

# PIEL ARTIFICIAL HUMANA. PRIMER MEDICAMENTO TISULAR DE TERAPIA AVANZADA AUTORIZADO POR LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

## HUMAN ARTIFICIAL SKIN. THE FIRST ADVANCED THERAPIES MEDICINAL PRODUCT TISSUE AUTHORIZED BY THE SPANISH MEDICINES AGENCY

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), organismo responsable de autorizar el uso de los medicamentos, concedió, el pasado 6 de junio, la autorización de uso como medicamento de terapia avanzada a la piel humana artificial que desde hace catorce años impulsa y desarrolla el Departamento de Histología de la Universidad de Granada. Se trata de un modelo de piel artificial, diseñado y generado por el grupo de investigación de ingeniería tisular de dicho Departamento, que consta de dos poblaciones celulares -la queratinocítica y la fibroblástica- y de un biomaterial de soporte constituido por fibrina y agarosa. La aplicación de un proceso innovador de biofabricación que incluye la nanoestructuración aporta al conjunto la dimensión histoarquitectural y espacial que el constructo final necesita (1).

El modelo de piel artificial aprobado constituye hasta el momento el primer medicamento tisular, que ha sido incorporado como tal al listado oficial de terapias avanzadas autorizadas para su uso por la AEMPS al amparo de la normativa europea y la legislación vigente; en concreto, el Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada (2).

Por la relevancia que supone la aprobación por vez primera de un medicamento tisular, vamos a exponer en el presente comunicado las sucesivas acciones que han conducido a la autorización del medicamento y algunas de las reflexiones que han surgido en el curso e implementación del proceso.

En relación con las acciones, describiremos en primer lugar el marco conceptual, científico e institucional, en el que dichas acciones se insertan y, en segundo lugar, y muy sintéticamente, las distintas y sucesivas acciones que van desde la generación del tejido a su autorización definitiva como medicamento.

El marco científico-conceptual se inscribe en el cambio de paradigma de la ciencia histológica y su proyección en la medicina. De una histología descriptiva de los tejidos corporales, destinada a dar soporte a la fisiología y la patología y contribuir al diagnóstico, se ha pasado, en las tres últimas décadas, a una histología constructiva de tejidos artificiales destinados a la terapéutica (3). Un cambio de paradigma que, para su inserción

real en la práctica médica, requiere la imprescindible articulación institucional entre los distintos agentes implicados en el proceso -investigadores básicos, clínicos, técnicos y gestores- no siempre vinculados a las mismas instituciones y organismos. En un trabajo previo en Anales, aportamos un posible modelo de interacción institucional para la implementación de este tipo de terapias (4).

En el caso que nos ocupa, el origen del que parte la generación de tejidos artificiales está en la voluntad del grupo de ingeniería tisular del Departamento de Histología de Granada de asumir el reto del cambio de paradigma arriba indicado y de insertarse en la nueva orientación que para la histología médica surge en la última década del siglo XX. En este sentido, el grupo de ingeniería tisular se constituye formalmente en 1999, al amparo de la normativa de creación de grupos de investigación que postula la Junta de Andalucía, y logra su primer proyecto de investigación en concurrencia competitiva sobre ingeniería tisular en 2004. Desde entonces y hasta nuestros días, la inmensa mayoría de los proyectos autonómicos, nacionales y europeos obtenidos por el grupo han estado dedicados a dicho fin. Con la experiencia de haber construido con anterioridad un prototipo de córnea artificial, el grupo comenzó a desarrollar el modelo de piel artificial anteriormente descrito. Dicho modelo, inicialmente publicado en 2012, fue con posterioridad objeto de una evaluación preclínica exhaustiva, *ex vivo* e *in vivo*, a diferentes niveles: viabilidad celular, perfil genético, análisis histológico e histoquímico de los distintos componentes y marcadores de diferenciación, análisis reológico de las propiedades biomecánicas, etc. (1,5).

En este contexto, y al igual que ocurrió con la córnea, el grupo de investigación de ingeniería tisular interactúa con la IATA (Iniciativa Andaluza en Terapias Avanzadas) -actualmente denominada RADYTÁ (Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas)- que es el organismo, creado por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía en 2008, destinado a impulsar el desarrollo y la incorporación de las terapias avanzadas en el sistema sanitario de Andalucía. De dicha interacción se deriva la imprescindible elaboración de toda la documentación que exige la normativa regulatoria que demanda la AEMPS para la traslación a la clínica de un medicamento de terapia

### Autor para la correspondencia

Redacción Anales RANM  
Real Academia Nacional de Medicina de España  
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid  
Tlf.: +34915470318 | E-Mail: secretaria@ranm.es

avanzada y el acceso a la red de salas blancas o salas GMP, que coordina la RAdytTA, en los Hospitales e Institutos de Investigación Biosanitarios. Fruto de ello fue, en una primera fase, la autorización concedida por la AEMPS a la piel artificial de Granada para su utilización, como medicamento de uso compasivo, en el centro regional de grandes quemados ubicado en el Hospital Virgen del Rocío. La piel artificial, destinada a cada paciente, con la aprobación para uso compasivo correspondiente, fue fabricada en calidad farmacéutica por los técnicos especialistas de la Sala GMP ubicada en el Hospital Virgen de las Nieves de Granada. De los diez primeros pacientes tratados, ocho han sobrevivido y dos fallecieron por sepsis. La evaluación histológica realizada en los primeros con microscopía óptica, electrónica, histoquímica e inmunohistoquímica, en biopsias obtenidas a los 30, 60 y 90 días postimplante, ha demostrado una excelente biointegración y biocompatibilidad, con la presencia de una textura epidérmica y dérmica ortotípica así como la presencia de marcadores de proliferación, adhesión celular y diferenciación celular igualmente ortotípicos (6). La eficacia terapéutica de estos resultados y el continuo y permanente intercambio de requerimientos y alegaciones durante los últimos ocho años, entre el grupo investigador y RAdytTA por un lado, y la AEMPS por otro, ha conducido, trece años después de la publicación inicial, a la autorización e incorporación de la piel artificial generada en la Universidad de Granada al listado de terapias avanzadas autorizadas para su uso.

Las reflexiones que nacen del proceso de generación y traslación brevemente descrito obedecen a la novedad que supone la implementación del proceso de traslación de un medicamento tisular y a la dificultad que supone abordar desde distintas instituciones y ángulos una convergencia no prevista en los organigramas ni en los protocolos de actuación de las mismas. En tal sentido, la necesidad de articular los departamentos y unidades de histología, responsables del conocimiento e investigación de los tejidos, con los centros y servicios sanitarios vinculados a su utilización como son, por ejemplo, los centros de medicina transfusional y bancos de tejidos, resulta fundamental. Y no solo por la investigación en la futura histología terapéutica, sino por la necesidad de establecer criterios de calidad histológica en la preservación para uso diferido de los actuales y futuros tejidos destinado a dicha finalidad (3). Por otra parte, organismos como RAdytTA resultan imprescindibles como elementos de articulación de grupos básicos de investigación, proveedores de futuros medicamentos tisulares, y los distintos servicios asistenciales que van a utilizarlo; una articulación que debe formularse de un modo transversal sin generar colisiones con la actual organización gerencial jerárquica que caracteriza al sistema sanitario. Un modelo a imitar sería en este sentido la exitosa Organización Nacional de Trasplantes.

Igual debe ocurrir con las salas GMP, cuyo número debe necesariamente incrementarse y

cuyos profesionales deben poseer la formación especializada que la actividad de las mismas requiere. Unas salas que, al servicio de la innovación creativa de los investigadores, por un lado, y de la elaboración específica de los medicamentos aprobados, en uso compasivo o consolidado, por otro, deben incardinarse, estructural y funcionalmente, en organismos transversales, como por ejemplo la RAdytTA antes citada. El objetivo no es otro que el interés general y las prioridades del sistema de salud prevalezcan sobre los intereses específicos de aquellos servicios asistenciales a los que, con frecuencia, están adscritas dichas salas.

La última reflexión está relacionada con la necesidad de fomentar la enseñanza y el aprendizaje de las terapias avanzadas en los programas formativos de los residentes y de los alumnos de las facultades de medicina y farmacia, en los que apenas está presente. Sin una clara concienciación de lo que significa esta nueva forma de curar, difícilmente podrán incardinarse las terapias avanzadas, y en concreto los medicamentos tisulares, en el horizonte terapéutico de los profesionales sanitarios.

La incorporación por la AEMPS de la piel artificial humana -el primer medicamento tisular- al listado oficial de las terapias avanzadas autorizadas para su uso es el resultado de un esfuerzo colectivo en el que han participado histólogos, cirujanos, técnicos y gestores que, en palabras de Paul Drucker, han creído, y finalmente demostrado, que la mejor forma de predecir el futuro es crearlo. Con esta primera piedra, con la autorización de uso de este primer medicamento tisular, se inicia para la histología médica un nuevo camino. Ahora procede, con la experiencia de lo realizado y con las reflexiones nacidas en el viaje, proseguir el camino sin desmayo y hacer camino al andar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Carriel V, Garzón I, Jiménez JM, et al. Epithelial and stromal developmental patterns in a novel substitute of the human skin generated with fibrin-agarose biomaterials. *Cells Tissues Organs*. 2012;196(1):1-12.
2. <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/medicamentos-de-fabricacion-no-industrial/terapias-avanzadas/listado-de-autorizacion-de-uso/> (Consultado el 23 de junio de 2023)
3. Campos A. Histología médica. Su ser y su tiempo. Discurso de apertura. Madrid. Real Academia Nacional de Medicina; 2023.
4. Campos A. Ingeniería Tisular, Universidad y Sistema de Salud. *An. RANM*. 2019. 136(02):124-130.
5. Ionescu AM, Chato-Astrain J, Cardona JC, et al. Evaluation of the optical and biomechanical properties of bioengineered human skin generated with fibrin-agarose biomaterials. *J Biomed Opt*. 2020 .25(5):1-16

6. Martin-Piedra MA, Carmona G, Campos F, et al. Histological assessment of nanostructured fibrin-agarose skin substitutes grafted in burnt patients. A time-course study. *Bioeng Transl Med.* 2023.;8(6):e10572