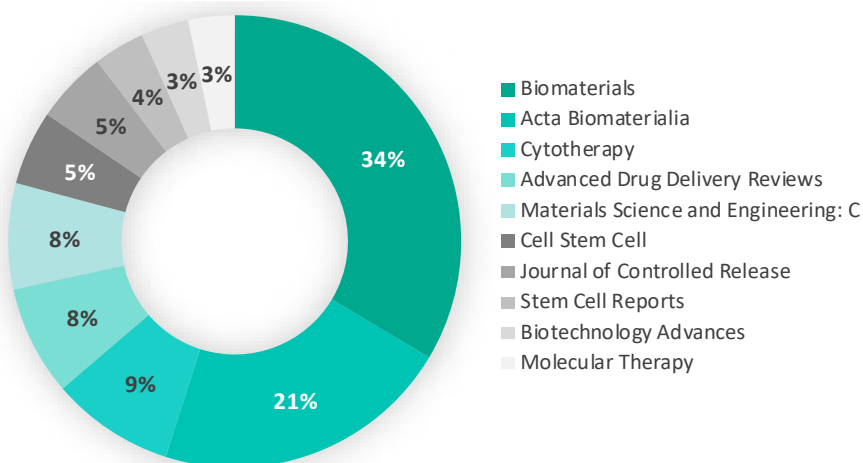
Figura 26. Temas de mayor relevancia en medicina regenerativa



Fuente: elaboración propia utilizando el sistema PatBase®.

Respecto a publicaciones científicas, se identificó un total de 3,942. Las principales revistas son:

Gráfica 17. Revistas de mayor relevancia en medicina regenerativa



Fuente: elaboración propia.

Los retos principales que se busca resolver en la mayoría de las investigaciones centradas en medicina regenerativa son:

- Mejoras en el cultivo de células para la regeneración de tejidos, lo cual incluye factores de crecimiento celular, membranas celulares y medios de cultivo in vivo e in vitro.
- Mejoras en las técnicas de obtención de material para la reparación de tejidos. Esto incluye una amplia investigación en cuanto al potencial de células madre como fuente primaria de biomateriales.
- Estructuración de capas celulares para la funcionalidad de órganos completos.

Figura 27. Principales tecnologías y aplicaciones de la medicina regenerativa (ingeniería de tejidos)



Fuente: elaboración propia.

Biomateriales

Los biomateriales son materiales farmacológicamente inertes, utilizados para ser incorporados o implantados dentro de un organismo vivo con la finalidad de reemplazar, restablecer, solventar, corregir y facilitar la regeneración y sustitución de tejidos y órganos.

Los biomateriales con fines regenerativos están constituidos principalmente por polímeros sintéticos y naturales (Lee, Choi, Yoon, & Cho, 2017; Rokstad, Lacík, de Vos, & Strand, 2014). No obstante, comienza a ser cada vez más frecuente para el tratamiento de las heridas, en injertos vasculares o la reconstrucción de tejidos utilizar materiales biológicos (células). A continuación, se presenta la clasificación de biomateriales.

Figura 28. Clasificación de biomateriales de acuerdo con su funcionalidad



Nota: Los cuadros señalados representan las principales aplicaciones en biomateriales directamente relacionados al campo de la medicina regenerativa.

Fuente: (Mouthuy et al., 2016).

Las patentes encontradas en cuanto a biomateriales aplicados a medicina regenerativa están enfocadas al medio de cultivo celular (esto incluye medios de cultivo, sustratos, sistemas de cultivo, estructuras base de crecimiento, y células humanas). Mientras que la ingeniería de tejidos incluye técnicas de mejora en tejidos dañados, cartílagos y estructuras de compresión. Las investigaciones en polímeros se centran en el desarrollo de matrices, sustratos, polímeros biocompatibles biodegradables. En hidrogeles se incluyen temas tales como péptidos, matrices, polímeros y biocompatibilidad. Por otro lado, la regeneración de órganos dañados incluye: técnicas especializadas tejidos y órganos, estructuras base, péptidos y tejidos biológicos.

Figura 29. Temas de mayor relevancia en biomateriales y medicina regenerativa



Fuente: elaboración propia utilizando el sistema PatBase©.

Las patentes más representativas en temas de materiales en medicina regenerativa son:

- Métodos de generación de células corneales y poblaciones celulares que comprenden el mismo. Número de patente: WO2012073238A1. Solicitante: Instituto de Investigación Médica Sante.
- Células epiteliales del pigmento retinal derivadas de células madre. Número de patente: US-2011027333-A1. Solicitante: Hadasit Medical Research Services and Development Ltd.
- Sistema tisular con células madre indiferenciadas derivadas del limbo corneal. Número de patente: US-2005186672-A1. Solicitante: Reliance Life Sciences Pvt. Ltd.
- Modulación de la diferenciación de células madre y progenitoras, ensayos y usos de la misma. Número de patente: US-7498171-B2. Solicitante: Anthrogenesis Corporation.

- Células madre de tipo embrionario derivadas de placenta de mamífero postparto, usos y métodos de tratamiento usando dichas células. Número de patente: US-7311905-B2. Solicitante: Anthrogenesis Corporation.
- Células madre mesenquimatosas pluripotentes y métodos de uso de las mismas. Número de patente: US-5827735-A. Solicitante: Morphogen Pharmaceuticals, Inc.
- Ser pluripotente, es decir, generar cualquier tipo de célula que constituya parte del organismo adulto.

Actualmente, la mayor parte de las investigaciones en el área de biomateriales aplicados en medicina regenerativa se enfocan a dos temas: matrices extracelulares y fuentes de células troncales; así como, diseño de biomateriales compatibles con sistema nervioso con aplicaciones en ingeniería tisular.

El uso de células troncales en estrategias regenerativas es uno de los campos de mayor interés puesto que tienen la capacidad de autorrenovación (es decir, producir nuevas células troncales) y de originar líneas celulares diferentes (capacidad potencial de dar lugar a unos 220 tipos celulares diferentes, los cuales constituyen el cuerpo humano) (Castellanos & Sangro, 2005). Se ha visto que una mejora importante se obtiene cuando se combinan biomateriales con células para asistir a una adecuada estrategia regenerativa. En este sentido, cada vez existen más estudios que intentan determinar procesos cruciales como la proliferación, supervivencia y diferenciación de células troncales nerviosas sobre biomateriales compatibles (Rokstad et al., 2014; Yoon et al., 2018).

Recientemente se ha observado que biomateriales basados en determinadas combinaciones de los polímeros etil acrilato e hidroxietil acrilato, pueden constituir un sustrato adecuado para la supervivencia, proliferación y diferenciación *in vitro* de células troncales adultas procedentes de roedores, así como para la constitución de nuevas redes neurales fisiológicamente activas (Jacob, Haponiuk, Thomas, & Gopi, 2018; Lucea, Cuenca, Luis, & García, 2015). Las células madre de embrión han sido las células más empleadas en esta técnica, debido a que se diferencian para dar una gran variedad de tipos celulares (células endoteliales, cardiomiocitos, neuronas y células gliales, células musculares). Las principales características que debe cumplir una célula troncal para ser utilizada en terapias celulares son:

- Tener capacidad de proliferar, es decir, de autorrenovarse de forma indefinida.
- Poseer un fenotipo estable, bien caracterizado desde el punto de vista molecular.
- Carecer de potencial tumorigénico.
- Ser susceptible de manipulación genética, para permitir modificaciones genómicas precisas, incluyendo la introducción de genes terapéuticos.

Recientemente, también se ha presentado un creciente interés por diseñar nuevos biomateriales compatibles con el sistema nervioso, en tal sentido, se han realizado numerosos

estudios enfocados al uso combinado de células sobre biomateriales con fines regenerativos (Pereira, Parfenov, Khesuani, Ovsianikov, & Mironov, 2018). Particularmente, utilizando células troncales o células madre.

El problema principal con las lesiones de los nervios periféricos es cuando se trata de conectar nervios seccionados. Particularmente la utilización de injertos a modo de puentes que superan longitudes superiores a 10 mm. Recientemente, se han utilizado diferentes matrices biogénicas con el fin de crear un ambiente favorable para la regeneración del nervio. La fibronectina o las matrices de colágeno han demostrado que favorecen los procesos de regeneración y reconstrucción del nervio periférico. Una alternativa para la regeneración del nervio también ha sido el uso de biomateriales sintéticos que favorezcan el crecimiento axonal como los filamentos de ácido poliglicólico combinado con laminina o colágeno, y los materiales sintéticos basados en poli (glicerol sebacato) para apoyar el crecimiento axonal con la reducción de la formación de cicatrices (Lucea et al., 2015; Wong, Hollister, Krebsbach, & Nosrat, 2009).

Sin embargo, cuando se trata de establecer puentes que unan largas distancias (>10 mm) no se han obtenido resultados satisfactorios. En este sentido, se ha propuesto que el fracaso en esta estrategia podría ser una combinación de diversas razones, como la ausencia de factores neurotróficos entre las uniones proximal y distal o la ausencia de las células de Schwann (células de soporte de las neuronas) y diferentes investigaciones han demostrado que realizando una siembra previa de células de Schwann en injertos artificiales mejoran los resultados en las estrategias de regeneración del nervio, y que el cultivo de este tipo de células en diferentes matrices acelulares o sustratos sintéticos podría proporcionar un ambiente adecuado para favorecer la capacidad de regeneración axonal. También se continúa la búsqueda de biomateriales que favorezcan la supervivencia celular y la proliferación de este tipo de células. Esto es de gran interés ya que los injertos de nervios sintéticos formados por biomateriales sembrados con células de Schwann *in vitro* podrían ser una alternativa prometedora para la reparación de las lesiones del nervio periférico (Yoon et al., 2018).

● **Enfermedades crónico-degenerativas.** En la actualidad, uno de los biomateriales más utilizados en biomedicina es el quitosán¹³. La capacidad del quitosán de formar películas o soportes ha permitido su aplicación dentro de los campos de ingeniería de tejidos, debido a sus propiedades mecánicas y baja tasa de biodegradación. Los soportes de quitosán pueden servir para mantener, reforzar y en algunos casos organizar la regeneración tisular. Se ha utilizado como sustrato para la fabricación de cámaras de crecimiento axónico que incluyeron un neuroesteroide (progesterona) como promotor del crecimiento, en un estudio de axotomía¹⁴ del nervio periférico en perros. En terapia celular nerviosa el objetivo principal es la evaluación de materiales compatibles, capaces de favorecer una mínima orientación para la reconstrucción de zonas dañadas. Por otro lado, se ha mostrado el comportamiento de células madre neurales de corteza cerebral de rata embrionaria sobre dos sustratos, el polivinil alcohol (PVA) y el poli (eti-

leno-co-vinil alcohol) (EVAL), mostrando su capacidad para influir sobre la diferenciación y proliferación tras el cultivo *in vitro* y dependiendo de factores como la densidad celular. Estos resultados *in vitro* resultan alentadores para el desarrollo de estrategias destinadas a la preservación, proliferación y diferenciación de células madre neuronales, influyendo directamente las propiedades del biomaterial en determinadas funciones celulares (Aljohani et al., 2018).

- No obstante, a pesar de una excelente respuesta *in vitro* por parte de diversos biomateriales, en términos de supervivencia y diferenciación celular, es necesario el estudio *in vivo* relacionado con procesos de rechazo. En este sentido, biomateriales basados en poli (epsilon-caprolactona) y poli (L-láctico-co-ácido glicólico), biodegradables y acanalados, se implantaron en la corteza cerebral de ratas adultas, estudiándose la respuesta astrocitaria que producían en el tejido tras el implante. Se encontró que aquellos basados en poli (L-láctico-co-ácido glicólico), producían una menor respuesta inflamatoria, convirtiéndose en buenos candidatos para su uso *in vivo* (Chang, Hsu, Yen, Chang, & Hsu, 2007).
- **Hidrogeles como materiales biorregenerativos.** Otros estudios han destacado el uso de hidrogeles en lesiones cerebrales producidas por tracción. Biomateriales basados en ácido hialurónico implantados en corteza cerebral mostraron, tras 12 semanas de implante, que eran capaces de mantener propiedades mecánicas y comportamientos reológicos similares al tejido cerebral. Estos hidrogeles actuaron como un andamiaje que soportaba la infiltración celular y los procesos angiogénicos, inhibiendo la cicatriz glial. También se observó la aparición de un circuito complejo de numerosas neuritas arborizadas procedente de neuronas derivadas del huésped y del donante (Ja & Belk, 2000; Katime, Quintana, & Villacampa, 2003; Mohammadi, Ramezani, Abnous, & Alibolandi, 2017). Además, se reconstituyeron algunas conexiones anatómicas. De este modo, se demuestra la existencia de nuevas interacciones entre las células implantadas y las del huésped, facilitándose la reconstitución del tejido lesionado.
- Constituye un gran reto el empleo de biomateriales con fines regenerativos, así como el uso combinado de células troncales con biomateriales compatibles en el sistema nervioso central. En este sentido, y a través de gran cantidad de estudios, se intentan comprender mecanismos cada vez más complejos relativos a la interacción entre substrato y célula, ya que de ello dependen una infinidad de procesos celulares como la adhesión celular, la supervivencia celular, la proliferación, la diferenciación o la migración celular (Aljohani et al., 2018; Mohammadi et al., 2017). Por otro lado, con el fin de asistir estrategias regenerativas, los biomateriales deben presentar en todo momento un sistema

13 Polisacárido lineal compuesto de cadenas distribuidas aleatoriamente de β -(1-4) D-glucosamina (unidades deacetiladas) y N-acetil-D-glucosamina (unidad acetilada).

14 Transección o rompimiento de un axón. Este tipo de denervación se emplea con frecuencia en estudios experimentales sobre fisiología neuronal y muerte o supervivencia neuronal, con vistas a la comprensión de las enfermedades del sistema nervioso.

compatible, lo que significa que sea aceptado por un tejido hospedador sin evidentes signos de inflamación o rechazo (Pereira et al., 2018). Como se pone de manifiesto, el uso de biomateriales con fines regenerativos comienza a ser considerado una seria alternativa en terapia celular y constituye un serio reto para la medicina neuro-regenerativa.

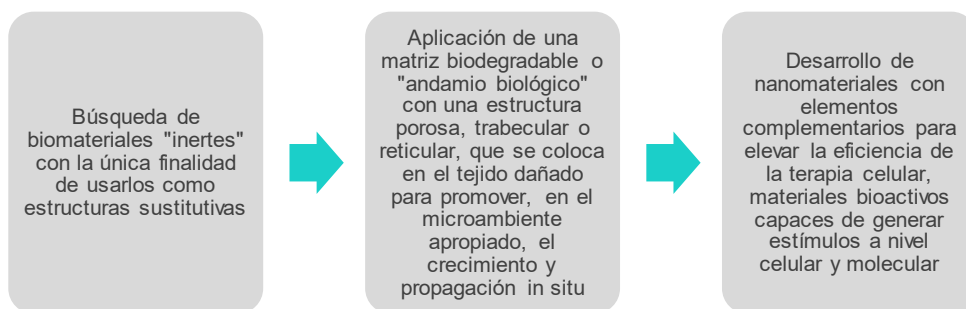
- **Prótesis:** Las prótesis son extensiones artificiales que reemplazan una parte del cuerpo que falta por diversas razones, entre ellas por amputación. Existen prótesis cuya única función es recuperar la imagen del miembro perdido, también pueden lograr una reinstauración parcial del centro de gravedad permitiendo al paciente continuar con sus actividades o restaurar la funcionalidad perdida a causa de la amputación o de alguna malformación congénita. Después de la pérdida de la extremidad, estas personas suelen tener dificultades para llevar a cabo su autocontrol. Actualmente, el objetivo principal de la neurociencia, la tecnología y la medicina es diseñar extremidades artificiales que se sientan como una parte propia del cuerpo. La mayoría de las investigaciones se han concentrado en acoplar amputaciones con prótesis que aceptan como propias para mejorar la calidad de vida del paciente (Collins et al., 2011; Valverde-Mordt & Valverde-Belda, 2012).

El principal desafío importante en la rehabilitación es desarrollar prótesis de extremidades que los pacientes acepten usar al cumplir con la funcionalidad que se requiere. Durante la última década, la neurociencia cognitiva experimentó un gran interés en la incorporación de prótesis, es decir, lograr manejar alguna parte del cuerpo humano a través de un control a nivel neuronal, conductual y perceptual. La mayoría de las investigaciones en ingeniería médica aún se concentran en mejorar la funcionalidad de la prótesis, estos hallazgos motivaron el desarrollo de prótesis con el objetivo de mejorar su apropiación (Valverde-Mordt & Valverde-Belda, 2012). Entre los tipos de prótesis más comunes, actualmente se encuentran: miembros artificiales; prótesis auditivas; oculares; faciales; maxilofaciales y dentales. Hasta ahora, se ha logrado un progreso suficiente para permitir aplicaciones tales como el control de las extremidades protésicas (pero también, por ejemplo, de la función de la vejiga), aunque solo en entornos de investigación y durante un corto período de tiempo. Los neuroprótesis, sin embargo, deben superar varias limitaciones antes de convertirse en una realidad clínica (Rodríguez, Lara-padilla, & Dean, 2018).

Generación de órganos

La ingeniería de tejidos busca desarrollar órganos bioartificiales, para lo cual se requiere utilizar materiales artificiales como andamiajes poliméricos y células vivas para construir un órgano capaz de cumplir con la función esencial de un órgano real (Dalgarno, 2018; Jos, Ribelles, Mar, Rom, & Acad, 2016). La ingeniería de tejidos ha pasado una larga búsqueda de mejores materiales y estructuras para la fabricación de estructuras tridimensionales. Existen tres etapas importantes descritas a continuación:

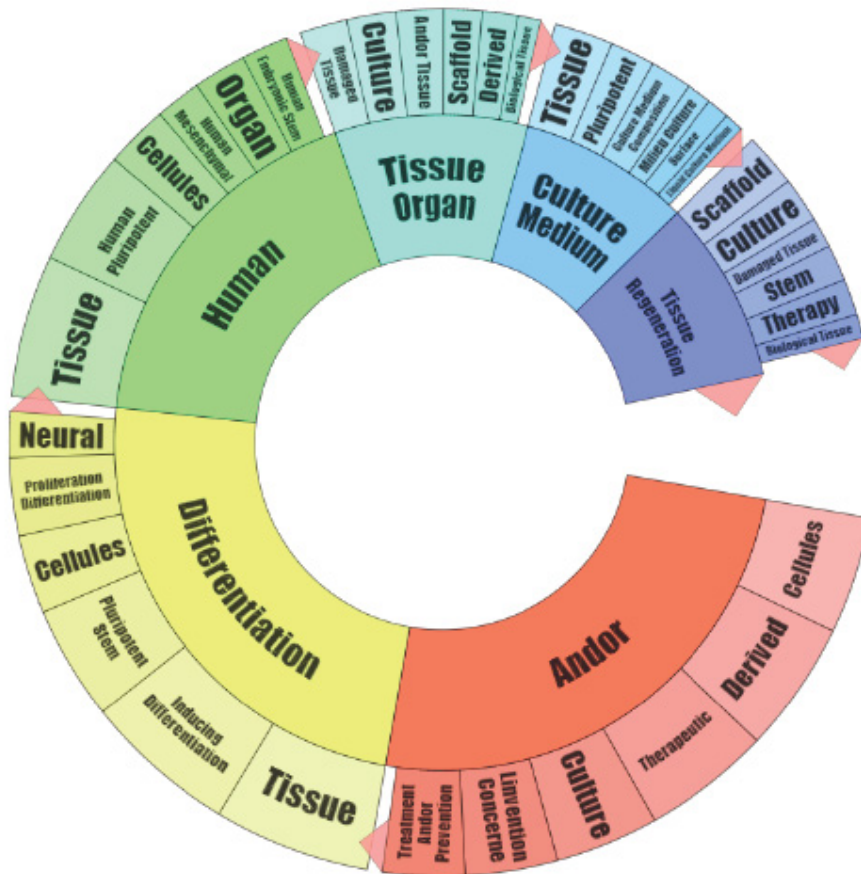
Figura 30. Evolución de la búsqueda de materiales para estructura tridimensionales en medicina regenerativa



Fuente: (Balakhovsky, Ostrovskiy, & Khesuani, 2017; Pereira et al., 2018).

Los resultados de la búsqueda de patentes en los temas de regeneración de órganos y medicina regenerativa agrupan una amplia gama de líneas de investigación. Las más representativas se relacionan con células, células derivadas, tratamientos terapéuticos y cultivos celulares y también la diferenciación celular (tejidos, técnicas de diferenciación, células pluripotenciales, células neuronales y proliferación diferenciada); la mayor parte de las investigaciones están enfocadas al desarrollo de órganos, tejidos y células humano. En tejidos de órganos dañados, estructuras base para el cultivo de órganos completos. Mientras que, en los medios de cultivo, se encuentran importantes avances en células pluripotentes, tejidos y superficies de cultivo.

Figura 31. Temas de mayor relevancia en generación de órganos y medicina regenerativa



Fuente: elaboración propia utilizando el sistema PatBase©.

A continuación, se muestran algunas de las principales patentes encontradas:

- Células derivadas del posparto para uso en el tratamiento de enfermedades del corazón y el sistema circulatorio. Número de patente: US-2005058630-A1. Solicitantes: Harris Ian Ross, Harmon Alexander M., Kihm Anthony J., Messina Darin J., Sanjay Mistry, Agnieszka Seyda, Chin-Feng Yi, Anna Gosiewska.
- Células derivadas de músculo para el tratamiento de patologías cardíacas y métodos de fabricación y uso de las mismas. Número de patente: US-2009010897-A1. Solicitantes: Michael B, Thomas Payne, Ronald Jankowski, Ryan Pruchnic.

- Tratamiento del accidente cerebrovascular y otros trastornos neurodegenerativos agudos con células derivadas de posparto. Número de patente: US-7875272-B2. Solicitante: Ethicon, Incorporated.
- Tratamiento de la enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados con el uso de células derivadas de posparto. Número de patente: US-7875273-B2. Solicitante: Ethicon, Incorporated.
- Aumento y abultamiento de tejidos blandos y óseos utilizando composiciones de progenito derivado de músculo y tratamientos de los mismos. Número de patente: US-7115417-B1. Solicitantes: Canciller Michael B, Johnny Huard, Capelli Christopher C, Zhuqing Qu.
- Aumento y abultamiento de tejidos blandos y óseos utilizando células progenitoras derivadas de músculo, composiciones y tratamientos de los mismos. Número de patente: WO-0178754-A2. Solicitante: Universidad de Pittsburgh.
- Tratamiento de enfermedades osteocondrales utilizando células derivadas de posparto y sus productos. Número de patente: WO-2006071773-A2. Solicitante: Ethicon Incorporated.

Técnicas para el montaje de células en estructuras tridimensionales

La manufactura aditiva, ha sido la principal técnica para la fabricación de estructuras tridimensionales en medicina regenerativa. Puesto que permite un diseño tridimensional preciso y el desarrollo de materiales de implantes. Se han desarrollado varios métodos basados en conceptos similares a preparar estructuras tridimensionales altamente organizadas (Henrique, Amorim, Moraes, Rezende, & Vicente, 2017; Hospodiuk, Moncal, Dey, & Ozbolat, 2017).

Algunas de las tecnologías aplicadas a estructuras tridimensionales, se describen a continuación:

- **Estructuras sobre materiales tradicionales.** Los injertos de andamios sintéticos se han producido tradicionalmente usando varios procesos de manufacturas (moldeado; espumado de gas; lixiviación de sal; secado en frío; fabricación de fibra a partir de materiales poliméricos; pulvimetalurgia, conformación y stock mecanizado para biomateriales metálicos y sinterización para biomateriales cerámicos). Estos permiten controlar propiedades como la forma, porosidad y la interconectividad. Sin embargo, la fabricación convencional no puede proporcionar fácilmente un control independiente sobre las propiedades estructurales.
- **Fusión de haz de electrones (EBM).** En esta técnica, los materiales se fusionan entre sí por un haz de electrones en el entorno de vacío. Se puede utilizar para la fabricación de mallas metálicas para formar un material poroso; las estructuras pueden contener características superficiales para el crecimiento óseo y la integración interfacial, permitiendo la ausencia de cemento en la prótesis. Además, dispositivos de fijación internos

y externos, incluidos tornillos y las placas se han imprimido con base en modelos 3D de pacientes. Además de los implantes, la ingeniería modular de tejidos ofrece fabricación personalizada para arquitecturas complejas como el hueso (Dalgarno, 2018).

- **Manufactura aditiva aplicada a bioimpresión.** Los huesos largos están hechos de hueso esponjoso y compacto además de la médula ósea y vasos sanguíneos. Sin embargo, los métodos convencionales no pueden producir fácilmente estructuras con esta compleja morfología. No obstante, la manufactura avanzada ha hecho posible la producción de estructuras integradas con diferentes porosidades, los contornos superficiales y los valores de rugosidad. Aplicada, por ejemplo, a estructuras 3D personalizadas de los dientes. También es posible fabricar tejido de cartílago, a pesar de la baja densidad celular característica y la ausencia de vascularización continua siendo un desafío para la ingeniería de tejidos. Más recientemente, se han empleado métodos de bioimpresión para lograr uniformidad en la siembra de células y organización de la matriz a través de sistemas de deposición de varias cabezas. Los informes indican que las células encapsuladas, la matriz y las proteínas pueden ser impresos con control espacial independiente para imitar la estructura natural del cartílago (Rodríguez et al., 2018; Tang, Qin, Gu, & Fu, 2017).

El músculo esquelético es una estructura compleja hecha de microfibras. La contracción muscular depende de los filamentos de actina y miosina, que se apilan para formar sarcómeros. Según lo indicado por los estudios de regeneración muscular, factores eléctricos, mecánicos y químicos conducen a la diferenciación de las células musculares (Belmonte, 2012). Sin embargo, la morfología y el andamio desempeñan características importantes en la funcionalidad de las fibras musculares. Diversos estudios muestran que las fibras alineadas facilitan la formación de células musculares alineadas.

Aunque las fibras electrospun se han mostrado prometedoras para la regeneración del tejido muscular, esta tecnología todavía está limitada al cultivo tisular bidimensional. La bioimpresión no solo proporciona estructuras fibrosas más precisas, también produce patrones 3D alineados y reproducibles (Aljohani et al., 2018; Syama & Mohanan, 2016).

- **Cultivo de células a partir de superficies nanoestructuradas.** Las investigaciones más recientes se enfocan al desarrollo de microesferas y nanopartículas a partir de las cuales se desarrollan células completas. Esto a través de diseñar estructuras adecuadas para favorecer el crecimiento de tejidos en las zonas dañadas, dirigiendo la proliferación y diferenciación celular, también la producción y organización de la matriz extracelular. Entre los materiales que se están utilizando, cabe destacar los nanotubos de carbono, nanopartículas como hidroxiapatita o zirconia, nanofibras de polímeros biodegradables, nanocompositos, entre otros. También se pueden utilizar superficies estructuradas en la escala nanométrica, que pueden actuar como incubadoras de líneas celulares, favoreciendo el proceso de diferenciación celular (Aljohani et al., 2018; H. Li, Jia, Peng, & Li, 2018; Santos, Correia, Silva, & Mano, 2018). La principal dificultad radica en encontrar materiales adecuados que permitan la fabricación de estructuras que mantengan activo el órgano afectado mientras se regenera la zona dañada.

Bioimpresión

La manufactura aditiva se basa en el concepto de “capa por capa”, logrando la síntesis de metales, polímeros, cerámicas o sus compuestos e incluso materiales biológicos (células). La tolerancia y resolución de fabricación depende del espesor de la capa y el método para controlar la deposición de material dentro de la capa (Pereira et al., 2018). Varias formas de material tales como líquidos, sólidos o polvos se pueden ensamblar usando este enfoque. Pero esto genera problemas internos de porosidades, falta de tensión residual y formas entrelazadas sin conexiones (Aljohani et al., 2018; Criscenti, De Maria, Vozzi, & Moroni, 2017).

La manufactura aditiva ha evolucionado recientemente a partir de la estratificación de materiales para la incorporación de células durante el proceso (Dalgarno, 2018). Este enfoque de fabricación es conocido como bioimpresión. Tiene muchas ventajas para la regeneración de tejidos. Independientemente de los diferentes enfoques de impresión, la bioimpresión implica tres pasos principales:

- I. Todos los diseños se preparan con precisión mediante software de modelado 3D, que construye modelos de imágenes espaciales. Las imágenes son procesadas por un software de segmentación para hacer imágenes bidimensionales (utilizadas en el siguiente paso).
- II. Incluye imprimir el modelo capa por capa usando diferentes materiales o Bioinks¹⁵.
- III. Finalmente, la sinterización y el acabado final u otros procedimientos posteriores a la impresión. Este paso es altamente dependiente del material.
 - a. Las estructuras biológicas impresas requieren un paso posterior para evaluar la estabilidad del diseño y la disponibilidad de suficientes nutrientes.
 - b. Las estructuras cerámicas o poliméricas pueden requerir sinterización o un procesamiento posterior, así como la inspección para validar la conformidad geométrica al diseño tolerancias.

La ventaja más importante de esta tecnología es la capacidad del enfoque para producir estructuras personalizadas, que constituyen la prótesis completa o el andamio.

La fabricación de implantes modulares con estructuras poliméricas se centra especialmente en femoral, muñeca y otros implantes de articulaciones pequeñas. Los métodos tradicionales de fundición y mecanización de moldes son ya rentables a escala industrial, pero no pueden proporcionar la personalización adaptada a las necesidades individuales del paciente (Rodríguez et al., 2018; Zhang et al., 2013b); como resultado, los pacientes pueden enfrentar complicaciones como la falla del implante o baja biocompatibilidad. Se prevé que la próxima generación de módulos en este tipo de implantes se basará en datos precisos de imágenes del paciente, en los que cada parte se puede personalizar antes de la fabricación, también se prevé que haya avances en nuevas morfologías de la superficie, características que pueden

mejorar la fijación celular y la infiltración de tejido (Fonseca-Santos & Chorilli, 2017; Zhang et al., 2013b).

Cuadro 16. Órganos creados por bioimpresión

Órgano	Año	Objetivo	Fuente regenerativa	Resultados
Corazón	2008	Obtención de corazones completos de rata	Matriz de corazón de rata descelularizada / recelularizada con células troncales cardíacas y endoteliales	Funcionamiento como bomba cardíaca a los 8 días
	2013	Obtención de un corazón híbrido animal-humano	Matriz de corazón animal descelularizada / recelularizada con células troncales pluripotentes inducidas (iPS) humanas	Funcionamiento como bomba cardíaca a los 20 días
Intestino	2010	Producción de estructuras tridimensionales de tejido intestinal humano	Células troncales cultivadas con diferentes factores / células iPS derivadas de las células de piel de un sujeto adulto	Producción de intestino artificial con funcionalidad similar al intestino normal
	2013	Producción de estructuras tridimensionales de tejido nervioso humano	Células iPS de un paciente que padecía microcefalia	Producción de "organoides cerebrales"
Cerebro	2014	Producción de una estructura cerebral tridimensional	Neuronas corticales de rata sembradas en una matriz de fibras de seda	Producción de tejido cerebral parecido a una estructura cerebral funcional
Pulmón	2010	Producción de una estructura tridimensional pulmonar	Matriz descelularizada de pulmones de rata recelularizada con células neonatales de tipo epitelial y con células endoteliales	Tejido pulmonar capaz de intercambio gaseoso
	2010	Obtención de tejido óseo humano	Estructura ósea trabecular descelularizada / recelularizada células troncales mesenquimales humanas	Obtención de capas laminares de tejido óseo
Hueso	2013	Obtención de estructuras óseas	Matriz ósea descelularizada / recelularizada con células iPS del propio paciente	Producción de estructuras óseas específicas del paciente del que se han obtenido las células iPS
Oreja	2013	Producción de orejas bioartificiales	Molde de titanio relleno con células cartilaginosas de oreja	La estructura creada adquiere la morfología propia de la oreja adulta

Ovario	2010	Obtención de tejido ovárico humano	Estructura tridimensional de gel de agarosa / celularizada con células de la teca obtenidas de donantes / añadiendo ovocitos inmaduros recubiertos de células de la granulosa	El tejido ovárico generado es capaz de producir ovocitos funcionales
Cornea	2013	Obtención de córneas porcinas	Matriz descelularizada de cerdos / recelularizada con células amnióticas y epiteliales	Se obtiene material corneal apto para reparar lesiones severas de la córnea

Fuente: (Lucea et al., 2015).

Generación de órganos completos

Un área de alto interés biomédico es la del trasplante de órganos, puesto que cada vez son más los pacientes que sufren un proceso degenerativo de un órgano concreto que obliga a sustituirlo. El principal problema que se plantea en este campo terapéutico es la escasez de órganos, sin embargo, la utilización de órganos creados artificialmente es actualmente una realidad. Las técnicas más utilizadas para realizarlo son la descelularización de órganos donantes, sobre las cuales se reproducen nuevas células mejoradas (Lucea et al., 2015; Zhang et al., 2013b). Estos órganos se pueden producir combinando células troncales de distintos tipos con matrices extracelulares biocompatibles y biodegradables, consiguiéndose así estructuras biológicas que pueden ser creadas ex vivo y que pueden implantarse, y mantenerse en adecuadas condiciones de funcionamiento. La posibilidad de producir estos órganos utilizando células troncales del propio paciente que va a recibir el trasplante, evitaría los problemas de rechazo inmunológico que frecuentemente se da en el trasplante de órganos (Henrique et al., 2017; Jos et al., 2016; Pereira et al., 2018).

Los intentos de producir bioartificialmente tejido cardíaco han sido numerosos, pero solamente se han logrado producir pequeñas estructuras, que trasplantadas a animales con disfunción cardíaca consiguen mejorarla. Sin embargo, parece ineludible conseguir la producción de órganos completos. La problemática principal se encuentra en lograr escalar la dimensión de estos tejidos que ya se están creando sin la necesidad de un órgano donante.

También implica un reto el saber integrar sistemas de vascularización a los órganos artificiales complejos (capaces de imitar la matriz celular) y asegurar la biocompatibilidad en todo momento (Aljohani et al., 2018; Pereira et al., 2018). Otro ejemplo son algunas investigaciones sobre la generación de nuevos vasos sanguíneos en torno a la matriz o en su interior, buscando así favorecer el ambiente apropiado y mejorar el desempeño regenerativo del tejido (Aljohani et al., 2018; Ramírez, 2009).

Producción de corazón bioartificial. Las primeras aproximaciones fueron las realizadas por el equipo de Doris Taylor, en 2008. La técnica que utilizaron consistió en la descelularización de corazones de cadáver de rata por perfusión con distintos tipos de detergentes. En esas primeras experiencias, utilizaron 40 corazones de cadáveres de rata y probaron tres tipos de detergentes, eligiendo finalmente el dodecil sulfato sódico (SDS). Tras la perfusión del corazón animal con el detergente durante 12 horas consiguieron una matriz descelularizada del mismo, que mantenía la estructura geométrica del corazón de rata, y sobre todo su estructura vascular y válvulas celulares funcionantes (Bartolomé et al., 2007; Hospodiuk et al., 2017; Lucea et al., 2015).

Posteriormente, la matriz descelularizada fue recelularizada con células troncales cardíacas y endoteliales, introduciéndola después en un biorreactor que garantizaba la perfusión coronaria en un medio de cultivo oxigenado, consiguiéndose así una estructura cardíaca completa, la cual a los 4 días empezó a contraerse y a los 8 ya podía funcionar como bomba cardíaca.

Interconectividad en el área de la salud

La aplicación de las TIC's enfocadas a la obtención de información y comunicación más eficiente en las áreas de salud, atención sanitaria y sanidad electrónica es conocida como salud digital o su término en inglés eHealth. Otra denominación, también muy aceptada, es la de telemedicina, que se refiere más al uso de las telecomunicaciones (Marcheschi, 2017; McConnell, 2002).

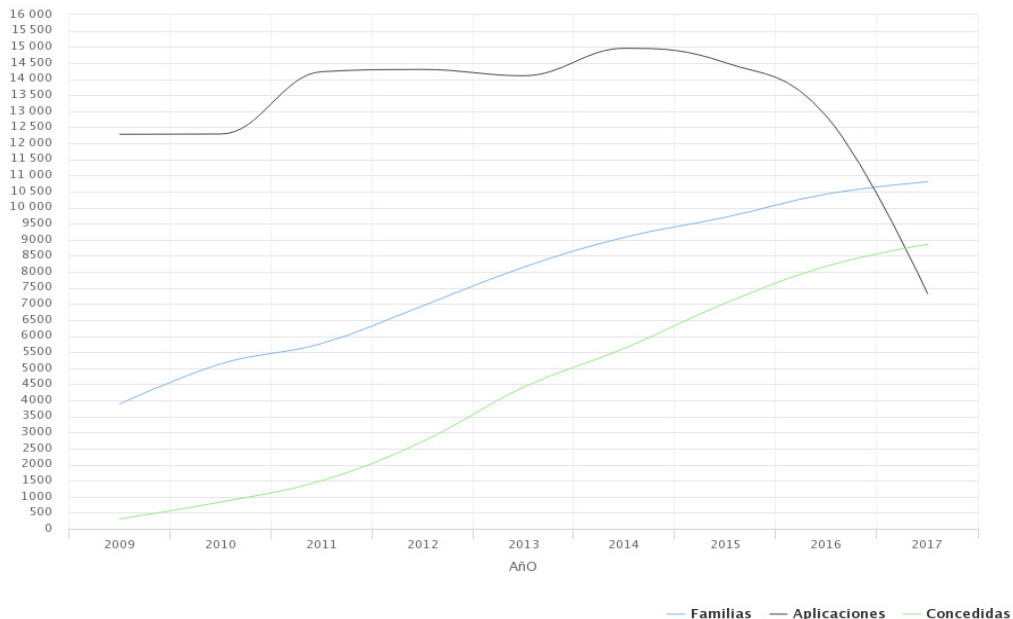
La aplicación de las tecnologías de la información y comunicación se da en prácticamente todos los niveles del sector salud: gestión, prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Utiliza herramientas digitales, diversos productos, servicios y tecnologías, tales como los wearables, aplicaciones móviles, videojuegos orientados a la salud, sistemas de información, sistemas médicos industriales, entre otros (McConnell, 2002; OECD, 2016; Rivilas, Huertas Quintero, Montaña Caicedo, & Ospina Martínez, 2014).

En 2012 la Organización Panamericana de la Salud, oficina regional de la Organización Mundial de la Salud, adoptó la Estrategia y Plan de Acción sobre eHealth 2012–2017 con el propósito de contribuir al desarrollo sostenible y eficiente de los sistemas de salud de los estados miembros. Así, mediante estrategias que abarcan no solamente el uso de las TIC's, sino también la alfabetización digital y el acceso a la información basada en resultados científicos comprobados y validados, se pretende mejorar la calidad y la efectividad de los servicios de salud en América Latina (Svensson, 2002; Uruña et al., 2016).

Los resultados en patentes revelan que, en los últimos diez años se encontraron 31,834 familias de patentes relacionadas al término monitoreo a pacientes, distribuidas en 81 países.

De las cuales solo fueron concedidas 15,981 familias. A partir del año 2009 la tendencia en patentes otorgadas y solicitadas ha sido creciente. En la siguiente gráfica se muestra el número de familias, solicitudes y concesiones registradas en los últimos años.

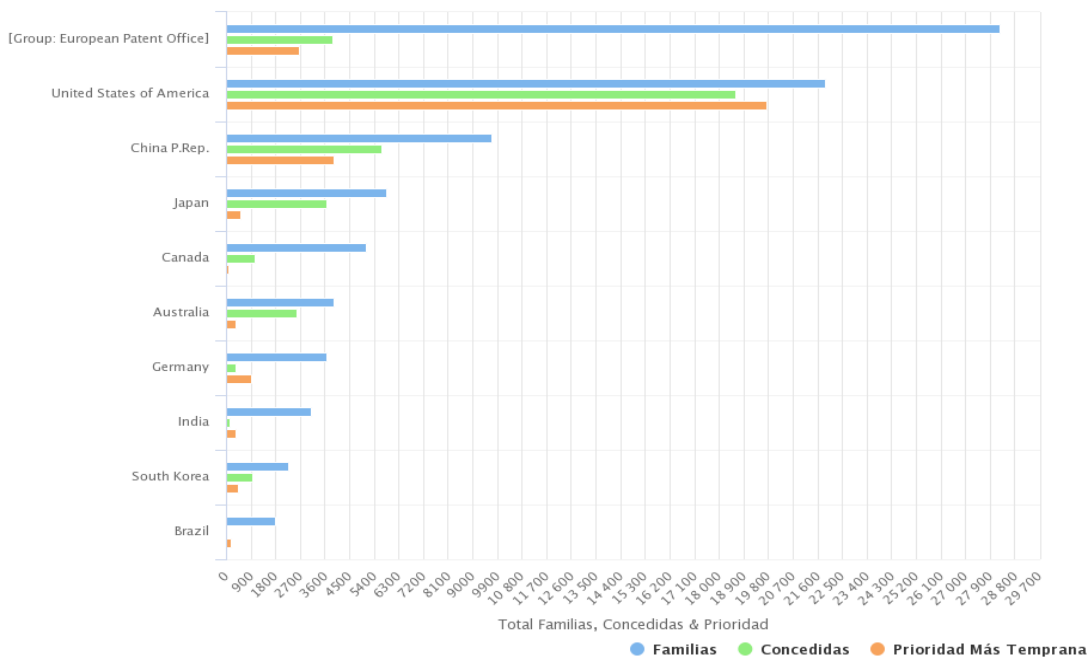
Gráfica 18. Número de invenciones relacionadas con eHealth (totales, con patentes solicitadas y patentes concedidas) 2008 a 2018



Fuente: Elaboración propia utilizando el sistema PatBase©.

Los países con mayor actividad en cuanto a patentes relacionadas con eHealth son: Europa, Estados Unidos, República de China, Japón, Canadá y Australia. Estados Unidos es por mucho el país donde se originan las tecnologías, además su relación entre las solicitudes y otorgadas es alta.

Gráfica 19. Países con mayor número de patentes en el área de eHealth

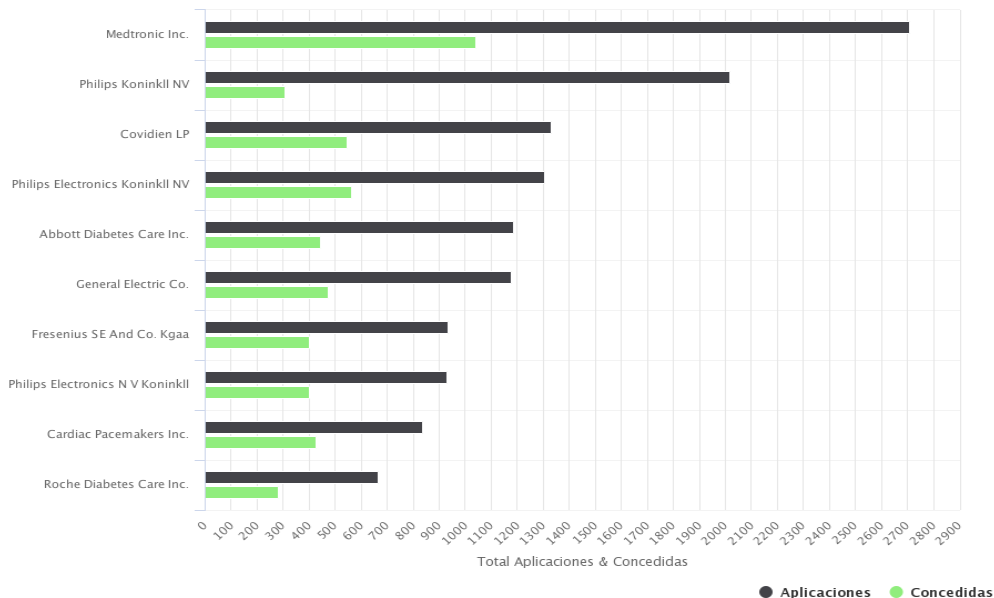


Fuente: elaboración propia utilizando el sistema PatBase©.

En la siguiente gráfica se presentan las empresas con mayor número de invenciones patentadas, entre ellas destacan: Medtronic Inc.; Philips Koninkll NV; Covidien LP; Philips Electronics Koninhll NV; Abbott Diabetes Care Inc.; General Electric Co y Fresenius SE and Co Kga.

Es importante señalar que Philips Electronic, tiene concedidas aproximadamente el 30% de las solicitudes que ha realizado, mientras que el resto de las empresas alcanzan la mitad de las patentes solicitadas como patentes concedidas.

Gráfica 20. Instituciones con mayor número de patentes en eHealth

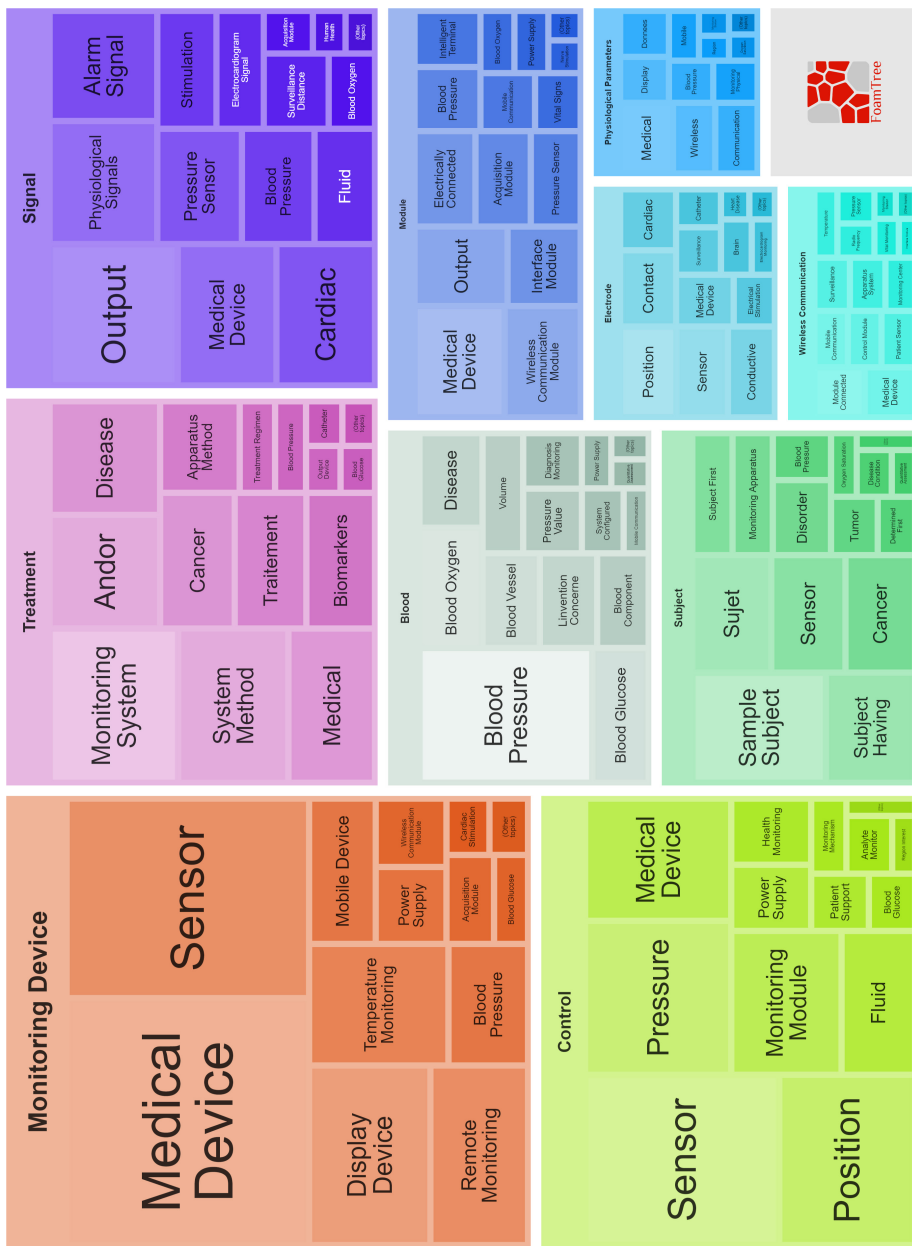


Fuente: elaboración propia utilizando el sistema PatBase©.

A partir de los conceptos clave identificados alrededor de técnicas de interconectividad, procesamiento de datos y almacenamiento de datos en monitoreo de pacientes, es posible determinar las siguientes líneas de investigación relacionadas:

- Monitoreo de equipos: dispositivos médicos, sensores, dispositivos de imágenes, acceso remoto, sensores de temperatura, dispositivos móviles y comunicación entre módulos.
- Control de dispositivos: sensores, presión, monitoreo de módulos, fluidos, presión y glóbulos en sangre.
- Tratamiento: sistemas de monitoreo, cáncer, enfermedades, biomarcadores, métodos y aparatos de medición.
- Mediciones en sangre: presión sanguínea, glucosa en sangre, oxígeno, volumen y componentes.

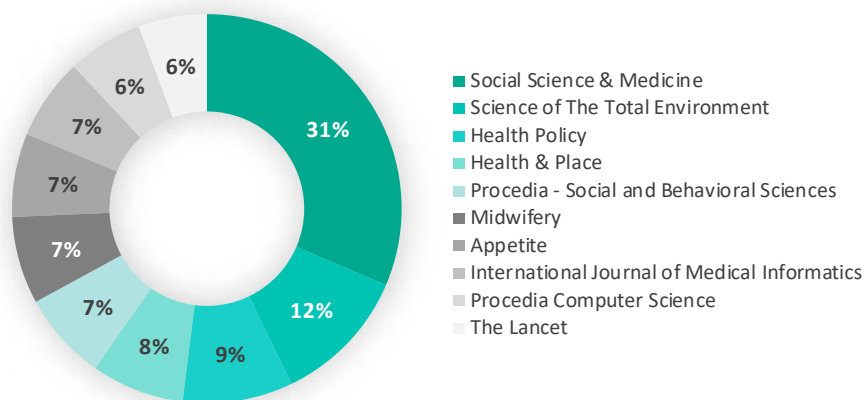
Figura 32. Principales temas de investigación y aplicaciones en eHealth



Fuente: elaboración propia utilizando el sistema PatBase©.

Respecto a las publicaciones arbitradas se identifica un total de 16,302 registros, los cuales se distribuyen principalmente en las siguientes revistas:

Gráfica 21. Revistas de mayor relevancia en sistemas de interconectividad para el área de salud



Fuente: elaboración propia.

Expertos en investigación de sistemas de salud, con el apoyo de una abundante literatura científica, sostienen que sólo con el desarrollo de herramientas de eHealth y el uso de las TIC's en la asistencia sanitaria, es posible enfrentar el aumento de los costos sanitarios, la creciente epidemia de enfermedades crónicas y el envejecimiento poblacional que se avecina. Algunos países europeos y asiáticos muestran claramente esta tendencia (Rivillas et al., 2014; Svensson, 2002; Urueña et al., 2016). En particular, Holanda, Noruega, Polonia, Suecia y, últimamente, Estonia y Moldavia, junto a otros 18 países han adoptado ampliamente estas aplicaciones a partir del primer Plan de Acción en eHealth en Europa (Deloitte, 2017a; Urueña et al., 2016). Las principales complicaciones en la implementación de TIC's al sector salud se encuentran:

- Brecha digital entre instituciones (principalmente pequeñas y grandes).
- Desconocimiento de soluciones tecnológicas específicas para el sector.
- Dificultades entre la oferta local de TIC's y la demanda.
- Falta de capacitación en el personal y los empresarios.

Entre sus muchas aplicaciones exitosas se pueden mencionar, el acceso a las técnicas de diagnóstico en lugares apartados, el tratamiento de pacientes, el desarrollo de actividades de investigación, educación y formación de personal sanitario, e incluso, el seguimiento de enfermedades y la vigilancia de la salud pública (Deloitte Consulting Group, 2016). Algunas instituciones como la Comisión Europea han propuesto que herramientas como eHealth

tienen una aplicación directa en los sistemas de información hospitalarios, los registros electrónicos de salud, la administración de recursos (para lo que se ha acuñado en inglés el término *e-procurement*), el diagnóstico, el procesamiento de imágenes, el tratamiento (llamada telemedicina) y los servicios de educación e investigación mediante sistemas de redes (Aitken, 2016; Marcheschi, 2017).

Sin embargo, la implementación del eHealth requiere una sistematizada y automatizada recolección, procesamiento y análisis de la información, sin descuidar factores como la ciberseguridad (Marcheschi, 2017). En este sentido, a continuación se presentan las líneas de investigación de mayor interés y las aplicaciones en las que impacta.

Figura 33. Principales líneas de investigación y aplicaciones de eHealth



Fuente: elaboración propia

Recolección y análisis de información

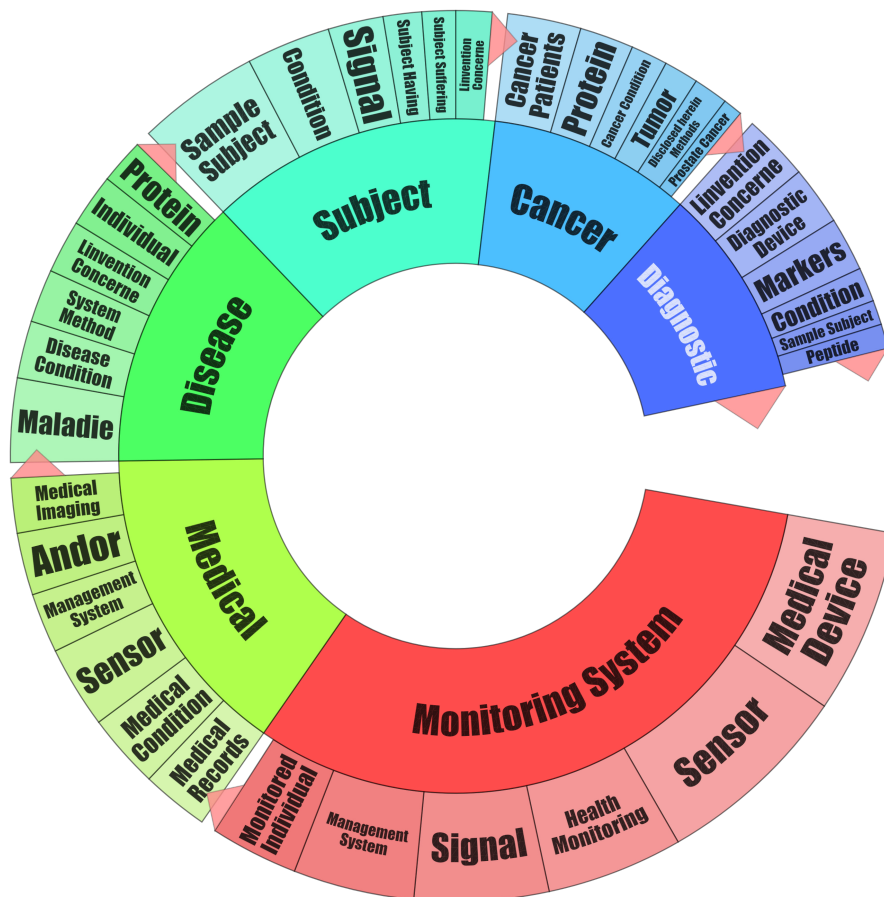
El hecho de que cualquier dispositivo por pequeño que sea tenga la posibilidad de estar conectado a Internet, posibilita los progresos en prácticamente todos los sectores relacionados con las tecnologías de la información y comunicación, y la salud es uno de los más prometedores, un ejemplo, es la posición que ha adquirido España como uno de los países más adelantados en cuanto a la gestión de datos y acuerdos entre entidades públicas y privadas del sector salud (Urueña et al., 2016).

Los resultados de patentes encontradas (1,021) para la recolección y análisis de datos, incluyen sistemas de comunicación (sistemas de comunicación inalámbricos, sistemas móviles, sensores, módulos, manejo de la salud y programas computacionales); los sistemas computacionales incluyen, componentes en la nube, comunicación entre redes, redes de

servicio, bases de datos y métodos de procesamiento computacionales. Por otro lado, un área importante es el sistema de manejo (manejo en la salud, sistemas de control, módulos y acceso); Big data (sistemas de monitoreo, manejo de la salud, servidores remotos, dispositivos inalámbricos y análisis de resultados); monitoreo en salud (salud humana, condiciones de salud, sensores, salud pública, plataformas remotas y dispositivos de transmisión).

Finalmente, dispositivos electrónicos, lo cual incluye dispositivos inteligentes e interfaces de usuario.

Figura 34. Temas de mayor relevancia en materiales aplicados a eHealth



Fuente: elaboración propia utilizando el sistema PatBase©.

Algunos ejemplos de patentes relacionadas son:

- Sistema remoto de monitoreo y mantenimiento de la salud. Número de patente: US-6168563-B1. Solicitante: Health Hero Network, Inc.
- Sistema de mantenimiento de registros médicos seguro. Número de patente: US-7092891-B2. Solicitante: Lifestream Technologies Inc.
- Sistema de mantenimiento de la salud. Número de patente: US-6506142-B2. Solicitante: Combi Corp.
- Sistema para el mantenimiento y la gestión de la salud. Número de patente: US-6735551-B2. Solicitantes: Fridolin Voegeli, Fredrick J. Mindermann.
- Sistema de mantenimiento de la salud para niños. Número de patente: US-2005287502-A1. Solicitantes: Southard Barbara H, Southard Douglas R.
- Método y sistema para la entrega de servicios de salud. Número de patente: US-7925519-B2. Solicitante: Medencentive, Llc.

Gestión de datos

Las principales tendencias en la integración de técnicas de gestión de datos se han centrado en el área de manejo de flujos de trabajo (procesos automatizados), sistemas computacionales, mejoras en la interfaz con el usuario final, procesos estandarizados (estructuras fijas), ingeniería en los flujos de trabajo y en el procesamiento de bases de datos para la proyección de imágenes, indicadores e índices complejos. Esto es consecuencia de un interés generalizado en construir las bases de datos que generen información precisa para continuar con otras estructuras de software (Marcheschi, 2017; Urueña et al., 2016). En cuanto a tendencias del sector de procesos, metodologías de inteligencia artificial y automatización en la limpieza de bases de datos, las principales tecnologías relacionadas (aplicaciones) son:

- Manejo de flujos de procesos: lo cual incluye el manejo desde el servidor, la especificación de tareas, motores de flujo de procesos, proveedores de servicios, definición de flujos de proceso y la administración y manejo de módulos.
- Sistemas de computación: incluye el manejo de flujos de procesos, productos de programas computacionales, redes de datos (redes computacionales) y motores de flujos de proceso.
- Interfase del usuario final: mejoras en la versión gráfica de interfaz, manejo de flujos de procesos, mejora en servicios y aplicaciones en programas específicos.
- Procesos estructurados: aplicaciones estandarizadas, reglas y algoritmos específicos, motores de flujos de procesos, tareas y definición de procesos.
- Motores de flujos de proceso: Servicios, tareas, control, programas y aplicaciones.
- Bases de datos aplicadas a imágenes: manejo y sistematización de sistemas, áreas médicas, dispositivos, imágenes digitales y procesamiento de imágenes.

Ciberseguridad

La ciberseguridad es la disciplina que se ocupa de proteger la información, los dispositivos y las redes de acceso no autorizados y de pérdidas de información. La ciberseguridad implica dotarse de sistemas robustos capaces de actuar antes, durante y después. El reto está no solo en prevenir, está también en aumentar la confianza de los clientes y del mercado, minimizando cualquier riesgo que dañe la reputación del negocio.

La transformación digital del sistema sanitario también ha provocado el crecimiento de ciberataques. Resulta muy difícil determinar cuántas instituciones de salud ya han experimentado problemas con la seguridad de TIC's. Los eventos rara vez se hacen públicos porque las reputaciones están en juego. No obstante, se ha reportado que el 64% de los hospitales en Alemania habían sido en algún momento víctimas de ciberataques (Marcheschi, 2017). La amenaza en TICs del sector salud no es diferente a la existente en otros sectores. El sector de la salud es especialmente desafiante porque es muy diverso y complejo (Marcheschi, 2017). Dependiendo del sector, una variedad de diferentes especialistas crea productos de software que se adaptan a las necesidades específicas tanto en infraestructura de telecomunicaciones como en sistemas de seguridad. La amenaza depende en gran medida del tamaño de la infraestructura de interconectividad que se tenga, la cual actualmente es baja.

La seguridad de las aplicaciones de acceso directo por parte de los pacientes se está quedando atrás. Hasta ahora, eso es algo que los diseñadores de hospitales y sistemas médicos han puesto muy poco énfasis, o no lo han hecho en absoluto. Con el fin de crear conciencia entre los responsables de la industria de la salud, es importante la participación de todos los actores involucrados. Cada hospital depende del procesamiento de la información para sus actividades principales y de la capacidad de proteger la información generada. Actualmente, el enfoque se centró en los conceptos de seguridad multicapa, donde la clave es administrar la seguridad en general, así como integrar sistemas médicos y jugadores externos, practicantes y residentes (Janssen et al., 2017; McConnell, 2002; Urueña et al., 2016).

Los temas principales serán la protección contra los ataques a la red, la protección de los sistemas médicos y la vinculación con los socios externos de comunicación. El número cada vez mayor de redes de atención médica para pacientes internados, así como aquellos que conectan a pacientes hospitalizados y ambulatorios, presentan oportunidades y riesgos. Por otro lado, resguardar los datos ingresados a partir de la digitalización y la estandarización de los procesos más eficientes dentro del sistema hospitalario (Svensson, 2002).

Interoperabilidad de los sistemas de salud

Existe una creciente necesidad de recursos tanto estructurales como materiales y humanos para una eficiencia y disminución de costos en procesos de cualquier industria. Se hace necesaria la incorporación de tecnología a la medicina y asistencia, acuñando nuevos términos como telemedicina y teleasistencia, tanto para los diagnósticos a distancia (telehealth: telecardiología, teleoftalmología, teledermatología) como para el monitoreo remoto de pacientes, que actualmente están siendo atendidos y monitoreados tanto en unidades de urgencias de los hospitales como en centros de salud (Svensson, 2002). Algunas de las ventajas inmediatas:

- Personalización del sistema sanitario.
- Pronóstico y seguimiento de enfermedades en tiempo real sin que el paciente o usuario tenga que desplazarse.
- Participación del ciudadano en temas de salud.
- Seguridad del paciente en todas las etapas del proceso sanitario.
- Integración de los sistemas sanitarios de distintos países, intercambio de información.

De las 4,581 patentes encontradas relacionadas a telemedicina, las principales áreas de investigación son: video (audio-video, videos en conferencias, comunicación entre dispositivos, tratamiento de información); servicios de telemedicina (médico remoto, hospital, internet, terminales de comunicación, consultoría, servicios a través de plataformas); terminal (de audio y video, fuentes de energía y dispositivos inalámbricos); monitoreo (control, monitoreo médico, parámetros, equipos de medición y módulos de comunicación). Por otra parte, tratamientos médicos que se integran de: tratamientos de diagnóstico, salud, equipo médico, redes de comunicación y terminales de comunicación.

Figura 35. Temas de mayor relevancia en materiales aplicados a telemedicina



Fuente: elaboración propia utilizando el sistema PatBase©.

Las patentes encontradas y relacionadas a telemedicina se enlistan a continuación:

- Dispositivo médico implantable con carga ficticia para pruebas previas al implante en paquete estéril y que facilita la conexión del cable eléctrico. Número de patente: US-5237991-A. Solicitante: Cyberonics, Inc.
- Sistema de seguridad para dispositivos médicos implantables. Número de patente: US-6880085-B1. Solicitante: Cardiac Pacemakers, Inc.
- Amplificador de paso de banda programable para uso con dispositivo médico implantable. Número de patente: US-5024221-A. Solicitante: Siemens-Pacesetter, Inc.
- Sistema de gestión centralizada para dispositivos médicos programables. Número de patente: US-7383088-B2. Solicitante: Cardiac Pacemakers, Inc.

- Método y aparato para controlar un dispositivo médico implantado de manera dependiente del tiempo. Número de patente: US-5836989-A. Solicitante: Medtronic, Inc.
- Requisitos condicionales para la programación remota de dispositivos médicos. Número de patente: US-7565197-B2. Solicitante: Medtronic, Inc.
- Pulsos de forma de onda programables para un dispositivo médico implantable. Número de patente: US-7483748-B2. Solicitante: Medtronic, Inc.
- Notificación a los pacientes de la sesión de telemetría de dispositivos médicos. Número de patente: US-2005113885-A1. Solicitantes: Haubrich Gregory J., Linden Gregory J., Willenbring James E., Jennings David S., Dennis Charles L.
- Aparato para monitorear y / o controlar un dispositivo médico. Número de patente: US-5807336-A. Solicitante: Sabratek Corporation.
- Dispositivo médico implantable y control de agotamiento de la fuente de energía. Número de patente: US-4390020-A. Solicitante: Medtronic, Inc.
- Programación remota de dispositivos médicos implantables. Número de patente: US-2007078497-A1. Solicitante: Vandanacker John P.

Actualmente existen algunos casos de éxito en cuanto a la implementación de TIC's en el sector salud. Por ejemplo, España en 2015 y con el objetivo de modernizar el sistema sanitario español, algunas instituciones como la Federación Española de Empresas de Tecnología Sanitaria (FENIN), la Asociación de Empresas de Electrónica, Tecnologías de la Información y Contenidos Digitales (AMETIC) y la Sociedad Española de Informática de la Salud (SEIS) firman un acuerdo de colaboración con las administraciones sanitarias para promover la industria TIC's y su implementación en el sector salud (Janssen et al., 2017; Rivillas et al., 2014), lo cual incluye las siguientes líneas de trabajo:

- Crear un modelo de sistema de salud digital centrado en el paciente.
- Definir estrategias que impulsen la entrada de la salud digital.
- Promover modelos de gobernanza que garanticen la calidad y eficiencia de los recursos tecnológicos dedicados a salud.
- Analizar el marco jurídico para que se facilite la adopción en España de la salud digital, protegiendo siempre los derechos de los pacientes.
- Impulsar el uso de las TIC's en los temas relacionados con la salud.
- Realizar difusión de las mejores prácticas nacionales e internacionales en este ámbito.

Por otro lado, en agosto del 2015 se crea la AIES, Asociación de Investigadores en eHealth. Integrada por profesionales multidisciplinares. En la práctica, la asociación se ocupa de la realización de estudios y publicaciones, labores de consultoría en temas relacionados con las tecnologías sanitarias, aplicaciones y dispositivos, organización de eventos y capacitaciones a profesionales de la salud. A nivel internacional, encontramos que las mayores empresas tecnológicas están haciendo una apuesta muy fuerte por los temas relacionados con eHealth (Janssen et al., 2017).

Internet de las cosas

El internet de las cosas en el sector salud es la tecnología que compromete que cada dispositivo médico utilizado en la atención de pacientes puede estar equipado con un sensor, conectado a una red segura y compartir datos libremente con cualquier persona que necesite acceso. Esto significa que los médicos pueden recuperar los resultados de rayos X en su dispositivo móvil y actualizar los registros médicos automáticamente. También que los monitores puedan enviar información inmediata con respecto a la frecuencia cardíaca o al nivel de respiración y que los pacientes pueden encontrar una silla de ruedas disponible a través de una aplicación en su teléfono móvil. Para cualquier persona que trabaje en o que visite un hospital, el potencial del internet de las cosas es enorme.

Los principales retos para la implementación de estos se encuentran en la capacitación del personal del hospital para la correcta recolección de datos. Sin embargo, es una tecnología que debe implementarse con mucha precaución, puesto que los datos muestran que el 89% de las organizaciones de salud que utilizan dispositivos de internet de las cosas, han afirmado que habían sufrido un ataque en su seguridad. Este problema se produce cuando los dispositivos antiguos y nuevos se reúnen en redes aisladas, sin protocolos comunes o controles de seguridad. Es necesario una reorganización de equipos médicos, con una ubicación única para todos los dispositivos de la red, donde todos hablan el mismo idioma. Esto a través de la monitorización de la red, donde el personal pueda ver toda la información que comparten estos dispositivos, monitorizar las amenazas y realizar un cambio de política inmediato si se detecta algún riesgo (Janssen et al., 2017).

El internet de las cosas no es una idea futurista, está teniendo ya un gran impacto en el mundo. En España, el 69% de las organizaciones ya han adoptado una estrategia de internet de las cosas; esta cifra se espera que aumente hasta el 96% en 2019. Los hospitales son una parte enorme de esta tendencia, alrededor de seis de cada diez afirmaron que ya están utilizando internet de las cosas de alguna manera. Por ejemplo, conectando dispositivos como monitores de pacientes, máquinas de rayos X y sistemas de calefacción a la misma red, el personal puede actualizar el equipo hospitalario mucho más rápido y mantenerse más cerca de sus pacientes. Esto ya ha creado un valor significativo para la industria: entre las compañías de salud que utilizan internet de las cosas, el 73% afirma que ha creado un ahorro de costos, y el 80% dijo que ha aumentado la innovación en los servicios de atención hacia el paciente.

En México, la historia de la telemedicina se acompaña del desarrollo y difusión de las TIC's. Por definición, la telemedicina es un conjunto de procesos y actividades para atender aspectos relacionados con la salud, vincula a los profesionales de la medicina y usuarios de los servicios de salud que se encuentran separados geográficamente a través del uso de TIC's y equipo médico para la transferencia de datos, información y conocimiento (en forma de sonido, imagen, texto). Por otro lado, la telemedicina puede ser caracterizada como una in-

novación tecnológica orientada al desarrollo inclusivo, pues amplía la cobertura de los servicios de salud y los acerca, particularmente los de alta especialidad, a la población carente de recursos y ubicada geográficamente distante de los servicios médicos.

En México, la telemedicina se ha utilizado sistemáticamente desde la década de 1970, la Coordinación General del Plan Nacional de Zonas Deprimidas y Grupos Marginados, quien otorgó apoyo médico a consultorios rurales por radioenlaces. En 1986 el Hospital Infantil de México inició el sistema de tele-enseñanza médica para fortalecer los procesos de enseñanza médica a distancia (Bonilla-Chacín & Aguilera, 2013; ProMéxico, 2018).

En 1995 el ISSSTE desarrolló un proyecto piloto para enlazar el Centro Médico Nacional 20 de noviembre de la Ciudad de México, con el Hospital Regional Belisario Domínguez de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, a través del satélite Solidaridad II. Las actividades fueron videoconferencias y envío de datos e imágenes de rayos X. Posteriormente, se inserta en el marco del programa e-salud 2001-2006. En 2005 se crea la red nacional de telemedicina con el objetivo de establecer patrones de coordinación de las acciones de atención médica para lograr un sistema de salud de mayor eficiencia, eficacia y transparencia; participan organizaciones de salud, universidades, organizaciones de "normalización" y gobiernos estatales. Sin embargo, estos esfuerzos se encuentran aislados, lo cual complica su efectividad e incidencia en el sistema de salud mexicano (Conacyt, 2015; Modet, 2014; Pwc, 2013).

Telemedicina

La prestación de servicios médicos a distancia, es una de las tendencias más importantes en la medicina actual y supone un gran avance ya no solamente en el diagnóstico sino en el tratamiento de enfermedades e incluso, en las intervenciones médicas a distancia. Las tecnologías de la comunicación cobran relevancia para la telemedicina con el creciente uso de tecnologías inalámbricas (telefonía celular, teléfonos inteligentes, dispositivos implantables de radiocomunicación y posicionadores geográficos GPS), la fibra óptica, los satélites y las líneas terrestres. Otros desarrollos que comienzan a tener importancia para la telemedicina están en la mecatrónica, la nanotecnología, la biotecnología y los sistemas expertos generadores de decisiones como la inteligencia artificial y las redes neurales (Abedi et al., 2019; McConnell, 2002).

Uno de los factores que fortalecen el desarrollo de la telemedicina, es la alta tasa de enfermedades no transmisibles en países de bajos ingresos y cuyo costo asistencial global llegará a los 47 trillones de dólares en el 2030, según el Foro Económico Mundial. En el control de enfermedades crónicas o degenerativas, la telemedicina domiciliaria y la historia clínica electrónica (HCE) compatible e interoperable, juegan un papel importante (Rivillas et al., 2014). La salud por vía digital, a pesar de lo fácil y efectiva que parezca, tiene algunas limitantes. Por ejemplo, la captura digital segmentada, la ausencia de un ecosistema digital

estandarizado, los portales pasivos o desactualizados en salud y la información médica inexacta, fragmentada o falsa que se pueda transmitir por los medios digitales (Marcheschi, 2017; Svensson, 2002).

Otra limitación importante, es afrontar en primera instancia los retos a nivel del Estado (principalmente articulación entre instituciones del sector público y privado) que deben superarse para que la telemedicina tenga una mayor aplicación en los centros sanitarios. Muchos países son dependientes de la tecnología y carecen de políticas claras en ciencia y tecnología en salud. El desarrollo de la regulación de dispositivos médicos es todavía incipiente, son pocos los programas académicos que incorporan nuevas tecnologías y aún hay un alto porcentaje de equipos viejos o no usados en los centros de salud (McDonnell, 2002; Rivillas et al., 2014). El establecimiento de un sistema de información en salud solo será posible con un registro universal y unificado similar a la cédula, como lo es el Registro Clínico Electrónico, el cual define como “el corazón de los sistemas de información clínica”. El paradigma en la atención hospitalaria ha cambiado al pasar de basarse en los servicios, para estar centrada en los pacientes. Es así como se desarrollan las tecnologías de punto de cuidado, los dispositivos de monitoreo personal, el concepto de autocuidado de la salud, el monitoreo domiciliario y la telemedicina.

El reto actual para los hospitales y clínicas frente a la gestión tecnológica en general, comienza por transformar la simple gestión de equipos mediante el manejo de inventarios, mantenimiento y reparaciones, en una verdadera gestión tecnológica basada en una planificación estratégica que contemple la gestión de bienes y proveedores con énfasis en calidad, integralidad y seguridad; y un soporte técnico bajo el modelo de Help Desk que también preste servicios en capacitación, instalación, integración y actualización de equipos y programas.

El modelo de telemedicina en México se basa principalmente en la tele-consulta y teleeducación. La primera implica un sistema para intercomunicar al personal de los tres niveles de atención y otorgar servicios de salud a población ubicada geográficamente lejos de los hospitales de especialidad. La segunda implica mejorar las capacidades del personal médico mediante la capacitación y aprendizaje interactivo y flexible de manera continua a distancia, así como mejorar los procesos de gestión y administración de los servicios de salud (Pwc, 2013).

Actualmente, en todo el país se cuenta con 335 unidades médicas con telemedicina. El promedio de avance de los proyectos de tele-salud en estas entidades es del 69.9%, con un mínimo de 30% y un máximo del 85%. De estos proyectos, por tipo de conectividad, el 32% utiliza enlace dedicado, 24% ADSL, 17% microondas, 15% satelital y 12% otros. Entre las especialidades atendidas están psiquiatría, medicina interna, dermatología, cirugía, pediatría y ginecología (Dantés et al., 2011).

Análisis de Resultados

La innovación siempre ha sido la columna vertebral y la fortaleza subyacente del sector salud-industria farmacéutica. Durante décadas, la industria ha entregado múltiples medicamentos para salvar vidas que contribuyen a nuevas opciones de tratamiento para varias necesidades médicas, en particular los trastornos agudos, ahora son tratables o pueden ser manejados de manera efectiva (Khanna, 2012b). No obstante, desde el 2010 a la fecha se ha observado una desaceleración en el descubrimiento y aceptación de nuevos principios activos, esto a pesar de las grandes inversiones realizadas y es que, el tamaño de la empresa o el presupuesto de I+D no garantiza un éxito proporcionado.

Durante décadas, ha habido más de 4,300 actores en el sector farmacéutico, pero solo un pequeño subconjunto (alrededor de 261) parece haber probado el éxito con al menos un principio activo aprobado. Actualmente, menos del 12% de estas empresas existe mientras que el resto ha desaparecido de la escena o se ha fusionado con otras organizaciones (Khanna, 2012b).

Esto adicionado con el hecho de que la industria de manera general ha tenido un cambio radical adoptando un enfoque de producción centrada en el cliente, ha contribuido al rezago de esta industria y son los nuevos participantes quienes están transformando el cuidado de la salud para centrarse en el paciente, generando así un vasto océano de desarrollos tecnológicos que respondan a esta necesidad. A partir de la investigación realizada en el presente estudio se identifican cuatro plataformas tecnológicas básicas sobre las cuales se apoya la mayor parte de la investigación y desarrollo aplicado en el sector y sobre las cuales deben concentrarse los esfuerzos para generar nuevos productos, procesos y/o servicios.

A partir de identificar las necesidades técnicas y los impulsores que motivan el desarrollo tecnológico en el área de ciencias de la salud, particularmente en medicamentos y dispositivos médicos, se definieron cuatro grandes tendencias tecnológicas, las cuales son investigadas intensivamente y comercial. En el siguiente cuadro se presentan los resultados de forma sintetizada.

Cuadro 17. Tendencias tecnológicas como impulsores del área de salud

Plataformas tecnológicas	Impulsores tecnológicos	Tendencias tecnológicas	Tecnologías actuales por tendencia	Tecnologías emergentes por tendencia	Necesidades técnicas que atender
Bioteología	Vías de administración	Sistemas de administración de fármacos	Sistemas de administración de fármacos	Sistemas de administración de fármacos	Ampliar el entendimiento de los procesos biológicos que dan origen las enfermedades
Nanotecnología	Panoramas epidemiológicos	Teranóstica	Nanocapsulado	Nuevos sistemas de encapsulado, ligeros, no tóxicos, precisos	Conocimiento sobre la interacción de materiales y sistemas biológicos
Materiales avanzados	Eficacia, seguridad y biocompatibilidad	Biofármacos	Vehículos de entrega	Partículas autodirigidas sin vehículo de transporte	Manejo de datos y ciberseguridad
TIC's	Eficiencia hospitalaria, portabilidad e integración	Medicina regenerativa	Estrategias de focalización	Identificación de biomarcadores precisos	
		Interconectividad	Teranóstica	Teranóstica	
			Mejoras en nanomateriales		
			Bioconjugación	Biomarcadores asociados a enfermedades	
			Imagenología	Recubrimientos degradables, orgánicos y no tóxicos (no acutables en el paciente)	
			Biofármacos	Biofármacos	
			Conjugados de anticuerpos	Biosimilares	
			Líneas celulares	Expresiones receptoras de anticuerpos para enfermedades crónico-degenerativas y metabólicas	
			Vacunas	Medicina Regenerativa	
			Medicina Regenerativa	Prótesis inteligentes	
			Biomateriales	Cultivo celular 100% eficiente e inteligente	
			Generación de órganos	Impresión de órganos completos	
			Interconectividad en salud	Funcionalidad en órganos sintéticos	
			eHealth	Interconectividad en salud	
			Interconectividad	Bases de datos interhospitalarias	
				Monitoreo remoto	
				Responsabilidad del paciente en el tratamiento y monitoreo a través de apps	

Fuente: elaboración propia.

Es importante mencionar que uno de los motivos principales para el desarrollo tecnológico es la respuesta ante la emergencia de un nuevo panorama epidemiológico y es que existe un incremento de enfermedades asociadas con la edad y hábitos poblacionales, donde el cáncer, diabetes, enfermedades cardiovasculares, alzheimer y artritis, entre otros, son los principales blancos en los que se ha centrado gran parte de la investigación identificada en los últimos diez años.

Además, los sistemas de salud buscan replantearse los servicios en función de las necesidades particulares del paciente, para lo cual requieren desarrollar tecnologías enfocadas a un bienestar constante en las diferentes etapas en la historia natural de la enfermedad.

Para esto se han desarrollado soluciones tecnológicas centradas en: atención al paciente, reducción de efectos secundarios, procedimientos menos invasivos y eficiencia en procesos de atención médica. Las tendencias tecnológicas identificadas que buscan atender estas necesidades son:

- Sistemas de administración de fármacos.
- Teranóstica.
- Biofármacos.
- Medicina regenerativa.
- Interconectividad.

Con base en la indagación realizada se identifica que, existen puntos clave que obstaculizan el desarrollo de soluciones altamente efectivas como son el entendimiento limitado de los procesos biológicos que dan origen a las enfermedades, y es que las causas de que una enfermedad se produzca puede variar de individuo a individuo por lo que el tipo de tratamiento debe responder de manera puntual al origen, ya sea genético o asociado a sus hábitos de vida, o a la combinación de ambos, generando así soluciones integrales.

En este sentido, también se ha buscado generar sistemas integrados de diagnóstico y tratamiento simultáneo que eviten la pérdida de tiempo ante enfermedades de difícil atención. A pesar de la diversidad de fármacos y biomarcadores que permiten un sinnúmero de combinaciones, lo que ha dificultado su aplicación efectiva y comercialización ha sido la inversión y desarrollo de todas las pruebas necesarias para su evaluación que compruebe la efectividad y seguridad ante las instancias reguladoras.

Otro aspecto importante que se está buscando resolver, es la interacción de materiales con sistemas biológicos para la generación de dispositivos altamente biocompatibles, sin embargo, el desarrollo de tejidos a partir de células madre troncales, su crecimiento y mantenimiento son temas en los que aún se trabaja. Ejemplo de esto es la bioimpresión de tejidos que se ha mejorado constantemente permitiendo cultivos celulares más eficientes. Sin embargo, respecto a la generación de órganos completos se ha complicado debido a técnicas que no han logrado reproducir al 100% la funcionalidad del órgano.

En términos de servicio, se ha buscado generar atención personalizada con tratamientos menos invasivos y diagnósticos más certeros, para lo cual se han propuesto generar bases de datos robustas y estandarizadas que estén disponibles para las instituciones de salud y el paciente con diferentes fines:

- Hacer más eficientes los servicios ofrecidos.
- Facilitar la divulgación de experiencias y casos para su consulta por especialistas vía remota.
- Creación de modelos analíticos y predictivos de la población.

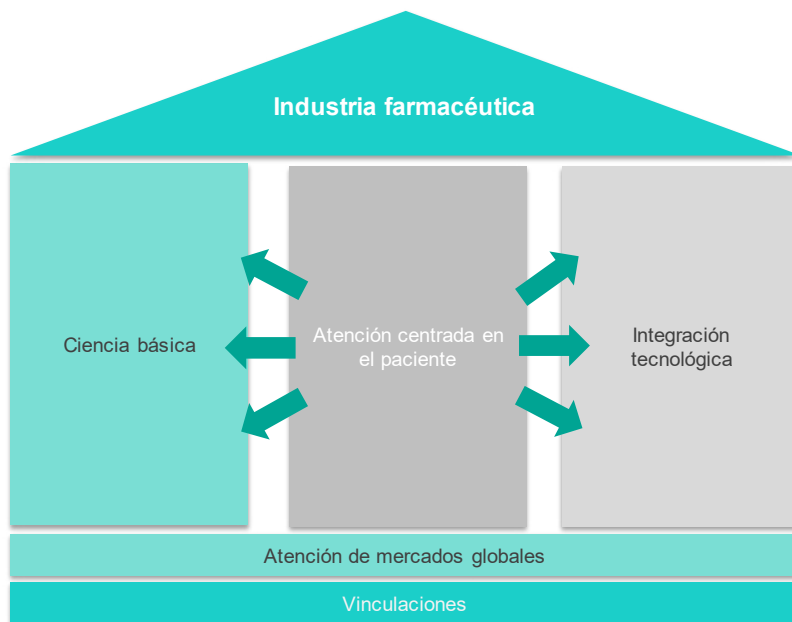
No obstante, los principales desafíos a los que se enfrenta la incorporación de las TIC's en el cuidado de la salud se encuentran en la administración y procesamiento de la información al interior de las instituciones, pero también de la información interinstitucional, otro aspecto que se debe considerar es el resguardo adecuado, así como, el acceso a la información.

Si bien en el mundo existen investigaciones de alto nivel y se cuenta con las capacidades para poder generar soluciones tecnológicas de alto impacto, el verdadero reto se encuentra en integrar estas herramientas de modo que se generen innovaciones en la oferta de servicios y productos en el sector salud. Esta integración facilita el cumplimiento, entrega y desarrollo del producto, también mejora el nivel de servicio y permite mayor eficiencia en la cadena de suministro. Como ejemplo de esta integración, se identificó el surgimiento de la teranóstica, la cual presenta un gran potencial para la industria al permitir el tratamiento y cura de enfermedades que hasta ahora no han sido enfrentadas de la forma esperada con técnicas tradicionales.

Otro ejemplo de la integración de conocimientos multidisciplinarios que generan soluciones de alto impacto son la ingeniería de tejidos y biomateriales. Las investigaciones en estos temas son prometedoras para la generación de órganos nuevos completos, funcionales y resistentes a las afectaciones más comunes.

Con base en esto se observa que la integración tecnológica está dando lugar a sistemas de mayor complejidad para soluciones de alta especialidad, no obstante, es importante mencionar que además de los conocimientos básicos de cada disciplina se requiere dotar a los investigadores de herramientas que les permitan establecer interacciones multidisciplinarias.

Figura 36. Modelo de los cinco aspectos clave a desarrollar para fortalecer la industria farmacéutica con enfoque en atención al paciente



Fuente: (Arthur, 2016).

Si se supone que esta integración tecnológica requiere de la interacción de diferentes áreas de conocimiento, es lógico asumir que se requiere la formación de redes construidas por diferentes entes académicos, industriales y reguladores que realicen investigaciones para comprender la biología y la genética de las enfermedades; los estándares actuales y el costo de la atención y vías de tratamiento.

Por otro lado, dentro de la investigación realizada se identifica que el origen de las tecnologías protegidas se concentra en unos pocos países, principalmente, Estados Unidos, Japón y China, sin embargo, la Oficina Europea de Patentes es la jurisdicción con mayor número de solicitudes.

Es importante mencionar que México no se identifica como un país generador de tecnología, sin embargo, si es de interés comercial ya que se registran solicitudes provenientes de entidades extranjeras, esto como resultado de la oportunidad de mercado que representa.

Respecto a las instituciones académicas que se identifican como solicitantes de patentes se puede mencionar a la Universidad de California que destaca en temas como sistemas de

administración, biofármacos y teranóstica, Universidad de Massachusetts, con tecnologías de imagenología y la Universidad de Kioto, en temas asociados a medicina regenerativa, por mencionar algunas.

En cuanto a empresas, se identifica a Sanofi con aportaciones importantes en temas relacionados a vacunas y medicina regenerativa, Novartis en sistemas de administración, teranóstica y biofármacos, Abbott Diabetes Care en sistemas de administración de fármacos, interconectividad y medicina regenerativa, así como, Bayer, sistemas de administración, biofármacos, entre otras.

En México existen investigadores que trabajan estos temas, algunos de los proyectos que se han manejado que son de gran interés nacional son:

Sistemas de administración de fármacos

El Centro de Investigación en Química Aplicada (CIQA), trabaja en proyectos de nanocápsulas poliméricas inteligentes a través de microemulsiones de aceites biocompatibles (esencial de menta, trans-anetol, vitamina E, aceite de jojoba). Para la realización de las microemulsiones se ha tenido colaboración en conjunto con la Universidad Federal de ABC de Sao Paulo, Brasil (Agencia Informativa Conacyt, 2018c). Esta institución también está desarrollando nanopartículas biocompatibles y biodegradables, como plataforma para la administración de fármacos. Algunas de las pruebas se han realizado con sustancias del tipo desinflamatorio o analgésico, pero lo más importante, y a donde se requiere llegar es al cargado de esas nanopartículas con fármacos anticancerígenos (Agencia Informativa Conacyt, 2017a).

El Centro de Investigación y Estudios Avanzados (Cinvestav) del Instituto Politécnico Nacional (IPN), en su unidad Monterrey, está trabajando en investigaciones en la producción de burbujas lipídicas y sustancias biocompatibles para el recubrimiento de sustancias: como los genes o proteínas, que puedan estar en esa esfera; o sustancias como los mensajeros que normalmente utilizan un neurotransmisor, como las catecolaminas o los productos del sistema adrenérgico. Esto con la finalidad de reducir efectos secundarios. Para posteriormente, transitar a tratamientos de cáncer a partir de partículas magnéticas para lograr un efecto localizado (Agencia Informativa Conacyt, 2017b).

Teranóstica

El Laboratorio Nacional de Micro y Nanofluídica (Labmyn) en el Centro de Investigación y Desarrollo Tecnológico en Electroquímica (Cideteq), de la Facultad de Ingeniería de la Universidad Autónoma de Querétaro (UAQ) y el Centro de Investigación en Materiales Avanzados, S.C. (Cimav) trabajan en el desarrollo de un proyecto para para la identificación de biomoléculas enfocadas al diagnóstico y detección de enfermedades (Agencia Informativa Conacyt, 2017g).

Otro proyecto relevante es el dirigido por el Cinvestav en donde se han realizado esfuerzos de investigación a la nanotecnología, específicamente la nanotoxicología y el uso de la nanotecnología en el diagnóstico molecular. Esto a partir de trabajar con nanopartículas, especialmente de oro, donde las observaciones se han basado en su asociación con ciertos elementos llamados aptámeros (Agencia Informativa Conacyt, 2017d).

Biofármacos

Recientemente han hecho alianzas estratégicas de investigación y desarrollo científico en el contexto de proveer mejores soluciones farmacológicas a nivel internacional. La empresa mexicana estrechó lazos de colaboración con una farmacéutica británica, Prokarium. Han trabajado en el desarrollo de una vacuna basada en biología molecular para la expresión de una respuesta inmune a partir de bacterias (Agencia Informativa Conacyt, 2017f).

Proyectos para el diseño de nuevos citotóxicos a partir de modelos predictivos que incluyen programación genética, redes neuronales artificiales y sistemas basados en agentes. Aplicados a leucemia, cáncer de colon o próstata. Se buscan tratamientos basados en nanomateriales, que tengan menos efectos adversos a través de nanopartículas de plata como anticancerígenos. Todo esto, bajo la dirección de programación genética, redes neuronales artificiales y sistemas basados en agentes; la Universidad Autónoma de Baja California (UABC) y del Centro de Nanociencias y Nanotecnología (CNYN) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), campus Ensenada (Agencia Informativa Conacyt, 2017e).

Medicina Regenerativa

El Cimav, unidad Chihuahua, investiga el diseño y construcción de un prototipo de prótesis sensitiva para brazo. A partir del desarrollo de impresora 3D de tecnología aditiva de polímeros de acrilonitrilo butadieno estireno (ABS) y de ácido poliláctico (PLA), así como la incorporación de sensores electromiográficos (EMG) (Agencia Informativa Conacyt, 2018a). El Cinvestav, unidad Saltillo, busca desarrollar sistemas robóticos e interfaces hombre-má-

quina que permitan evaluar, asistir o mejorar la función motora en personas con alguna discapacidad en los miembros superiores. Con el apoyo del CREE y el CRIT Saltillo (Agencia Informativa Conacyt, 2017c).

Por otro lado, el Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco (CIATEJ) y del Instituto Nacional de Rehabilitación (INR) crearon un implante de pabellón auricular, a partir de células del propio paciente y polímeros, utilizan técnicas de bioimpresión, es decir, se imprimen materiales biológicos. Este proyecto se realizó en colaboración con el Laboratorio de Biotecnología y la Unidad de Ingeniería de Tejidos, Terapia Celular y Medicina Regenerativa del Instituto Nacional de Rehabilitación y con la empresa InMateriis (Agencia Informativa Conacyt, 2018b).

Interoperabilidad

La empresa mexicana Lumed, diseñó un sistema tecnológico integral que mejora la prestación de servicios médicos a distancia. Es un sistema desarrollado por ingenieros biomédicos y doctores. Actualmente ya se prueba en varios estados del país como Zacatecas y Puebla (Conacyt, 2015).

La Universidad Autónoma de San Luis Potosí en términos de la geomedicina ha desarrollado una tecnología que permite el acceso a lugares remotos para que los especialistas realicen el diagnóstico, y que todos tengan acceso a la salud. Dirigido por la iniciativas de la Agencia Espacial Mexicana (AEM) (Conacyt, 2017).

La Facultad de Ciencias de la Salud en la Universidad Anáhuac México está trabajando en aplicación de dispositivos wearables telemedicina y geomedicina. En una revisión médica, eran comúnmente la tensión arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y temperatura, en la actualidad, con la aplicación de la geomedicina, es usual requerir datos del entorno del paciente para conocer un diagnóstico correcto, por lo que se estudia el ambiente de residencia, trabajo, ocio y estado de emoción como estrés (Robles, 2017).

Si bien en México se identifican grupos de investigación enfocados a ciencias básicas y aplicadas a temas de actual interés, la innovación tecnológica implica otros retos independientes del desarrollo tecnológico para los que aún falta preparación, como la actualización de la regulación sanitaria, generación de productos con visión a ser escalables y desarrollo de una industria dispuesta a invertir en la transferencia tecnológica, entre otras.

Conclusiones

El nuevo enfoque que ha surgido de atención al paciente genera una demanda cada vez mayor de servicios más eficientes en el sector salud, para lo cual es necesario mejorar a través de diferentes herramientas tecnológicas, el mayor avance se ha visualizado en tecnologías sanitarias particularmente en medicamentos, dispositivos médicos, así como, los servicios que incorporan tecnologías de la información.

En este sentido, el beneficio buscado no solo se enfoca en brindar la mejor atención al paciente, sino en disminuir los tiempos de estancias hospitalarias, recaídas y diagnósticos tardíos con la finalidad de disminuir costos para los sistemas de salud.

A pesar de que existe una amplia gama de tecnologías aplicadas al sector, las de mayor relevancia se relacionan directamente con enfermedades oncológicas, crónico degenerativas y metabólicas, en respuesta a los cambios demográficos proyectados para los próximos años.

El desarrollo de soluciones tecnológicas implica el diseño de sistemas de alta complejidad, sin embargo, no se debe perder de vista que, para soportar las innovaciones, es necesario tener en cuenta los siguientes puntos:

- Enfoque robusto en ciencia básica como soporte de innovaciones en tecnologías del área médica.
- Poner al paciente en el centro del desarrollo del producto.
- Integración de tecnologías para suministrar mejores y más rápidos tratamientos.
- Preparar una industria capaz de usar el cambiante mercado global y los recursos globales.
- Crear alianzas estratégicas para acelerar el éxito.

Como se ha señalado, los estudios previos han establecido las problemáticas principales que impiden acelerar el desarrollo tecnológico y la innovación dentro del área estudiada, sin embargo, los resultados del presente estudio revelan que estas problemáticas continúan existiendo y se percibe una lenta evolución tecnológica en el país. Las causas principales son:

- Las empresas del área farmacéutica en México se centran en la manufactura con principios activos importados. En 2016 la Asociación Nacional de Fabricantes de Medicamentos reportó que el 92% de los insumos para la fabricación de medicamentos son de origen extranjero.
- Existen capacidades de investigación y desarrollo a nivel científico, sin embargo, la falta de confianza entre la academia e industria ha impedido que la mayor parte de las investigaciones alcancen su aplicación en la industria.

- Necesidad de infraestructura especializada como la construcción y equipamiento de laboratorios especializados farmacéuticos, químicos y de análisis clínico. Así mismo, instalación de infraestructura compartida como plantas de escalamiento de procesos, laboratorio de colecciones biológicas y laboratorio de química analítica.
- Falta de actualización de investigadores y profesionales en áreas de análisis químicos, clínicos y fabricación de productos farmacéuticos. Esto con la finalidad de operar la infraestructura presente y futura en el Estado.

Referencias

- Abedi, S., Clancy, B., Dreyer, N., Duke, P., Gardocki, B., Glik, R., ... Aitken, M. (2019). Introduction, (March 2018). Recuperado de https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/2018-and-beyond-outlook-and-turning-points.pdf?_=1521110653039
- Agencia Informativa Conacyt. (2017a, February). Desarrollan nanopartículas para administración de fármacos. Recuperado de <http://www.conacytprensa.mx/index.php/tecnologia/nanotecnologia/13219-desarrollan-nanoparticulas-para-administracion-de-farmacos>
- Agencia Informativa Conacyt. (2017b, February). Nanotecnología contra el cáncer. Recuperado de <http://www.conacytprensa.mx/index.php/tecnologia/nanotecnologia/13185-nanotecnologia-contra-el-cancer>
- Agencia Informativa Conacyt. (2017c, September). Interfaces hombre-máquina para rehabilitación muscular. Recuperado de <http://www.conacytprensa.mx/index.php/tecnologia/robotica/17815-interfaces-hombre-maquina-rehabilitacion-muscular>
- Agencia Informativa Conacyt. (2017d, October). Nanopartículas para la detección y diagnóstico de enfermedades. Recuperado de <http://www.conacytprensa.mx/index.php/tecnologia/biotecnologia/17861-nanoparticulas-diagnostico-enfermedades>
- Agencia Informativa Conacyt. (2017e, November). Inteligencia artificial y bionanotecnología contra el cáncer de mama. Recuperado de <http://www.conacytprensa.mx/index.php/tecnologia/nanotecnologia/18566-inteligencia-artificial-bionanotecnologia-cancer-mama>
- Agencia Informativa Conacyt. (2017f, November). La biotecnología al servicio de la salud. Recuperado de <http://www.conacytprensa.mx/index.php/tecnologia/biotecnologia/13764-la-biotecnologia-al-servicio-de-la-salud>
- Agencia Informativa Conacyt. (2017g, December). Exploran micro y nanofluidica enfocada a la salud. Recuperado de <http://www.conacytprensa.mx/index.php/tecnologia/nanotecnologia/18847-exploran-micro-y-nanofluidica-enfocada-a-la-salud>
- Agencia Informativa Conacyt. (2018a). Diseñan prótesis robótica. Recuperado de <http://www.conacytprensa.mx/index.php/tecnologia/robotica/21010-protesis-robotica-en-cimav>
- Agencia Informativa Conacyt. (2018b, March). Científicos mexicanos imprimen en 3D implante de oreja. Recuperado de <http://www.conacytprensa.mx/index.php/tecnologia/tic/20530-mexicanos-imprimen-3d-implante-oreja>
- Agencia Informativa Conacyt. (2018c, April). Buscan reducir efectos secundarios de fármacos con burbujas lipídicas. Recuperado de <http://www.conacytprensa.mx/index.php/tecnologia/biotecnologia/20835-efectos-secundarios-burbujas-lipidicas>
- Ahmed, N., Fessi, H., & Elaissari, A. (2012). Theranostic applications of nanoparticles in cancer. *Drug Discovery Today*, 17(17–18), 928–934. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2012.03.010>

- Aitken, M. (2016). Medicines Use and Spending in the U. S. A Review of 2015 and Outlook to 2020. IQVIA Institute for Human Data Science, (April), 1–48. Recuperado de <https://www.iqvia.com/institute/reports/medicines-use-and-spending-in-the-us-a-review-of-2016>
- Aitken, M., & Kleinrock, M. (2017). Lifetime Trends in Biopharmaceutical Innovation. IQVIA Institute for Human and Data Science.
- Akiyama, H., Ito, A., Kawabe, Y., & Kamihira, M. (2010). Regenerative medicine. *Tissue Engineering*.
- Aljohani, W., Ullah, M. W., Zhang, X., & Yang, G. (2018). Bioprinting and its applications in tissue engineering and regenerative medicine. *International Journal of Biological Macromolecules*, 107(PartA), 261–275. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.08.171>
- Arthur, D. (2016). Trends in the Pharmaceutical industry -. I3H ULB, Auckland, Conference.
- Bahrami, B., Hojjat-Farsangi, M., Mohammadi, H., Anvari, E., Ghalamfarsa, G., Yousefi, M., & Jadidi-Niaragh, F. (2017). Nanoparticles and targeted drug delivery in cancer therapy. *Immunology Letters*, 190(April), 64–83. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2017.07.015>
- Balakhovsky, Y. M., Ostrovskiy, A. Y., & Khesuani, Y. D. (2017). 3D Printing and Biofabrication. Recuperado de <https://doi.org/10.1007/978-3-319-40498-1>
- Bartolomé, F., de Damborenea, J. J., G Fierro, J. L., González de la Campa, J., Hernando, A., Mijangos, C., ... Zaldo, C. (2007). Nuevos materiales en la sociedad del siglo XXI.
- Belmonte, M. J. B. y J. C. I. (2012). Retos de la medicina regenerativa. *Investigación y Ciencia*, 56–63. Recuperado de <http://www.investigacionyciencia.es/files/11158.pdf>
- Bonilla-Chacín, M. E., & Aguilera, N. (n.d.). The Mexican Social Protection System in Health. *Universal Health Coverage Studies Series (Único)*. Recuperado de <http://siteresources.worldbank.org/HEALTHNUTRITIONANDPOPULATION/Images/MexicanSocialProtectionSysteminHealth.pdf>
- Cambroner, M. R., Prado-Cohrs, D., & Lopez Sanroma, M. (2017). Basic immunological concepts applied to vaccination. *Vacunas (English Edition)*, 18(2), 49–58. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/J.VACUNE.2017.11.004>
- Castellanos, M. R., & Sangro, B. (2005). Terapia génica: ¿Qué es y para qué sirve? *Gene therapy: what is it and what is its use? Anales Del Sistema Sanitario de Navarra*, 28(1), 17–27. Recuperado de <http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v28n1/colaboracion.pdf>
- Chang, C.-J., Hsu, S.-H., Yen, H.-J., Chang, H., & Hsu, S.-K. (2007). Effects of unidirectional permeability in asymmetric poly (DL-lactic acid-co-glycolic acid) conduits on peripheral nerve regeneration: an in vitro and in vivo study. *Journal Of Biomedical Materials Research. Part B, Applied Biomaterials*, 83(1), 206–215. Recuperado de <http://pbidi.unam.mx:8080/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cmedm&AN=17405166&lang=es&site=eds-live>
- Chowdhury, P., Roberts, A. M., Khan, S., Hafeez, B. B., Chauhan, S. C., Jaggi, M., & Yallapu, M. M. (2017). Magnetic nanoformulations for prostate cancer. *Drug Discovery Today*, 22(8), 1233–1241. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.04.018>

- Cole, A. J., Yang, V. C., & David, A. E. (2011). Cancer theranostics: The rise of targeted magnetic nanoparticles. *Trends in Biotechnology*, 29(7), 323–332. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2011.03.001>
- Collins, S. L., Carpenter, S. R., Swinton, S. M., Orenstein, D. E., Childers, D. L., Gragson, T. L., ... Whitmer, A. C. (2011). An integrated conceptual framework for long-term social-ecological research. *Frontiers in Ecology and the Environment*, 9(6), 351–357. Recuperado de <https://doi.org/10.1890/100068>
- Comecyt. (2012). Desarrollo de Sistemas Estatales de Innovación en México. Agenda Estatal de Innovación para el Estado de México. Estado de México.
- Conacyt. (2015). Diseñan innovador sistema de telemedicina. Recuperado de <http://www.conacytprensa.mx/index.php/noticias/reportaje/1503-disenan-innovador-sistema-de-telemedicina>
- Conacyt. (2017). Geomedicina y accesibilidad medica en comunidades rurales e indígenas una realidad. Recuperado de <http://www.conacytprensa.mx/index.php/centros-conacyt/cinvestav/14914-geomedicina-y-accesibilidad-medica-en-comunidades-rurales-e-indigenas-una-realidad>
- Conacyt. (2014). Agenda de Innovación del Estado de México (Conacyt). Ciudad de México.
- Cortés, D. (2018). Entrevista con especialista de la Anafam Dr. Dagoberto. Ciudad de México.
- Criscenti, G., De Maria, C., Vozzi, G., & Moroni, L. (2017). Characterization of Additive Manufactured Scaffolds. *3D Printing and Biofabrication*, 1–25. Recuperado de https://doi.org/10.1007/978-3-319-40498-1_4-1
- Dalgarno, K. (2018). Additive Manufacturing for Practical Tissue Engineering.
- Dantés, O. G., Sesma, S., en Ec, L., en Ec, M., Becerril, V. M., en Soc, M., ... Frenk, J. (n.d.). Sistema de salud de México, 53(2). Recuperado de <http://www.scielo.org.mx/pdf/spm/v53s2/17.pdf>
- Deloitte. (2017a). Perspectiva Global 2017 del Cuidado de la Salud Avanzando contra retos persistentes.
- Deloitte. (2017b). Perspectiva global de las ciencias de la vida 2017 Prosperando en el incierto mercado actual.
- Deloitte Consulting Group, S. C. (2016). Perspectiva global de Ciencias de la Vida Avanzando hacia el futuro con cautela, 44.
- Drago, E., & Sainz, T. R. (2006). Sistemas de expresión para proteínas terapéuticas recombinantes. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 37.
- Drude, N., Tienken, L., & Mottaghy, F. M. (2017). Theranostic and nanotheranostic probes in nuclear medicine. *Methods*, 130, 14–22. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2017.07.004>
- Escuela Andaluza de Salud Pública. (2012). Evolución y tendencias futuras del hospital. Granada, España. Recuperado de [file:///C:/Users/kmari/Downloads/EvolucionTendencias_Hospitales_-_Mayo2012\(1\).pdf](file:///C:/Users/kmari/Downloads/EvolucionTendencias_Hospitales_-_Mayo2012(1).pdf)
- EvaluatePharma®. (2017). World Preview 2017.

- Fajardo Dolci, G., & Hernández Torres, F. (2012). Definiciones y conceptos fundamentales para el mejoramiento de la calidad de la atención a la salud. (Vol. 1). Recuperado de <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Flacso. (2013). Estudio cadena de valor de la Industria Farmacéutica en Uruguay (Salud Humana). Recuperado de <http://codigof.mx/wp-content/uploads/2017/02/Estudio-CadenaValorIndustriaFarmaceuticaUruguay.pdf>
- Fleuren, E. D. G., Versleijen-Jonkers, Y. M. H., Heskamp, S., van Herpen, C. M. L., Oyen, W. J. G., van der Graaf, W. T. A., & Boerman, O. C. (2014). Theranostic applications of antibodies in oncology. *Molecular Oncology*, 8(4), 799–812. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2014.03.010>
- Fonseca-Santos, B., & Chorilli, M. (2017). An overview of carboxymethyl derivatives of chitosan: Their use as biomaterials and drug delivery systems. *Materials Science and Engineering C*, 77, 1349–1362. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.03.198>
- Gmbh, M. M. (2016). Listado actualizado de medicamentos de referencia 2016/02, 2016, 1–128.
- González-Romo, F., & Picazo, J. J. (2015). El desarrollo de nuevas vacunas Development of new vaccines. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 33(8), 557–568. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.06.013>
- Henrique, P., Amorim, J., Moraes, T. F. De, Rezende, R. A., & Vicente, J. (2017). 3D Printing and Biofabrication, 1–27. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-40498-1>
- Hernández Baltazar, E., & González Christen, J. (2011). Conjugados anticuerpo-fármaco: El estado de arte. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 42(3), 7–16.
- Hospodiuk, M., Moncal, K. K., Dey, M., & Ozbolat, I. T. (2017). 3D Printing and Biofabrication, 1–27. Recuperado de <https://doi.org/10.1007/978-3-319-40498-1>
- Instituto de Efectividad, C. y sanitaria. (2018). Evaluación de tecnologías sanitarias y economía de la salud.
- Ja, E. Z., & Belk, M. E. (2000). ¿Qué es la medicina regenerativa?, 31–33.
- Jacob, J., Haponiuk, J. T., Thomas, S., & Gopi, S. (2018). Biopolymer based nanomaterials in drug delivery systems: A review. *Materials Today Chemistry*, 9, 43–55. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.mtchem.2018.05.002>
- Janib, S. M., Moses, A. S., & MacKay, J. A. (2010). Imaging and drug delivery using theranostic nanoparticles. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 62(11), 1052–1063. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.addr.2010.08.004>
- Janssen, A., Brunner, M., Keep, M., Hines, M., Nagarajan, S. V., Kielly-Carroll, C., ... Shaw, T. (2017). Interdisciplinary eHealth practice in cancer care: A review of the literature. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(11). Recuperado de <https://doi.org/10.3390/ijerph14111289>
- Jos, P. R., Ribelles, M. E. Z., Mar, R., Rom, M., & Acad, C. (2016). Diseño de entornos tridimensionales para el cultivo de células madre mesenquimales.
- Katime, I., Quintana, J., & Villacampa, M. (2003). Micelas. *Revista Iberoamericana*, 4(2), 123–151.

- Kesharwani, P., Gorain, B., Low, S. Y., Tan, S. A., Ling, E. C. S., Lim, Y. K., ... Pandey, M. (2018). Nanotechnology based approaches for anti-diabetic drugs delivery. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 136, 52–77. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.11.018>
- Khanna, I. (2012a). Drug discovery in pharmaceutical industry: Productivity challenges and trends. *Drug Discovery Today*, 17(19–20), 1088–1102. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2012.05.007>
- Khanna, I. (2012b). Drug discovery in pharmaceutical industry: Productivity challenges and trends. *Drug Discovery Today*, 17(19–20), 1088–1102. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2012.05.007>
- Lee, H. J., Choi, N., Yoon, E.-S., & Cho, I.-J. (2017). MEMS devices for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.11.003>
- Li, C., Zhang, J., Zu, Y. J., Nie, S. F., Cao, J., Wang, Q., ... Wang, S. (2015). Biocompatible and biodegradable nanoparticles for enhancement of anti-cancer activities of phytochemicals. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 13(9), 641–652. Recuperado de [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(15\)30061-3](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(15)30061-3)
- Li, H., Jia, Y., Peng, H., & Li, J. (2018). Recent developments in dopamine-based materials for cancer diagnosis and therapy. *Advances in Colloid and Interface Science*, 252, 1–20. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.cis.2018.01.001>
- Li, K., Nejadnik, H., & Daldrup-Link, H. E. (2017). Next-generation superparamagnetic iron oxide nanoparticles for cancer theranostics. *Drug Discovery Today*, 22(9), 1421–1429. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.04.008>
- Lucea, J. A., Cuenca, J. T., Luis, J., & García, S. (2015). Justo Aznar Lucea, Julio Tudela Cuenca y José Luis Sánchez García. Producción de órganos bioartificiales. *Cuadernos de Bioética XXVI*, 149–170.
- Marcheschi, P. (2017). Relevance of eHealth standards for big data interoperability in radiology and beyond. *Radiologia Medica*, 122(6), 437–443. <https://doi.org/10.1007/s11547-016-0691-9>
- Martínez Rivas, C. J., Tarhini, M., Badri, W., Miladi, K., Greige-Gerges, H., Nazari, Q. A., ... Elaisari, A. (2017). Nanoprecipitation process: From encapsulation to drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 532(1), 66–81. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.08.064>
- McConnell, H. (2002). eHealth International. *Ehealth International*, 1, 1. Recuperado de <https://doi.org/10.1186/1476-3591-1-1>
- Melrose, J., Perroy, R., & Careas, S. (2015). *Farmaco, Droga, Medicamento: Definiciones. Statewide Agricultural Land Use Baseline 2015*, 1. Recuperado de <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Méndez, M. A. (2015). Nanoestructuras inusuales de ácidos nucleicos basados en ADN G-cuádruple. *Avances en Ciencias e Ingenierías*, 7(2), 1–6. Recuperado de <http://revistas.usfq.edu.ec/index.php/avances/article/view/246/247>
- Modet, C. (2014). Tendencias en las tecnologías móviles y sus aplicaciones. *Fundación EIO*, 74. Recuperado de https://www.b2match.eu/system/murciatic2014/files/01_Informe_tendencias_en_las_tecnologías_móviles.pdf?1409128108

- Mohammadi, M., Ramezani, M., Abnous, K., & Alibolandi, M. (2017). Biocompatible polymer-somes-based cancer theranostics: Towards multifunctional nanomedicine. *International Journal of Pharmaceutics*, 519(1–2), 287–303. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.01.037>
- Mouthuy, P. A., Snelling, S. J. B., Dakin, S. G., Milković, L., Gašparović, A. Č., Carr, A. J., & Žarković, N. (2016). Biocompatibility of implantable materials: An oxidative stress viewpoint. *Biomaterials*, 109, 55–68. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.09.010>
- Muthiah, M., Park, I. K., & Cho, C. S. (2013). Surface modification of iron oxide nanoparticles by biocompatible polymers for tissue imaging and targeting. *Biotechnology Advances*, 31(8), 1224–1236. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2013.03.005>
- NIBIB. (2016). Drug Delivery Systems: Getting Drugs to Their Targets in a Controlled Manner. OECD. (2016). OECD Reviews of Health Systems Mexico. Health (San Francisco). Recuperado de <https://doi.org/10.1787/9789264230491-en>
- Organización Mundial de la Salud [OMS]. (2017). Las 10 principales causas de defunción. Notas descriptivas. Recuperado de <http://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- Organización Mundial de la Salud [OMS]. (2012). Dispositivos médicos: la gestión de la discordancia, 128. Recuperado de http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789243564043_spa.pdf
- Orive, G., Gascón, A. R., Hernández, R. M., Domínguez-Gil, A., & Pedraz, J. L. (2004). Techniques: New approaches to the delivery of biopharmaceuticals. *Trends in Pharmaceutical Sciences*, 25(7), 382–387. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.tips.2004.05.006>
- PatBase. (2018). PatBase.
- Pereira, F. D. A. S., Parfenov, V., Khesuani, Y. D., Ovsianikov, A., & Mironov, V. (2018). Commercial 3D Bioprinters, 1–16.
- ProMéxico. Secretaría de Economía. (2015). La industria de dispositivos médicos en México. Unidad de Inteligencia de Negocios, 53(9), 1689–1699. Recuperado de <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- ProMéxico. (2015). Diagnostico Sectorial Farmacéutico, 16.
- ProMéxico. (2016). Biotecnología. Diagnostico Sectorial. Unidad de Inteligencia de Negocios. Recuperado de <http://www.promexico.gob.mx/documentos/diagnosticos-sectoriales/biotecnologia.pdf>
- PoMéxico. (2018). La Industria Farmacéutica en México.
- Pwc. (2013). Diez temas candentes de la Sanidad Española para 2013. Para que la crisis económica no se transforme en una crisis de salud pública, 176. Recuperado de <http://www.pwc.es>
- Ramírez, P. H. (2009). Medicina regenerativa y células madre. Mecanismos de acción de las células madre adultas. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 25(1), 1–15.

- Rivillas, J. C. , Huertas Quintero, J. A. , Montañó Caicedo, J. I. , & Ospina Martínez, M. L. . (2014). Advances in eHealth in Colombia: Adoption of the National Cancer Information System [Progresos en eSalud en Colombia: Adopción del Sistema de Información Nacional en Cáncer]. *Revista Panamericana de Salud Pública / Pan American Journal of Public Health*, 35(5–6), 446–452. Recuperado de <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84908021241&partnerID=40&md5=b0c179b-fed-4d529e52d43095a343df23>
- Robles, T. (2017). Wearables y tecnología para el control de la salud. Recuperado de <http://www.conacytprensa.mx/index.php/ciencia/salud/14587-wearables-control-salud>
- Rodriguez, C. A., Lara-padilla, H., & Dean, D. (2018). Bioceramics for Musculoskeletal Regenerative Medicine: Materials and Manufacturing Process Compatibility for Synthetic Bone Grafts and Medical Devices.
- Rodríguez, I. (2018, March). Sector salud representó 5.6% del PIB en 2016: Inegi.
- Rokstad, A. M. A., Lacík, I., de Vos, P., & Strand, B. L. (2014). Advances in biocompatibility and physico-chemical characterization of microspheres for cell encapsulation. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 67–68, 111–130. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.07.010>
- Ruiz, O., Vega, M., & Garcés, F. (n.d.). Informe de prospectiva tecnológica sobre el impacto de la biotecnología en el sector salud 2020. España. Recuperado de <http://www.opti.org/publicaciones/pdf/resumen224.pdf>
- Ryu, J. H., Koo, H., Sun, I. C., Yuk, S. H., Choi, K., Kim, K., & Kwon, I. C. (2012). Tumor-targeting multi-functional nanoparticles for theragnosis: New paradigm for cancer therapy. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64(13), 1447–1458. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.06.012>
- Saez, V., Hernández, J. R., & Peniche, C. (2007). Las microesferas como sistemas de liberación controlada de péptidos y proteínas. *Biotecnología Aplicada*, 24(2), 98–107.
- Safari, J., & Zohre, Z. (2014). Advanced drug delivery systems: Nanotechnology of health design A review. *Journal of Saudi Chemical Society*, 18, 85–99.
- Santos, L. F., Correia, I. J., Silva, A. S., & Mano, J. F. (2018). Biomaterials for drug delivery patches. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 118(January), 49–66. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.03.020>
- Sau, S., Alsaab, H. O., Kashaw, S. K., Tatiparti, K., & Iyer, A. K. (2017). Advances in antibody–drug conjugates: A new era of targeted cancer therapy. *Drug Discovery Today*, 22(10), 1547–1556. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/J.DRUDIS.2017.05.011>
- Solleiro, J. L., Terán, A., López, R., Inurreta, Y., & Castillo, J. (2014). La competitividad de la industria farmacéutica en el Estado de México (CamBiotec). *Estado de México*.
- Svensson, P.-G. (2002). eHealth Applications in Health Care Management. *Ehealth International*, 1, 5. Recuperado de <https://doi.org/10.1186/1476-3591-1-5>
- Swiech, K., Picanço-Castro, V., & Covas, D. T. (2012). Human cells: New platform for recombinant therapeutic protein production. *Protein Expression and Purification*, 84(1), 147–153. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/J.PEP.2012.04.023>

- Syama, S., & Mohanan, P. V. (2016). Safety and biocompatibility of graphene: A new generation nanomaterial for biomedical application. *International Journal of Biological Macromolecules*, 86, 546–555. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.01.116>
- Tang, W., Tang, W., & Li, S. (2018). Cancer theranostic applications of lipid-based nanoparticles. *Drug Discovery Today*, 00(00), 1159–1166. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.04.007>
- Tang, X., Qin, H., Gu, X., & Fu, X. (2017). China's landscape in regenerative medicine. *Biomaterials*, 124, 78–94. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.01.044>
- Teixeira, M. C., Carbone, C., & Souto, E. B. (2017). Beyond liposomes: Recent advances on lipid based nanostructures for poorly soluble/poorly permeable drug delivery. *Progress in Lipid Research*, 68 (July), 1–11. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2017.07.001>
- Tejada, L., & Velsaco, M. (2015). *Nanomedicina (I): una mirada a la medicina del futuro | Nanotecnología*.
- Tibbitt, M. W., Dahlman, J. E., & Langer, R. (2016). Emerging Frontiers in Drug Delivery. *Journal of the American Chemical Society*, 138(3), 704–717. Recuperado de <https://doi.org/10.1021/jacs.5b09974>
- Urueña, A., Ballester, M. P., Prieto, E., San Segundo, J. M., & Soler, I. (2016). Big data en salud digital. *Fundación Vodafone España*.
- Valverde-Mordt, C., & Valverde-Belda, D. (2012). Prótesis femorales conservadoras. *Vástagos cortos*. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología*, 56(1), 72–79. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.recot.2011.08.006>
- Villafuerte-Robles, L. (2009). *Nanotecnología Farmacéutica*. *Razón y Palabra*, 68(01), 1–20.
- Wagner, A. M., Gran, M. P., & Peppas, N. A. (2018). Designing the new generation of intelligent biocompatible carriers for protein and peptide delivery. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 8(2), 147–164. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2018.01.013>
- Wong, D. Y., Hollister, S. J., Krebsbach, P. H., & Nosrat, C. (2009). Poly (ε-Caprolactone) and Poly (L-Lactic-Co-Glycolic Acid) Degradable Polymer Sponges Attenuate Astrocyte Response and Lesion Growth in Acute Traumatic Brain Injury. *Mary Ann Liebert, Inc., publishers*, 2009-07-10T19:03:58Z. Recuperado de <http://pbidi.unam.mx:8080/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edsoai&AN=ed-soai.907537185&lang=es&site=eds-live>
- Xie, J., Lee, S., & Chen, X. (2010). Nanoparticle-based theranostic agents. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 62(11), 1064–1079. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.addr.2010.07.009>
- Yang, J., Li, Y., Zhang, T., & Zhang, X. (2016). Development of bioactive materials for glioblastoma therapy. *Bioactive Materials*, 1(1), 29–38. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2016.03.003>

- Yoon, S. H., Kim, Y., Kim, W. K. H., Kang, S. K. B., & Yun, J. (2018). The Use of Normal Stem Cells and Cancer Stem Cells for Potential Anti-Cancer Therapeutic Strategy. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. Recuperado de <https://doi.org/10.1007/s13770-018-0128-8>
- Zhang, Y., Chan, H. F., & Leong, K. W. (2013a). Advanced materials and processing for drug delivery: The past and the future. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65(1), 104–120. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.10.003>
- Zhang, Y., Chan, H. F., & Leong, K. W. (2013b). Advanced materials and processing for drug delivery: The past and the future. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65(1), 104–120. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.10.003>
- Zhou, X., Porter, A. L., Robinson, D. K. R., Shim, M. S., & Guo, Y. (2014). Nano-enabled drug delivery: A research profile. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 10(5), 889–896. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.nano.2014.03.001>

