



La importancia de la  
cadena de frío



# Índice

	Pág.
Política editorial .....	III
Tipos de artículos .....	III
Información para los autores / (Normas de publicación) .....	V
Consejo Editorial, Comité Editorial y Comité Científico .....	VII
 Artículos	
<b>Interacciones entre productos fitoterápicos y fármacos anticoagulantes orales y antiagregantes plaquetarios. Detección en farmacias comunitarias de Sevilla</b> <i>Interactions between phytotherapeutic products and oral anticoagulant and antiplatelet drugs. Detection in community pharmacies of Seville</i>	
Caballero F, Quílez AM, García-Giménez MD .....	106-119
<b>Diseño de un protocolo de intervención para aplicar a pacientes de riesgo cardiovascular atendidos en la farmacia comunitaria</b> <i>Design of an intervention protocol to be applied to cardiovascular risk patients cared for in the community pharmacy</i>	
Buena vida P, de la Matta-Martín MJ, de la Puerta R, Martín-Calero MJ .....	120-137
<b>Uso de plantas medicinales en la provincia de Sevilla</b> <i>Use of medicinal plants in the province of Seville</i>	
Caro RA, Carrera JP, Cabello MM, Guerrero BV, Ovelar C, Ennme I, Jiménez MD .....	138-147
<b>La insuficiencia respiratoria aguda en el <i>Kitab al-Taysir</i> de Avenzoar. Causas, diagnóstico y tratamiento</b> <i>Acute respiratory failure at Kitab al-Taysir in Avenzoar. Causes, diagnosis and treatment</i>	
Herrera-Carranza M .....	148-160
<b>¿Se sabe con seguridad quién fue la primera mujer farmacéutica de la historia?</b> <i>Is it really known who the first female pharmacist in history was?</i>	
Núñez-Valdés J, Ramos A .....	161-168
<b>Efectos biológicos de la Vitamina C y su implicancia en el diseño de formulaciones tópicas</b> <i>Biological effects of Vitamin C and its implication in the design of topical formulations</i>	
Brignone SG, Ravetti S, Palma SD .....	169-182
<b>Estatinas y riesgo de diabetes tipo 2: resumen de las evidencias clínicas y factores que podrían favorecer la incidencia</b> <i>Statins and incident type 2 diabetes: a summary of clinical evidence and risk factors</i>	
Hidalgo-Luque EM, Álvarez de Sotomayor M .....	183-195
<b>Nuevos horizontes para la enfermedad celiaca: terapias no dietéticas</b> <i>New horizons for celiac disease: non-dietary therapies</i>	
Segura V, Ruiz-Carnicer A, Sousa C, Moreno ML .....	196-209

**Disminución de la actividad de la insulina por posible rotura de la cadena de frío**  
*Decrease in insulin activity due to possible breakage of the cold-chain storage*  
González-Rodríguez ML .....210-214

**Intervención farmacéutica en terapia antidepresiva de un paciente con  
Enfermedad de Parkinson: a propósito de un caso**  
*Pharmaceutical intervention in antidepressive therapy of a patient with  
Parkinson's disease: report of clinical case*  
Ortega D .....215-218

# REVISTA ESPAÑOLA DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS

## POLÍTICA EDITORIAL

La REVISTA ESPAÑOLA DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS (nombre abreviado según norma ISO-4: *Rev Esp Cienc Farm* y acrónimo RESCIFAR) es una revista científica internacional de carácter multidisciplinar en el ámbito de la Farmacia. Aceptará para su estudio y evaluación, trabajos originales, no publicados ni remitidos simultáneamente a otras publicaciones, que se refieran a los distintos aspectos relacionados con el medicamento y los productos sanitarios. Concretamente, aceptará estudios sobre medicamentos, su análisis, aplicaciones en Farmacia Hospitalaria o comunitaria, Farmacia Clínica, Atención Farmacéutica, Farmacoterapia, Tecnología Farmacéutica, Microbiología, Nutrición, Legislación y Gestión, Historia, Farmacia asistencial, Industria Farmacéutica, Distribución, etc.

Es la revista científica oficial del Real e Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Sevilla, con periodicidad cuatrimestral (febrero, junio y octubre), de manera ininterrumpida. Acepta manuscritos en español e inglés.

La revista publica, artículos originales, originales breves, casos clínicos, revisiones completas, mini revisiones y comunicaciones breves. Las lecciones de aprendizaje, comentarios y cartas al director también pueden ser considerados para su publicación. También se podrán incluir fe de erratas y retractaciones. La revista RESCIFAR se adhiere a las recomendaciones de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas elaboradas por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, cuyo texto oficial se encuentra disponible en: <http://www.icmje.org/recommendations/>

Todos los manuscritos presentados para su publicación serán sometidos inmediatamente a una revisión por pares (*peer-review journal*), por los miembros del Consejo Editorial y con evaluadores externos. Los autores obtendrán información sobre el artículo, aceptación, revisión o rechazo en un tiempo máximo de 60 días tras la recepción del trabajo.

La revista RESCIFAR se reserva el derecho de admitir publicidad comercial relacionada con diferentes aspectos de las Ciencias de la Salud, si lo cree oportuno.

## TIPOS DE ARTÍCULOS

**Revisiones.** Estos artículos proporcionan un resumen exhaustivo de temas de interés general de amplio alcance para los científicos farmacéuticos. Se incluirán bajo esta tipología los estudios bibliométricos, las revisiones sistemáticas, los metaanálisis y las metasíntesis. Deben estar estructurados en los siguientes apartados: Introducción, Métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones. La extensión máxima del artículo será de 5000 palabras y se admite un número máximo de 10 tablas y figuras. Tendrán un máximo de 100 referencias bibliográficas. Además, debe aparecer un resumen estructurado de no más de 500 palabras (en inglés y español). Se incluirán un mínimo de 3 palabras clave y un máximo de 6 (en inglés y español).

**Originales.** Son descripciones completas de resultados experimentales y / o teóricos significativos y originales que se ajustan al alcance de RESCIFAR. Se requiere que los manuscritos sean escritos de manera clara y concisa y que incluyan únicamente datos relevantes para llegar a sus conclusiones finales. Deben estar estructurados en los siguientes apartados: Introducción, Material y Métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones. Preferiblemente, los manuscritos no deben exceder las 5000 palabras de texto y un total de 8 figuras y / o tablas. Los datos extra experimentales y / o teóricos en forma de figuras y tablas se deben depositar en Información Suplementaria. Los trabajos originales incluirán un resumen estructurado de 300 palabras como máximo (en inglés y español). Se recomienda un máximo de 40 referencias bibliográficas. Además, incluirán un mínimo de 3 palabras clave y un máximo de 6 (en inglés y español).

**Originales breves.** Trabajos de las mismas características que los originales, pero que pueden ser publicados de forma abreviada por

la concreción de sus objetivos y resultados. La extensión máxima del texto será de 2000 palabras, con un máximo de 3 tablas o figuras (para las normas de tablas y figuras véase más adelante). La estructura de estos trabajos será la misma que la de los originales, con un resumen estructurado de 150 palabras (en inglés y español) y 20 referencias bibliográficas como máximo. Además, incluirán un mínimo de 3 palabras clave y un máximo de 5 (en inglés y español).

**Comunicaciones breves.** Se trata de publicar resultados preliminares experimentales y/o teóricos significativos y originales que se ajustan al alcance de la revista. Los resultados deben ser de suficiente importancia, originalidad e interés general para justificar la publicación acelerada. Se les pide a los autores que escriban sus manuscritos de manera clara y concisa y que incluyan solo datos cruciales para llegar a sus conclusiones finales. Preferiblemente los manuscritos no deben exceder las 2000 palabras de texto y un total de 4 figuras y/o tablas. Los datos extra experimentales y / o teóricos en forma de figuras y tablas se deben depositar en Información Suplementaria.

**Casos clínicos.** Esta sección tiene como objeto comunicar experiencias de práctica profesional en los diversos ámbitos de la salud pública y la farmacia, que contengan componentes novedosos y relevantes para el ejercicio profesional. La extensión máxima del texto será de 1200 palabras y como máximo se admitirán 2 tablas o figuras. Además, tendrán un máximo de 10 referencias bibliográficas. No es necesario que el texto se estructure formalmente, pero deberá guardar la lógica narrativa (introducción, desarrollo de la experiencia, conclusiones) e incluir un resumen de 150 palabras como máximo y un mínimo de 3 palabras clave y un máximo de 6 (en inglés y español).

**Lecciones de aprendizaje.** Son artículos cortos (600 palabras) que proporcionan a los autores un medio para informar a otros científicos sobre temas críticos, experiencias y observaciones, cuyas descripciones no serían apropiadas para un artículo de investigación, comunicación, nota, comentario o revisión típica. Los ejemplos incluyen, entre otros, información clave sobre un problema de fabricación imprevisto,

conocimiento acumulado para el desarrollo de un método analítico o de formulación dada. Cada artículo será revisado directamente por un editor con experiencia en el área científica relevante. Debido a que cada uno de estos artículos representa la opinión personal, la experiencia y/o las percepciones del autor, no se requieren datos (si bien, podrían incluirse) ni es necesario divulgar la identidad de un medicamento determinado. Los artículos pueden contener hasta tres referencias clave.

**Comentarios.** Se presentan los comentarios de salud en su globalidad, así como comentarios de temas especiales (solo por invitación), considerando opiniones de los autores sobre temas científicos o técnicos dentro del alcance de RESCIFAR. Si el Comentario critica el contenido de un Artículo o Nota publicada en la revista, los autores del artículo original tendrán la oportunidad de presentar un Comentario de “respuesta” y un Comentario “crítico”. Los autores interesados en preparar este tipo de aportación, deben proporcionar un breve resumen al Editor, solicitando invitaciones para enviar manuscritos en esta categoría.

**Cartas al director.** Esta sección pretende incluir de manera prioritaria observaciones científicas y de opinión formalmente aceptables sobre trabajos publicados en fecha reciente en la revista, o sobre otros temas relevantes y actuales sobre salud pública y la farmacia. La extensión máxima será de 700 palabras, y se admitirán una tabla o figura y hasta 5 referencias bibliográficas. Se dará oportunidad de réplica a los autores del trabajo comentado.

**Fe de erratas y retractación.** Si se encuentran errores en el documento publicado, el autor debe enviar una corrección del error al Editor Jefe para su publicación en la Sección de Erratas de la revista. También se publicarán retractaciones cuando se ha detectado algún tipo de fraude en la preparación o en los resultados de una investigación publicada. La retractación del manuscrito será comunicada a los autores y a las autoridades o la directiva de la institución a que pertenezcan.

## INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES / NORMAS DE PUBLICACIÓN

Cada trabajo, en función del tipo de artículo anteriormente expresado, deberá estar estructurado según se ha comentado. El trabajo debe presentarse de acuerdo con la plantilla que se encuentra en la web de la revista.

Los artículos se enviarán en castellano, por ser el idioma oficial de la revista; no obstante, también se aceptarán artículos en inglés.

Durante la elaboración del manuscrito podrán añadirse abreviaturas, las cuales serán previamente identificadas y especificadas en su primera aparición. Se recomienda el uso de abreviaturas comunes en el lenguaje científico. No se permitirá el uso de abreviaturas en el título ni el resumen, únicamente en el cuerpo principal del manuscrito. Se deberá hacer especial hincapié en la expresión correcta y adecuada de las unidades de medida. Las palabras en latín o en otros idiomas deben ponerse en cursiva. Para asegurar que todos los caracteres especiales utilizados estén incrustados en el texto, deben insertarse como un símbolo en un formato de estilo que no lo pierda tras la conversión del texto a PDF/XML u otros procesos de maquetación. Las ecuaciones químicas, nombres químicos, símbolos matemáticos, unidades de medidas, concentraciones y unidades de física y química deben ajustarse al sistema internacional de unidades (SI) y al *Chemical Abstracts* o IUPAC. Todas las mediciones deben ser rotuladas solo en SI.

Los manuscritos se presentarán de acuerdo con el siguiente orden y estructura:

### **Título**

Los títulos adquieren gran importancia, ya que deben describir adecuadamente el contenido del trabajo. Su redacción debe ser breve, clara e informativa sobre los contenidos del manuscrito (máximo 120 caracteres sin espacios). Deben evitarse símbolos, fórmulas o abreviaturas arbitrarias, excepto símbolos químicos para indicar la estructura de los compuestos. El título debe proporcionarse en castellano y en inglés.

### **Autores**

A continuación, se debe especificar el nombre y apellidos de cada uno de los autores teniendo en cuenta la forma de firma para indexación en bases de datos internacionales (véase <http://www.accesowok.fecyt.es/>) y según la firma bibliográfica de cada autor. Se identificará la afiliación de los autores con números arábigos en superíndice, remitiendo al nombre de la institución, departamento o centro, y el país al que pertenecen. Se incluirá el correo electrónico del autor de correspondencia.

### **Resumen y palabras clave**

#### • Resumen

El resumen, que debe redactarse en castellano y en inglés, deberá incluirse en los originales, en las revisiones y en los originales breves. Tendrá una extensión máxima de 300 palabras. Es aconsejable que incluya, al menos, los siguientes apartados: objetivos, métodos, resultados y conclusiones. En él deberá quedar plasmado el problema y el enfoque experimental y establecer los principales hallazgos y conclusiones. No se pueden usar notas al pie o abreviaturas indefinidas.

#### • Palabras clave

Se proporcionarán de 3 a 6 palabras clave, en castellano y en inglés, que reflejen el contenido científico del manuscrito.

Además de facilitar la indexación de artículos, nuestro sistema de palabras clave ayuda en la asignación de revisores cualificados para el manuscrito.

### **Texto y cuerpo del manuscrito con sus diferentes apartados**

**Introducción.** Debe fundamentar el estudio mediante exposición de los antecedentes y resumiendo su marco, sin necesidad de revisar de manera exhaustiva el tema. Se debe finalizar con una exposición clara del objetivo del trabajo. Se incluirán sólo aquellas referencias estrictamente necesarias según criterios de actualidad y relevancia en relación con los fines del estudio.

**Material y Métodos.** Es la parte fundamental y más crítica del manuscrito. Los procedimientos experimentales deben describirse con suficiente detalle para permitir que otros repitan los experimentos.

En el caso de trabajos de investigación en laboratorio, deben incluirse los nombres de productos y fabricantes, con ciudad y país. Los nuevos procedimientos experimentales deben describirse en detalle, pero los procedimientos publicados deben referirse meramente a la bibliografía que cita las modificaciones originales y publicadas. Cuando se trate de trabajos experimentales en que se hayan utilizado grupos humanos, hay que especificar el lugar, la población del estudio por sexo y edad, y el momento de su realización. Debe especificarse el proceso para la selección de los sujetos o los fenómenos estudiados, incluyendo la información necesaria acerca del diseño, los procedimientos, los instrumentos de medida y los métodos de análisis empleados. Esta sección debe incluir información suficiente para que otros/as autores/as puedan replicar el trabajo.

La investigación con animales, los autores deben indicar si los procedimientos seguidos están de acuerdo con las normas establecidas en la octava edición de la Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio ([grants.nih.gov/grants/olaw/Guide-for-the-care-and-use-of-Laboratory-animals/](http://grants.nih.gov/grants/olaw/Guide-for-the-care-and-use-of-Laboratory-animals/)), publicado por la *National Academy of Sciences, The National Academies Press, Washington, DC*).

Asimismo, los manuscritos que contienen datos generados a partir de estudios en animales y/o humanos, se debe especificar el comité y la institución que aprobó los protocolos experimentales utilizados para generar estos datos y, en todo caso, si se han respetado los acuerdos de la Declaración de Helsinki en su revisión de octubre del año 2000, elaborada por la Asociación Médica Mundial (<http://www.wma.net/>). No deben utilizarse los nombres ni las iniciales de las personas que hayan participado formando parte de la muestra estudiada.

**Resultados.** Deben ser claros, concisos y bien explicados. Las tablas y figuras deben estar diseñadas para maximizar la presentación y la comprensión de los datos experimentales. Se recomienda no repetir información de las tablas o gráficos en el texto.

Como regla general, la interpretación de los resultados debe reservarse para la sección de discusión; no obstante, en algunas circunstancias puede ser conveniente combinar los resultados y la discusión en una sola sección.

**Discusión.** La finalidad de esta sección es interpretar los resultados y relacionarlos con el conocimiento existente en el campo de la manera más clara y breve posible. Deben señalarse las fortalezas y limitaciones del estudio, y comentar sus posibles implicaciones en la interpretación de los resultados.

La información dada en otra parte del manuscrito no debe repetirse en la discusión y se deben evitar extensas revisiones de la literatura.

**Conclusiones.** Se deberán destacar los aspectos más importantes de los datos obtenidos de forma breve y con mensajes directos

**Bibliografía.** Se incluirán las citas que hayan sido utilizadas en la elaboración del manuscrito y que quede constancia de ellas en el texto. Deberán ser ordenadas según su aparición en el texto y ser incluidas dentro del mismo entre paréntesis y con números arábigos. Las referencias seguirán estrictamente las normas de Vancouver. Cada trabajo citado deberá tener un número único asignado por estricto orden de citación. Aunque una obra sea citada en más de una ocasión, mantendrá el mismo número en todas las referencias.

**Tablas.** Se recomienda la tabulación de los resultados experimentales cuando ello conduce a una presentación más efectiva o a un uso más económico del espacio.

Las tablas se numerarán con números arábigos consecutivamente de acuerdo con su aparición en el texto y se deben citar dentro de este.

Cada tabla será incluida en una página en solitario y deberá ser numerada de forma correlativa a su aparición en el texto con números arábigos (Tabla 1, Tabla 2,...) y un título breve, pero suficientemente explicativo, en su parte superior. Cada columna de la tabla ha de tener un breve encabezado. Se incluirán las necesarias notas explicativas a pie de tabla, y dentro de la tabla las llamadas irán con letras minúsculas en superíndice y en orden alfabético (a, b...).

En la plantilla se indicará claramente la ubicación de cada una de las tablas.

**Figuras.** Tanto gráficos como fotografías, dibujos o esquemas se consideran figuras. Estas no deben repetir datos ya presentados en el texto o en las

tablas. Las leyendas de las figuras se incluirán al pie. Las figuras se identificarán con números arábigos que coincidan con su orden de aparición en el texto. Los autores deben asegurarse de citar las figuras dentro del texto. Las leyendas y los pies de las figuras deberán contener información suficiente para poder interpretar los datos presentados sin necesidad de recurrir al texto. Para las notas explicativas a pie de figura se utilizarán llamadas con letras minúsculas en superíndice y en orden alfabético (a, b...). Deben presentarse cada una en una página por separado.

En la plantilla se indicará claramente la ubicación de cada una de las figuras.

Opcionalmente, se podrá incluir al final de la plantilla los siguientes apartados:

**Agradecimientos.** Esta sección debe reconocer el apoyo de financiación, la asistencia técnica, el asesoramiento científico, obsequios, etc.

**Contribuciones de los autores.**

**Financiación.**

**Conflicto de interés.**

## CONSEJO EDITORIAL

El Consejo Editorial estará formado por el Comité Editorial y el Comité Científico.

El Comité Editorial se responsabilizará de la administración general de la publicación, así como de establecer la política y estrategia de la revista con el fin de lograr una posición significativa en la Sociedad.

Estará formado por presidente, vicepresidente, secretario, tesorero y 4 vocales.

El Comité Científico se encargará de gestionar el proceso de revisión de los manuscritos recibidos, tutelar la calidad de los trabajos publicados y mantener adecuadas relaciones con la comunidad científica.

Estará formado por 3 Editores Jefe y un número de Editores que oscilará entre un mínimo de 20 y un máximo de 40 personas.

---

**Edita:** Real e Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Sevilla

**Maquetación y producción:** Euromedia Comunicación

Rev Esp Cien Farm. 2020;1(2).

## COMITÉ EDITORIAL

Presidente: Manuel Pérez Fernández  
Vicepresidente: Manuel Ojeda Casares  
Secretario: Juan Pedro Vaquero Prada  
Tesorero: Juan Luis Barea Ledesma  
Vocal: María Álvarez de Sotomayor Paz  
Vocal: Pedro Bueno López  
Vocal: Ana Isabel del Moral García  
Vocal: Leopoldo Gutiérrez-Alviz Conradi

## COMITÉ CIENTÍFICO

### Editores Jefe

Antonio María Rabasco Álvarez  
Ana María Cameán Fernández  
Antonio Ventosa Uceró

### Editores

María Isabel Andrés Martín  
Carolina Arjona Murube  
Antonio Blanes Jiménez  
Fernando Cansino Calvo  
Fernando Caro Cano  
Santiago Cuéllar Rodríguez  
María de Toro Crespo  
María de la Matta Martín  
María Teresa Díaz Carmona  
María Luisa González Rodríguez  
Ana Herranz Alonso  
Joaquín Herrera Carranza  
María Dolores Herrera González  
Gema Herrerías Esteban  
Antonio Hoys García  
Alejandra León Botubol  
Pilar León Lozano  
María de Lourdes Moreno Amador  
Esteban Moreno Toral  
Juan Núñez Valdés  
Milagros Olías Valdés  
Domingo Ortega López  
Santiago D. Palma  
Marisol Pedrosa Carrera  
Manuel Posada de la Paz  
Antonio Ramos Carrillo  
Claudio J. Salomón  
Matilde Sánchez Reyes  
Francisco Zaragoza García

---

**Impresión:** Imprenta Galán

**Depósito Legal:** SE-1252-2020

**ISSN:** 2660-6356



Artículo original

## Interacciones entre productos fitoterápicos y fármacos anti-coagulantes orales y antiagregantes plaquetarios. Detección en farmacias comunitarias de Sevilla

Interactions between phytotherapeutic products and oral anticoagulant and antiplatelet drugs. Detection in community pharmacies of Seville

Caballero F<sup>1\*</sup>, Quílez AM<sup>2</sup>, García-Giménez MD<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Farmacéutico comunitario. Camas, Sevilla (España)

<sup>2</sup>Departamento Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla (España)

\*Correspondencia: fernandocaballero1991@gmail.com

Recibido: 14.12.20; aceptado: 23.12.20

**Resumen:** El potencial de interacción de los fitoterápicos con fármacos Anticoagulantes Orales (ACOs) y Antiagregantes plaquetarios (AAPs) supone una preocupación para los profesionales de la salud en la actualidad. Factores como la edad, la polimedicación o los polimorfismos genéticos pueden favorecer la aparición de interacciones o el agravamiento de reacciones adversas. Objetivos: Detectar potenciales interacciones entre fitoterápicos y fármacos de síntesis en pacientes de Oficinas de farmacia del área metropolitana de Sevilla, así como documentar y discutir su posible relevancia considerando factores de riesgo de acuerdo con los datos aportados en Bibliografía y los pacientes potencialmente implicados. Material y Métodos: Búsqueda en monografías EMA (European Medicines Agency) y ESCOP (European Scientific Cooperative On Phytotherapy), Libros y Manuales de Fitoterapia y Bases de datos. Aplicación de un cuestionario anónimo sobre el uso de plantas medicinales en los pacientes de Oficina de Farmacia. Resultados: Consecuencia de la revisión bibliográfica, se han seleccionado 26 drogas vegetales, de las cuales sólo 9 tienen descritas interacciones potenciales en las monografías de referencia EMA y ESCOP. De algunas drogas, como la hoja de ginkgo, se dispone de muchos estudios y se han demostrado sus efectos potenciadores de la actividad antiagregante, mientras que otras como la raíz de ginseng muestran resultados más contradictorios. Del fruto de arándano rojo y el bulbo de ajo se dispone además de estudios sobre la influencia de los polimorfismos genéticos en vías farmacodinámicas sobre el resultado de la interacción. El 21,4% (n=54) de los pacientes encuestados en las Oficinas de Farmacia consumía alguno de estos fitoterápicos. Se detectaron 4 casos de interacciones potenciales, basadas en un posible aumento del INR y riesgo de hemorragias, concurriendo en estos pacientes factores de riesgo como edad avanzada (>70 años), consumo diario del fitoterápico y polimedicación. Conclusión: las evidencias disponibles deben ser tenidas en cuenta en la práctica clínica y en futuros estudios, extremando las precauciones al asociar estos fármacos, a pesar de que en algunos casos no se haya determinado la causalidad de las interacciones.

**Abstract:** The potential to interaction of herbal medicines with Oral Anticoagulants (OACs) and Antiplatelet (AAPs) drugs is a concern for health professionals today. Factors such as age, poly medication or genetic polymorphisms can favor the appearance of interactions or the worsening of adverse reactions. Objectives: Detect potential interactions between herbal medicines and synthetic drugs in patients at Pharmacy Offices in the Seville metropolitan area, as well as document and discuss their possible relevance considering risk factors according to the data provided in the Bibliography and the patients potentially involved. Material and Methods: search in monographs EMA (European Medici-

nes Agency) and ESCOP (European Scientific Cooperative On Phytotherapy), Phytotherapy Books and Manuals and Databases. Application of an anonymous questionnaire on the use of medicinal plants in Pharmacy Office patients. Results: as a consequence of the bibliographic review, 26 herbal drugs have been selected, of which only 9 have potential interactions described in the reference monographs EMA and ESCOP. For some drugs, such as ginkgo leaf, many studies are available and have shown their potentiating effects on antiplatelet activity, while others such as ginseng root show more contradictory results. Studies on the influence of genetic polymorphisms in pharmacodynamic pathways on the result of the interaction are also available on the cranberry fruit and the garlic bulb. 21,4% (n = 54) of the patients surveyed in the Pharmacy Offices consumed some of these herbal medicines. Four cases of potential interactions were detected, based on a possible increase in INR and risk of bleeding, with risk factors such as advanced age (> 70 years), daily use of herbal medicine and polypharmacy. Conclusion: the available evidence must be taken into account in clinical practice and in future studies, taking extreme precautions when associating these drugs, despite the fact that in some cases the causality of the interactions has not been determined.

**Palabras clave:** Fitoterapia, Interacción Farmacológica, Anticoagulante, Antiagregante, Atención Farmacéutica.  
**Keywords:** Phytotherapy, Drug Interaction, Anticoagulant, Antiplatelet, Pharmaceutical Care.

## 1. Introducción

Los extractos de plantas y los fitoterápicos en general, tienen una compleja composición química donde pueden encontrarse compuestos de diferente naturaleza: flavonoides, taninos, alcaloides, terpenos, esteroides, etc. Este hecho tiene como consecuencia la facilidad de posibles interacciones entre este tipo de fármacos y los sintéticos. Por eso es indispensable seguir profundizando en la investigación fitoquímica con el fin de prevenir posibles interacciones entre ellos y otros medicamentos [1].

Este potencial de interacción supone una preocupación para los profesionales de la salud en la actualidad, siendo los Anticoagulantes Orales (ACOs) y Antiagregantes plaquetarios (AAPs) unos de los grupos de fármacos más frecuentemente implicados en interacciones con plantas medicinales [2]. Varias revisiones sistemáticas basadas en datos clínicos y estudios in vitro han mostrado que la warfarina es el principio activo implicado con mayor frecuencia en interacciones con fitoterápicos [3]. Se desconoce la incidencia real, pero se han reportado casos de sangrado por el uso de productos a base de bulbo de ajo, hoja de ginkgo o raíz de ginseng en pacientes tratados con warfarina o ácido acetilsalicílico [4]. Factores como la edad, la polimedición, el empleo de medicamentos de estrecho margen terapéutico (como es el caso de los ACOs), o los polimorfismos genéticos [5]

pueden favorecer la aparición de interacciones o el agravamiento de reacciones adversas en la administración conjunta de fitoterápicos y fármacos de síntesis [6].

A menudo, la calidad de los estudios acerca de estas interacciones no es la adecuada, ya que ofrecen algunos resultados contradictorios y no siempre están basados en evidencias clínicas, o bien existe una falta de información en la descripción del producto fitoterápico, por lo que es necesaria una evaluación equilibrada y crítica de las evidencias disponibles para establecer las interacciones que son realmente relevantes [7]. Actualmente se están realizando investigaciones entre las posibles interacciones de diferentes componentes de los fitoterápicos, especialmente flavonoides, sobre su efecto en algunas actividades enzimáticas del citocromo P450, implicado en el metabolismo de muchos fármacos [8].

Las monografías de la EMA (European Medicines Agency) y de ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy) representan buenos ejemplos de esta visión, siendo las de referencia en la actualidad. Algunos autores clasifican las interacciones según su grado de evidencia en las categorías: confirmadas, basadas en un único caso clínico, potenciales o teóricas y no conocidas [4], pero la EMA únicamente considera relevantes las interacciones evidenciadas clínicamente en humanos y en estudios de calidad [9].

La automedicación y la demanda creciente de medicamentos fitoterápicos para el tratamiento de patologías tratadas en atención primaria, hace necesario el conocimiento por parte del farmacéutico y otros profesionales de la salud acerca de estas posibles interacciones. Dado que la Oficina de Farmacia es un punto de venta habitual de productos fitoterápicos, y el farmacéutico, como único profesional del medicamento, tiene acceso a conocer el tratamiento farmacológico de los pacientes, desde este establecimiento sanitario se puede realizar la detección de las mismas.

## 2. Objetivos

Detectar potenciales interacciones entre fitoterápicos y fármacos de síntesis en pacientes de Oficinas de Farmacia del Área Metropolitana de Sevilla, así como documentar y discutir su posible relevancia considerando factores de riesgo de acuerdo con los datos aportados en Bibliografía y los pacientes potencialmente implicados.

## 3. Material y métodos

### Revisión bibliográfica

Consistió en una revisión exhaustiva sobre los estudios y casos reportados de interacciones entre drogas vegetales y fármacos ACOs y/o AAPs, utilizándose distintas fuentes bibliográficas para la obtención de datos.

- Libros y manuales:
  - *Stockley's herbal medicines interactions: a guide to the interactions of herbal medicines*. Williamson E, Driver S, Baxter K. 2ª edición. Londres: Pharmaceutical Press; 2013.
  - *Herbs & Natural Supplements. An evidence-based guide*. Braun L, Cohen M. 3ª edición. Australia: Elsevier; 2010.
  - *Manual de Fitoterapia*. Castillo E, Martínez I. 2ª edición. Madrid: Elsevier; 2015.
  - *Catálogo de Plantas Medicinales*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Colección Consejo 2010. Madrid: CGCOF; 2010.
- Monografías sobre plantas medicinales

publicadas por EMA (*European Medicines Agency*) y ESCOP (*European Scientific Cooperative on Phytotherapy*).

- Bases de datos científicas: se realizaron búsquedas de artículos en *PubMed*, *Scopus*, *Web of Science*, *Cochrane* y *UpToDate*. Las palabras claves usadas fueron “*interactions herbs-drugs*”. Fueron seleccionados los artículos publicados a partir del año 2000 que abordaban casos de interacciones, así como artículos de revisión o acerca del uso de plantas medicinales.
- Páginas webs:
  - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es> [Consultado en noviembre de 2020].
  - Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en: <https://www.portalfarma.com> [Consultado en noviembre de 2020].
  - Sociedad Española de Fitoterapia. Disponible en: <https://www.sefit.es> [Consultado en noviembre de 2020].
  - Revista de Fitoterapia. Disponible en: [http://www.fitoterapia.net/revista/revista\\_sumarios.php](http://www.fitoterapia.net/revista/revista_sumarios.php) [Consultado en noviembre de 2020].
  - The Plant List. Disponible en: <http://www.theplantlist.org/> [Consultado en octubre de 2020].

### Expresión de resultados bibliográficos

Los resultados fueron mostrados en tablas en las que se agruparon las drogas vegetales según la Clasificación de Plantas Medicinales del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos [10]. En ellas se indica el nombre común de la planta, especie, familia, droga y descripción de la interacción según EMA, ESCOP, Catálogo de Plantas Medicinales u otras fuentes bibliográficas. De algunas drogas se añadió una tabla adicional en referencia a la influencia de ciertos polimorfismos genéticos en el resultado de la interacción.

Detección de potenciales interacciones entre pacientes de oficinas de farmacia del área metropolitana de Sevilla.

Se realizó un estudio descriptivo, observacional

no intervencionista y transversal, basado en la información aportada por los pacientes a través de la aplicación de un cuestionario acerca del uso de plantas medicinales. Los ítems del cuestionario aplicado, la formulación de preguntas y los formatos de respuestas han sido seleccionados con vistas a los objetivos perseguidos y han sido validados comprobando una adecuada comprensión, fiabilidad, validez y buena adaptación cultural [11]. Para la elaboración del cuestionario, se tomaron como referencia encuestas validadas y empleadas previamente en otros trabajos similares [12-15]. La participación de los pacientes fue solicitada de manera voluntaria por parte de los farmacéuticos, y el consentimiento se realizó por escrito, autorizando los pacientes que los datos fueran tratados de forma anónima, marcando una casilla al respecto en el cuestionario. Ninguno de estos documentos, ni la base de datos que se generó a partir de ellos ha llevado datos personales ni identificativos de los pacientes. Todos los farmacéuticos participantes garantizaron el cumplimiento de la normativa de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal en España, en relación a la confidencialidad de los datos aportados por los pacientes.

La población diana fueron aquellos pacientes que solicitaron productos fitoterápicos o los aceptaron en una dispensación activa aconsejados por el farmacéutico en la Oficina de Farmacia, siguiendo los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años en el momento del inicio del estudio.
- Pacientes que consuman productos fitoterápicos en cualquiera de sus registros, ya sean "Medicamentos Tradicionales a base de Plantas Medicinales" (MTP) o "Complementos Alimenticios" (CA), así como Especialidades Farmacéuticas cuyos principios activos sean de origen vegetal.
- Pacientes que proporcionen información completa, necesaria y fiable para cuantificar los objetivos del estudio.

El periodo del estudio fue de 11 meses (mayo 2016-abril 2017), participando 14 farmacias y consiguiendo una muestra total de 252 pacientes. Los datos obtenidos se

introdujeron en Microsoft Office Excel para su posterior análisis. Para la identificación de interacciones potenciales, en primer lugar se seleccionaron los pacientes "consumidores de fármacos ACOs y/o AAPs", y se seleccionaron aquellos pacientes que consumían de manera concomitante un fitoterápico cuya posible interacción farmacológica hubiese sido recogida previamente en la Tabla de Resultados obtenidos de la búsqueda bibliográfica. Además, se analizaron los Factores de Riesgo para la Interacción (FRI): edad avanzada, polimedicación y frecuencia de consumo del fitoterápico.

#### 4. Resultados

##### Revisión bibliográfica

Dio lugar a la selección de 26 drogas vegetales, de las cuales sólo 9 tienen descritas interacciones potenciales con ACOs y/o AAPs en las monografías de referencia EMA y ESCOP (Tabla 1). De dos drogas (bulbo de ajo y fruto de arándano rojo) se dispuso información sobre interacciones genotipodependientes (Tabla 2).

##### Resultados en Oficinas de Farmacia

El 21,4% (n=54) de los encuestados consumía alguna PM que podría interaccionar con anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios, según los resultados de la búsqueda bibliográfica. Se han detectado 4 casos de interacciones potenciales con estos fármacos, basadas en un posible aumento del INR y riesgo de hemorragias (Tabla 3). En todos ellos se identificaron Factores de riesgo para la interacción, como la edad avanzada (>70 años), el consumo diario del fitoterápico o la polimedicación (>4 fármacos empleados).

#### 5. Discusión

Las drogas pertenecientes al grupo C: aparato vascular, han sido muy estudiadas al respecto y se dispone de muchas evidencias, como es el caso de la hoja de Ginkgo biloba L. Se ha comprobado mediante ensayos *in vitro* que el ginkgólido B, y en menor medida otros ginkgólidos, son potentes inhibidores del Factor Activador de Plaquetas (PAF) por antagonismo con su receptor plaquetario [8]. Este efecto podría ser aditivo al de los AAPs, aunque en raras ocasiones daría lugar a complicaciones

hemorrágicas [31]. Así, a pesar de los casos reportados de hemorragia por la ingesta de extracto de ginkgo en pacientes tratados con ácido acetilsalicílico (AAS), algunas revisiones

sistemáticas y ensayos clínicos realizados no muestran cambios significativos en el sangrado o la actividad plaquetaria, y consideran esta interacción como improbable [32]. De igual

**Tabla 1.** Interacciones de drogas vegetales con fármacos Anticoagulantes y/o Antiagregantes reportadas por las fuentes consultadas.

<b>A04: ANTIEMÉTICOS</b>			
<b>JENGIBRE</b> ( <i>Zingiber officinale</i> R.) ( <i>Zingiberaceae</i> ) Droga: Rizoma	<b>EMA:</b> ACOs y AAPs → se han publicado casos de ↑ de INR y sangrado en pacientes tratados con warfarina o fenprocumón [16].	<b>CPM:</b> ACOs y AAPs → <i>in vitro</i> actividad antiagregante plaquetaria por posible inhibición de COX, posible riesgo de hemorragias [10].	
<b>A03: ANTIULCEROSOS</b>			
<b>REGALIZ</b> ( <i>Glycyrrhiza glabra</i> L.) ( <i>Leguminosae</i> ) Droga: Raíz	<b>EMA/ESCAP:</b> no se han descrito interacciones.	<b>CPM:</b> no se han descrito interacciones.	<b>Otras fuentes:</b> se dispone de evidencias <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> de actividad AAP de la isoliquiritigenina. Se carece de estudios en humanos, relevancia clínica desconocida [17].
<b>A08: COADYUVANTES EN TRATAMIENTO OBESIDAD</b>			
<b>TÉ VERDE</b> ( <i>Camellia sinensis</i> L.) ( <i>Theaceae</i> ) Droga: Hoja	<b>EMA/ESCAP:</b> no se han descrito interacciones.	<b>CPM:</b> no se han descrito interacciones.	<b>Otras fuentes:</b> un caso reportado de inhibición del efecto de warfarina y ↓ del INR tras ingesta excesiva (más de 2 L/día). Las epigallocatequinas (EGC) mostraron inhibición significativa de AP <i>in vivo</i> , produciendo ↑ de tiempos de sangrado y tiempos de tromboplastina parcial activada [18].
<b>A09: DIGESTIVAS</b>			
<b>ANGÉLICA</b> ( <i>Angelica archangelica</i> L.) ( <i>Apiaceae</i> ) Droga: Raíz y rizoma	<b>EMA/ESCAP:</b> no se han descrito interacciones.	<b>CPM:</b> Heparina, ACOs y AAPs → presenta ligera actividad anticoagulante, posible ↑ de efectos y riesgo de hemorragias [10].	
<b>MANZANILLA COMÚN</b> ( <i>Matricaria chamomilla</i> L.) ( <i>Compositae</i> ) Droga: Inflorescencias	<b>EMA/ESCAP:</b> no se han descrito interacciones.	<b>CPM:</b> Heparina, ACOs y AAPs → posible ↑ de efectos y riesgo de hemorragias, por ligera actividad anticoagulante [10].	<b>Otras Fuentes:</b> se reportó un caso de ↑ INR con hemorragia interna en paciente tratado con warfarina. Sus componentes cumarínicos naturales (umbeliferona y heniarina) no poseen requisitos estructurales para actividad anticoagulante. Se requieren más investigaciones para confirmar una posible interacción [17].
<b>PIÑA</b> ( <i>Ananas comosus</i> Merr.) ( <i>Bromeliaceae</i> ) Droga: Frutos	<b>EMA/ESCAP:</b> no se han descrito interacciones.	<b>CPM:</b> Heparina, ACOs y AAPs → posible ↑ de efectos y riesgo hemorragias, por actividad AC de bromelaina [10].	

Abreviaturas: EMA: European Medicines Agency; ESCOP: European Scientific Cooperative On Phytotherapy; CPM: Catálogo de Plantas medicinales; ACOs: Anticoagulantes Orales; AAPs: Antiagregantes Plaquetarios.

Tabla 1. Continuación.

A12: TÓNICOS Y RECONSTITUYENTES		
<b>ELEUTEROCOCO</b> ( <i>Eleutherococcus senticosus</i> Maxim.) ( <i>Araliaceae</i> ) Droga: Raíz y rizoma	<b>EMA/ESCOP:</b> no se han descrito interacciones.	<b>CPM:</b> ACOs y AAPs → posible ↑ de efectos y riesgo de hemorragias, por actividad AP <i>in vitro</i> [10].
<b>GINSENG</b> ( <i>Panax ginseng</i> C.A. Mey) ( <i>Araliaceae</i> ) Droga: Raíz	<b>ESCOP:</b> se ha relacionado con un caso de posible interacción con warfarina, pero se desconoce el posible mecanismo de acción de esta interacción (no se ha evidenciado en ratas) [19].	<b>CPM:</b> ACOs, heparina y antiagregantes → Podría ↑ los efectos, riesgo de hemorragias [10].
<b>GUARANÁ</b> ( <i>Paullinia cupana</i> Kunth)( <i>Sapindaceae</i> ) Droga: Semilla	<b>EMA/ESCOP:</b> no se han descrito interacciones.	<b>CPM:</b> no se han descrito interacciones. <b>Otras Fuentes:</b> se dispone de evidencias <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> de su actividad antiagregante plaquetaria, pero se carece de estudios en humanos, relevancia clínica desconocida [17].
A13: ESTIMULANTES DEL APETITO		
<b>FENOGRECO</b> ( <i>Trigonella foenum-graecum</i> L.) ( <i>Leguminosae</i> ) Droga: Semilla	<b>EMA/ESCOP:</b> no se han descrito interacciones.	<b>CPM:</b> no se han descrito interacciones. <b>Otras Fuentes:</b> un caso reportado de sangrado en paciente tratado con warfarina [20], probablemente por su contenido en cumarinas naturales. Otro estudio no encontró efectos de esta droga sobre la AP ni los factores de coagulación [21].
B01: HEMOSTÁTICAS		
<b>HIDRASTIS o SELLO DE ORO</b> ( <i>Hydrastis canadensis</i> L.) ( <i>Ranunculaceae</i> ) Droga: Rizoma	<b>EMA/ESCOP:</b> no se han descrito interacciones.	<b>CPM:</b> Heparina → hidrastis contiene berberina, alcaloide que <i>in vitro</i> presenta efecto antagonista de la heparina [10].
C03: DIURÉTICOS		
<b>ESPÁRRAGO</b> ( <i>Asparagus officinalis</i> L.) ( <i>Asparagaceae</i> ) Droga: Raíz	<b>EMA/ESCOP:</b> no se han descrito interacciones.	<b>CPM:</b> ACOs → podría ↓ sus efectos, por su contenido en Vit K [10].
<b>ORTIGA</b> ( <i>Urtica dioica</i> L.) ( <i>Urticaceae</i> ) Droga: Hoja	<b>EMA/ESCOP:</b> no se han descrito interacciones.	<b>CPM:</b> ACOs → podría ↓ sus efectos, por su contenido en Vit K [10].
C04: MEJORADORES DE FUNCIONES COGNITIVAS		
<b>GINKGO</b> ( <i>Ginkgo biloba</i> L.) ( <i>Ginkgoaceae</i> ) Droga: Hoja	<b>EMA:</b> Anticoagulantes, antiagregantes → puede ↑ efectos [22]. <b>-ESCOP:</b> sin interacciones con anticoagulantes en estudios clínicos controlados, aunque no es descartable [23].	<b>CPM:</b> Anticoagulantes y antiagregantes → ↑ efectos por inhibición del factor activador de plaquetas (PAF). Riesgo hemorragias [10].
C05: TÓNICOS VENOSOS		
<b>CASTAÑO DE INDIAS</b> ( <i>Aesculus hippocastanum</i> L.) ( <i>Sapindaceae</i> ) Droga: Semilla, hoja y corteza	<b>EMA/ESCOP:</b> no se han descrito interacciones.	<b>CPM:</b> ACOs → la escina podría ↑ efectos, riesgo de hemorragia [10].
<b>MELILOTO</b> ( <i>Melilotus officinalis</i> Pall.) ( <i>Fabaceae</i> ) Droga: Sumidad aérea	<b>EMA:</b> se han descrito interacciones con anticoagulantes [24]. <b>ESCOP:</b> Anticoagulantes → ↑ efectos [23].	<b>CPM:</b> notificados algunos casos con ↑ efecto de ACOs, probablemente por el contenido en cumarinas [10].
C06: HIPOLIPEMIANTES		

Abreviaturas: EMA: European Medicines Agency; ESCOP: European Scientific Cooperative On Phytotherapy; CPM: Catálogo de Plantas medicinales; ACOs: Anticoagulantes Orales; AAPs: Antiagregantes Plaquetarios.

Tabla 1. Continuación.

<b>AJO</b> ( <i>Allium sativum</i> L.) ( <i>Liliaceae</i> ) Droga: Bulbo	<b>ESCOP:</b> Warfarina → ↑ de INR observado en 2 casos [23].	<b>CPM:</b> Anticoagulantes → ↑ INR comunicado en casos puntuales [10].
<b>G01: FITOESTRÓGENOS</b>		
<b>ALFALFA</b> ( <i>Medicago sativa</i> L.) ( <i>Leguminosae</i> ) Droga: sumidad aérea	<b>EMA/ESCOP:</b> no se han descrito interacciones.	<b>CPM:</b> ACOs → podría ↓ efectos anticoagulantes por su contenido en Vit. K [10].
<b>G03: ANTISÉPTICOS URINARIOS</b>		
<b>ARÁNDANO ROJO</b> ( <i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton) ( <i>Ericaceae</i> ) Droga: Fruto	<b>ESCOP:</b> en estudios clínicos se ha sugerido una posible interacción con warfarina (↑ del efecto). Aunque la interacción se considera farmacocinéticamente muy poco probable, en un estudio se ha vinculado con la posibilidad de una interacción VKORC1 (subunidad 1 de la vit K epóxido reductasa) genotipodependiente, que aumentaría la sensibilidad de ciertos individuos a la warfarina [25].	<b>CPM:</b> no se han descrito interacciones.
<b>PLANTAS EMPLEADAS EN EL SÍNDROME PREMENSTRUAL</b>		
<b>ONAGRA</b> ( <i>Oenothera biennis</i> L.) ( <i>Onagraceae</i> ) Droga: Aceite de semillas	<b>EMA/ESCOP:</b> no se han descrito interacciones.	<b>CPM:</b> ACOs y AAPs → posible ↑ del efecto por inhibición de la agregación plaquetaria [10]. <b>Otras Fuentes:</b> se dispone de evidencias <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> de AAP del ácido gamma linoleico. Se carece de estudios en humanos, relevancia clínica desconocida [17].
<b>M01: ANTIINFLAMATORIOS</b>		
<b>SAUCE</b> ( <i>Salix alba</i> L.) ( <i>Salicaceae</i> ) Droga: Corteza	<b>EMA:</b> Anticoagulantes → puede ↑ su efecto, como los derivados cumarínicos [26]. <b>ESCOP:</b> debido a su contenido en salicilatos, podría producir inhibición de la AP [23].	<b>CPM:</b> Anticoagulantes y antiagregantes → los salicilatos podrían ↑ sus efectos, debido a su actividad antiagregante plaquetaria. Riesgo de hemorragias [10].
<b>ULMARIA</b> <i>Filipendula ulmaria</i> (L.) Maxim. ( <i>Rosaceae</i> ) Droga: Sumidad florida	<b>EMA:</b> Anticoagulantes → puede ↑ su efecto, como los derivados cumarínicos [27]. <b>ESCOP:</b> no se han descrito. Por su contenido en derivados salicílicos, es probable la interacción con anticoagulantes o antiagregantes [23].	<b>CPM:</b> Ídem que SAUCE [10].
<b>M02: RUBEFACIENTES</b>		
<b>CÁPSICO</b> ( <i>Capsicum annuum</i> L.) ( <i>Solanaceae</i> ) Droga: Fruto	<b>EMA/ESCOP:</b> no se han descrito interacciones.	<b>CPM:</b> ACOs, heparina y antiagregantes → puede ↑ sus efectos por presentar actividad trombolítica. Riesgo de hemorragias. AAS → ↓ su biodisponibilidad si se administran concomitantemente, pudiendo ↓ sus efectos [10].

Abreviaturas: EMA: European Medicines Agency; ESCOP: European Scientific Cooperative On Phytotherapy; CPM: Catálogo de Plantas medicinales; ACOs: Anticoagulantes Orales; AAPs: Antiagregantes Plaquetarios.

Tabla 1. Continuación.

N03: ANTIDEPRESIVOS			
<p><b>HIPÉRICO</b> (<i>Hypericum perforatum</i> L.) (<i>Hypericaceae</i>)</p> <p>Druga: sumidad florida</p>	<p><b>EMA:</b> inductor de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y glicoproteína-P. Warfarina → contraindicado uso concomitante [28].</p> <p><b>ESCOP:</b> se han descrito diversas interacciones con anticoagulantes (fenprocumón, warfarina) [23].</p>	<p><b>CPM:</b> Se muestran interacciones con ACOs, rivaroxabán [10].</p>	
V01: PLANTAS INMUNOMODULADORAS			
<p><b>PELARGONIUM</b> (<i>Pelargonium sidoides</i> DC.) (<i>Geraniaceae</i>)</p> <p>Druga: Raíz</p>	<p><b>EMA/ESCOP:</b> no se han descrito interacciones.</p>	<p><b>CPM:</b> ACOs → podría ↑ sus efectos [10].</p>	
OTRAS			
<p><b>CHIA</b> (<i>Salvia hispanica</i> L.)</p> <p>(<i>Lamiaceae</i>)</p> <p>Druga: Semillas</p>	<p><b>EMA/ESCOP:</b> no se han descrito interacciones.</p>	<p><b>CPM:</b> no se han descrito interacciones [10].</p>	<p><b>Otras fuentes:</b> recientemente se comunicó un posible caso de interacción con Sintrom® [29].</p>

Abreviaturas: EMA: European Medicines Agency; ESCOP: European Scientific Cooperative On Phytotherapy; CPM: Catálogo de Plantas medicinales; ACOs: Anticoagulantes Orales; AAPs: Antiagregantes Plaquetarios.

Tabla 2. Interacciones de drogas vegetales y fármacos ACOs dependientes de polimorfismos genéticos.

DROGA VEGETAL	FÁRMACO	GEN	POLIMORFISMOS	EFFECTOS EN LA INTERACCIÓN
<b>BULBO DE AJO</b>	<b>WARFARINA</b>	VKORC1	<p>Alelos C&gt;C (“wild-type”)</p> <p>Alelos C&gt;T y T&gt;T (“less functional variants”)</p>	<p>Los pacientes con genotipo VKORC1 C&gt;C mostraron aumento significativo de la EC<sub>50</sub> de S-warfarina al administrarse conjuntamente con bulbo de ajo [30].</p>
<b>JUGO DE ARÁNDANO ROJO</b>	<b>WARFARINA</b>	VKORC 1	<p>Alelos C&gt;C (“wild-type”)</p> <p>Alelos C&gt;T y T&gt;T (“less functional variants”)</p>	<p>Los pacientes con genotipo VKORC1 C&gt;T y T&gt;T tuvieron una reducción significativa de la EC<sub>50</sub> de S-warfarina (22% y 11% respectivamente) cuando se administró conjuntamente warfarina y jugo de arándano rojo [30].</p>

Abreviaturas: VKORC1: Vitamin K Epoxide Reductase Complex, Subunit 1.

**Tabla 3.** Información obtenida a través de los cuestionarios sobre los pacientes que consumían PM con riesgo de interacción con anticoagulantes y/o antiagregantes.

Nº PACIENTE	FRANJA ETARIA	SEXO	FRECUENCIA CONSUMO	REGISTRO SANITARIO	PLANTA MEDICINAL	INDICACIÓN	FÁRMACO/S CON INTERACCIÓN POTENCIAL	Nº FACTORES DE RIESGO
1	>70	M	Diaria	Complemento Alimenticio (Acutil®)	GINKGO ( <i>Ginkgo biloba</i> L.)	MÉDICA	WARFARINA (Polimed)	3
2	>70	H	Diaria	Especialidad Farmacéutica (Tanakene®)	GINKGO ( <i>Ginkgo biloba</i> L.)	MÉDICA	AAS (Polimed)	3
3	50-70	M	Diaria	Complemento Alimenticio	ARANDA-NO ROJO ( <i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton)	FARMACÉUTICA	AAS (Polimed)	2
4	>70	H	Diaria	Complemento Alimenticio	GINSENG ( <i>Panax ginseng</i> C.A. Mey)	MÉDICA	AAS (Polimed)	3

(Se marcan en rojo los Factores de riesgo para la interacción identificados). Abreviaturas: H: hombre; M: mujer; Polimed: polimedificado

forma, aunque los ensayos clínicos muestran que la hoja de ginkgo no parece alterar los parámetros de coagulación ni el metabolismo de ACOs como warfarina, se han reportado casos aislados de sangrado [33]. Las recomendaciones a dar respecto a estos resultados deben ser controlar de forma especial a los pacientes de alto riesgo, debido a la potencial gravedad de la interacción. Así, en dos de los pacientes de nuestro estudio se identificó esta posible interacción: en uno de ellos con ácido acetilsalicílico y Tanakene® (Especialidad Farmacéutica a base de extracto de *Ginkgo biloba* L.) y en otro con Aldocumar® (warfarina) y Acutil® (complemento alimenticio que contiene *Ginkgo biloba* L.). Si analizamos estos casos, se trata de pacientes mayores de 70 años, que consumían estos productos diariamente y que son polimedificados, pero cuyo consejo sobre el uso de PM venía del médico. Ante estas situaciones, el consejo farmacéutico fue informar al paciente de la importancia de realizar controles periódicos sobre el INR así como de vigilar cualquier síntoma de alarma como hematomas o hemorragias.

En el caso del bulbo de ajo, teóricamente podría disminuir la agregación plaquetaria inducida por colágeno y fibrinógeno, aunque solo a altas dosis (>7 g/día) al tomarse como suplemento

o en cantidades excesivas en la dieta habitual. Los diferentes ensayos clínicos ponen en duda su interacción con ACOs y sus efectos sobre la función plaquetaria [30]. En cuanto al meliloto y el castaño de indias, contienen cumarinas naturales, pero éstas no poseen los requisitos mínimos estructurales necesarios para la actividad anticoagulante, por lo que el mecanismo de interacción se desconoce y solo se dispone de informes de casos aislados [4].

El rizoma de jengibre (*Zingiber officinale* R.) produjo inhibición de la agregación plaquetaria y sangrados en individuos sanos aunque a dosis muy elevadas (>10 g/día), pero se ha evidenciado que no tiene efectos significativos sobre la farmacodinámica y farmacocinética de warfarina, por lo que administrado a las dosis habituales no serían necesarias precauciones excepcionales [34].

Otras drogas muestran resultados más contradictorios. Así, existen informes de casos que describen una disminución de los efectos de warfarina atribuida al uso de raíz de *Panax ginseng* C.A. Mey, pero en un estudio realizado en adultos sanos no se encontraron efectos del ginseng sobre el metabolismo o la actividad de warfarina [35]. Otros estudios in vitro e in vivo han mostrado que esta droga contiene

componentes que inhiben la agregación plaquetaria y la formación de tromboxano [31]. También hay registrados casos tanto de aumento como de disminución de INR en pacientes anticoagulados que tomaron preparados de fruto de arándano rojo, como consecuencia de una posible interacción farmacodinámica, aunque podrían estar implicados factores farmacogenómicos [5], como se muestra en la Tabla 2. Dos pacientes encuestados que eran tratados con AAS consumían estos fitoterápicos. En el caso del arándano rojo no parece probable la interacción excepto en casos de ingesta elevada (>170 mg de antocianidinas), mientras que en el caso del ginseng no es descartable, pero como ya se ha comentado, dada la potencial gravedad de la interacción y teniendo en cuenta otros factores de riesgo, ante estos casos el consejo farmacéutico será informar al paciente de la importancia de vigilar cualquier síntoma de alarma como hematomas o hemorragias.

Los fitoterápicos antiinflamatorios mencionados tienen igualmente potencial de interactuar por su contenido en salicilatos. La corteza de sauce contiene salicina, glucósido del alcohol salicílico, cuya estructura es diferente a la del AAS, ya que tiene una glucosa en lugar de un grupo acetilo y un grupo carbinol en lugar del carboxilo, por lo que su acción antiagregante y el riesgo de interacción con fármacos antiagregantes y anticoagulantes es mínimo. Así, se ha comprobado clínicamente que el consumo de 240 mg/día de salicina produjo efectos mínimos sobre la agregación plaquetaria, pero en dosis mayores podría tener un efecto significativo, por lo que se deberían extremar las precauciones [36]. El uso concomitante de preparados de corteza de sauce o sumidad de ulmaria ("Reina de los prados") con estos fármacos debería ser supervisado por el médico, controlando la aparición de hematomas o hemorragias. Desde la Oficina de Farmacia pueden ofrecerse alternativas de drogas antiinflamatorias más seguras para estos pacientes, como flor de árnica (*Arnica montana* L.) o el fruto de grosellero negro (*Ribes nigrum* L.).

Otras drogas seleccionadas no tienen interacciones con ACOs y/o AAPs mencionadas en EMA o ESCOP, pero sí se dispone de casos reportados o posibles evidencias clínicas. Por ejemplo, en el caso de la hoja de té verde (*Camellia sinensis* L.) existe un caso reportado de

inhibición del efecto de warfarina y disminución del INR tras la ingesta excesiva (más de 2 L/día) [37], pero se requieren más investigaciones para confirmar la interacción, por lo que únicamente debemos recomendar evitar la ingesta de grandes cantidades (>4 tazas/día) en pacientes tratados con ACOs. Recientemente también se describió un caso de hemorragia profusa en una paciente quirúrgica, por posible interacción de escitalopram con té verde [38]. El principal grupo activo de esta droga son las epigalocatequinas (EGC), que en estudios in vivo mostraron inhibición significativa de la agregación plaquetaria, produciendo además alargamiento de los tiempos de sangrado y tiempos de tromboplastina parcial activada [39]. Aunque no existe evidencia de que el té verde interactúe con escitalopram, es posible que la combinación produzca un efecto sinérgico incrementando el riesgo de sangrado. Con la semilla de fenogreco (*Trigonella foenum-graecum* L.) existe un caso reportado de sangrado en un paciente tratado con warfarina, probablemente por su contenido en cumarinas naturales, pero un estudio no encontró efectos de esta droga sobre la agregación plaquetaria ni los factores de coagulación [40]. La raíz de pelargonium (*Pelargonium sidoides* DC.) también contiene cumarinas naturales, pero estas no poseen la estructura requerida para tener actividad anticoagulante [4]. De una PM muy consumida como es la manzanilla común (*Matricaria chamomilla* L.) también se reportó un caso de aumento de INR con hemorragia interna en un paciente anciano tratado con warfarina que comenzó a usar preparados tópicos y orales de dicha PM [41]. Los componentes cumarínicos naturales presentes en la manzanilla, como son umbeliferona y heniarina, no poseen los requisitos estructurales (un sustituyente hidroxilo C-4 y un sustituyente de carbono no polar C-3) requeridos para la actividad anticoagulante, y los extractos de su aceite esencial no afectan significativamente a CYP2C9, isoenzima encargada del metabolismo de warfarina [4], por lo que, dados los múltiples factores que influyen en el control del INR y que solo se dispone de un caso aislado, se requiere de más investigaciones para confirmar una posible interacción [17].

De otras drogas vegetales se dispone de evidencias in vitro e in vivo de su actividad

antiagregante plaquetaria, como es el caso de la semilla de guaraná (*Paullinia cupana Kunth*), el ácido gamma linoleico contenido en el aceite de onagra (*Oenothera biennis* L.) o la isoliquiritigenina contenida en la raíz de regaliz (*Glycyrrhiza glabra* L.), pero se carece de estudios en humanos y la relevancia clínica de la posible interacción es desconocida [17]. Ante esto, se deben extremar las precauciones en pacientes tratados con ACOs y/o AAPs y monitorizar estrechamente el INR hasta que se obtengan más datos.

Las interacciones de la sumidad de hipérico han sido las más estudiadas y de las que mayor número de evidencias se disponen, ya que sus efectos inductores sobre CYP3A4 y glicoproteína-P hacen que pueda interactuar potencialmente con la mayoría de los fármacos, incluyendo los ACOs y AAPs [4].

La enzima VKORC1 (Vitamin K Epoxide Reductase Complex, Subunit 1), implicada en interacciones genotipodependientes (Tabla 2), es responsable de la reducción de Vitamina K-2,3-epóxido a su forma activa, encargada de la gamma carboxilación de proteínas precursoras de factores activos de coagulación; y es la diana terapéutica de fármacos anticoagulantes como warfarina [42]. Se han identificado dos formas genéticas: el genotipo mayoritario en la población (Alelos C>C) o "wild-type", y un genotipo minoritario (Alelos C>T y T>T) que codifica isoformas de la enzima VKORC1 menos activas ("less functional variants"). Por este motivo, en pacientes con genotipo minoritario se han obtenido valores de EC50 (Effective Concentration 50) para S-warfarina menores que en los "wild-type". En el caso del bulbo de ajo, se ha evidenciado una disminución significativa de los efectos de S-warfarina sólo en el genotipo "wild-type", mientras que con el fruto de arándano rojo se obtuvo un aumento de efectos de dicho anticoagulante sólo en los genotipos minoritarios [30]. Este ejemplo muestra las repercusiones que tiene la existencia de polimorfismos en genes implicados en vías farmacodinámicas.

## Conclusiones

- Numerosas drogas vegetales muestran potencial de interacción con ACOs/AAPs, pero sólo 9 están recogidas en las monografías de

referencia EMA y ESCOP actualmente. A pesar de esto, las evidencias disponibles en algunos casos deben ser tenidas en cuenta en la práctica clínica y en futuros estudios, extremando las precauciones al asociar estos fármacos, a pesar de que no se haya determinado la causalidad de las interacciones.

- El papel del farmacéutico como agente en el proceso de Atención Primaria y los resultados obtenidos en nuestra muestra poblacional, manifiestan la necesidad del conocimiento sólido sobre el uso racional de Plantas Medicinales. La Oficina de Farmacia es clave en la detección de posibles interacciones con estos fármacos.
- Los resultados obtenidos en este trabajo nos muestran la potencial existencia de interacciones entre productos fitoterápicos y fármacos anticoagulantes orales y antiagregantes plaquetarios. Para poder adoptar medidas concretas a nivel clínico y conocer la naturaleza, gravedad o frecuencia de las posibles interacciones, sería necesario un estudio con una muestra poblacional más amplia y una coordinación adecuada entre las Oficinas de Farmacia y los Centros de Salud Primaria y Hospitalaria.

## Limitaciones del estudio

La búsqueda de artículos en bases de datos se ha realizado desde el año 2000, al considerar que las publicaciones con fechas anteriores carecen de la calidad científica suficiente sobre este tema, ya que las sociedades fitoterápicas modernas fueron creadas con posterioridad. Un ejemplo es la ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy), creada en 1989 como una federación de sociedades europeas de Fitoterapia con la finalidad de mejorar el estatus científico de productos a base de plantas y ayudar en la armonización de su regulación a nivel europeo, no siendo hasta primeros del siglo XXI cuando comienzan sus publicaciones.

La muestra poblacional y el número de Oficinas de Farmacia participantes son escasas, por lo que no suponen una muestra representativa de todo el Área Metropolitana de Sevilla, siendo necesarios futuros estudios para poder determinar la incidencia real de estas interacciones en el área de estudio.

## Agradecimientos

A todos los farmacéuticos que han participado activamente en este trabajo, realizando las encuestas a los pacientes de sus respectivas Oficinas de Farmacia, así como al Real e Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Se-

villa, especialmente a la Vocalía de Fitoterapia y Homeopatía.

## Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Referencias bibliográficas

1. Costache IL, Miron A, Hăncianu M, Aursulesei V, Costache AD, Aprotosoie AC. Pharmacokinetic Interactions between Cardiovascular Medicines and Plant Products. *Cardiovasc Ther*. 2019;2019:9402781. doi: 10.1155/2019/9402781.
2. Vanaclocha B, Risco E, Cañigual S. Interacciones entre preparados vegetales y fármacos de síntesis: revisión de las monografías EMA y ESCOP. *Revista de Fitoterapia*. 2014;14(1):5-36.
3. Shi S, Klotz U. Drug interactions with herbal medicines. *Clin Pharmacokinet*. 2012;51(2):77-104. doi: 10.2165/11597910-000000000-00000.
4. Williamson E, Driver S, Baxter K. *Stockley's Herbal Medicines Interactions: a guide to the interactions of herbal medicines*. 2ª ed. Londres: Pharmaceutical Press; 2013.
5. Liu, MZ, Zhang, YL, Zeng, MZ, He, FZ, Luo, ZY, Luo, JQ, Wen, JG, Chen, XP, Zhou, HH, Zhang, W. Pharmacogenomics and Herb-Drug Interactions: Merge of Future and Tradition. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2015;2015:1-8. doi: 10.1155/2015/321091.
6. Quílez AM, García MD, Sáenz MT. *Uso racional de medicamentos a base de plantas. Guía de interacciones entre fitomedicamentos y fármacos de síntesis*. 1ª ed. Sevilla: Fundación Farmacéutica Avenzoar; 2009.
7. Posadzki P, Watson L, Ernst E. Herb-drug interactions: an overview of systematic reviews. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;75(3):603-18. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04350.x.
8. Park SY, Nguyen PH, Kim G, Jang SN, Lee GH, Phuc NM, Wu Z, Liu KH. Strong and Selective Inhibitory Effects of the Biflavonoid Selamariscina A against CYP2C8 and CYP2C9 Enzyme Activities in Human Liver Microsomes. *Pharmaceutics*. 2020;12(4):343. doi: 10.3390/pharmaceutics12040343.
9. Anon. Interactions with herbal products. *Drug Ther Bull*. 2014;52(2):18-21.
10. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Catálogo de Plantas Medicinales*. Colección Consejo 2010. Madrid: CGCOF; 2010.
11. Guix J. Dimensionando los hechos: la encuesta (II). *Rev. Calidad Asistencial* 2005;20(3):154-60.
12. CGCOF. Trastornos digestivos y procesos nerviosos, usos más comunes de las plantas medicinales. *Rev Farmacéuticos*. 2016;(420):19. [en línea]. Disponible en: <http://www.portalfarma.com/Profesionales/campanaspf/categorias/Documents/Documentos-Publica/2015-Formacion-Plantas-Medicinales-Farmacéutico-Memoria-Resultados.pdf>
13. Domene C, Enseñat P, Félez E. Consumo de plantas medicinales en un barrio de Barcelona: la necesidad de registrar informáticamente este hábito. *Revista de Fitoterapia*. 2016;16(1):57-64.
14. Quílez AM, Domínguez MD, Cuenca F, Justo I, Martín-Calero MJ. Dispensación de preparados fitoterápicos en farmacias comunitarias de Sevilla. *Revista de Fitoterapia*. 2011;11(1):53-9.
15. Batanero MC, Candelas M, García E, Rodríguez MA. Consumo de preparados de plantas medicinales por la población mayor de 65 años en la provincia de Guadalajara (España). *Revista de Fitoterapia*. 2017;17(1):71-7.
16. EMA-HMPC. *Assessment report on Zingiber officinale Roscoe, rhizoma*. London; 2012.
17. Braun L, Cohen M. *Herbs & Natural Supplements. An evidence-based guide*. 3ª ed. Australia: Elsevier; 2010.

18. Chen XQ, Wang XB, Guan RF, Tu J, Gong ZH, Zheng N, Yang JH, Zhang YY, Ying MM. Blood anticoagulation and antiplatelet activity of green tea (-)-epigallocatechin (EGC) in mice. *Food Funct.* 2013;4(10):1521-5. doi: 10.1039/c3fo60088b.
19. EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Panax ginseng* C.A. Meyer, radix. London; 2014.
20. Lambert JP, Cormier J. Potential interaction between warfarin and boldo-fenugreek. *Pharmacotherapy.* 2001;21(4):509-12. doi: 10.1592/phco.21.5.509.34492.
21. Bordia A, Verma SK, Srivastava KC. Effect of ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) and fenugreek (*Trigonella foenumgraecum* L.) on blood lipids, blood sugar and platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1997;56(5):379-84. doi: 10.1016/s0952-3278(97)90587-1.
22. EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Ginkgo biloba* L., folium. London; 2014.
23. ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy). ESCOP Monographs. The Scientific foundation for herbal medicinal products. 2<sup>a</sup> ed. Exeter (Reino Unido): ESCOP, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, New York: Thieme New York; 2003.
24. EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Melilotus officinalis* L., herba. London; 2008.
25. ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy). ESCOP Monographs. The Scientific foundation for herbal medicinal products. 2<sup>a</sup> ed. Exeter (Reino Unido): ESCOP, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, New York: Thieme New York; 2009.
26. EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Salix*, cortex. London; 2009.
27. EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., herba. London; 2009.
28. EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Hypericum perforatum* L., herba. London; 2009.
29. González-Quero M, Álvarez-Tapia N, Montalvá-García P, Arroyo del Moral V. Sintrom y chía: una mala combinación. *Semergen.* 2018;44(Espec Congr 17):1096.
30. Mohammed Abdul MI, Jiang X, Williams KM, Day RO, Roufogalis BD, Liauw WS, Xu H, McLachlan AJ. Pharmacodynamic interaction of warfarin with cranberry but not with garlic in healthy subjects. *Br J Pharmacol.* 2008;154(8):1691-700. doi: 10.1038/bjp.2008.210.
31. Beckert BW, Concannon MJ, Henry SL, Smith DS, Puckett CL. The effect of herbal medicines on platelet function: an in vivo experiment and review of the literature. *Plast Reconstr Surg.* 2007;120(7):2044-50. doi: 10.1097/01.prs.0000295972.18570.0b.
32. Aruna D, Naidu MU. Pharmacodynamic interaction studies of *Ginkgo biloba* with cilostazol and clopidogrel in healthy human subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;63(3):333-8. doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02759.x.
33. Vaes LP, Chyka PA. Interactions of warfarin with garlic, ginger, ginkgo, or ginseng: nature of the evidence. *Ann Pharmacother.* 2000;34(12):1478-82. doi: 10.1345/aph.10031.
34. Jiang X, Williams KM, Liauw WS, Ammit AJ, Roufogalis BD, Duke CC, Day RO, McLachlan AJ. Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59(4):425-32. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02322.x.
35. Jiang X, Williams KM, Liauw WS, Ammit AJ, Roufogalis BD, Duke CC, Day RO, McLachlan AJ. Effect of St John's wort and ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57(5):592-9. doi: 10.1111/j.1365-2125.2003.02051.x.
36. Krivoy N, Pavlotzky E, Chrubasik S, Eisenberg E, Brook G. Effect of salicis cortex extract on human platelet aggregation. *Planta Med.* 2001;67(3):209-12. doi: 10.1055/s-2001-12000.
37. Taylor JR, Wilt VM. Probable antagonism of warfarin by green tea. *Ann Pharmacother.* 1999;33(4):426-8. doi: 10.1345/aph.18238.

38. Echeverría A, Luri M, Irigoyen I, Gutiérrez A, Ortega A, Aquerreta I. Hemorragia profusa en paciente quirúrgica por posible interacción de escitalopram con té verde. *Farm Hosp.* 2017;41(5):651-8.
39. Chen XQ, Wang XB, Guan RF, Tu J, Gong ZH, Zheng N, Yang JH, Zhang YY, Ying MM. Blood anticoagulation and antiplatelet activity of green tea (-)-epigallocatechin (EGC) in mice. *Food Funct.* 2013;4(10):1521-5. doi: 10.1039/c3fo60088b.
40. Lambert JP, Cormier J. Potential interaction between warfarin and boldo-fenugreek. *Pharmacotherapy.* 2001;21(4):509-12. doi: 10.1592/phco.21.5.509.34492.
41. Segal R, Pilote L. Warfarin interaction with Matricaria chamomilla. *CMAJ.* 2006;174(9):1281-2. doi: 10.1503/cmaj.051191.
42. Oldenburg J, Bevans CG, Fregin A. "Current pharmacogenetic developments in oral anticoagulation therapy: the influence of variant VKORC1 and CYP2C9 alleles." *Thromb Haemost.* 2007;98(3):570-8.

Este trabajo debe ser citado como:

Caballero F, Quílez AM, García-Giménez MD. Interacciones entre productos fitoterápicos y fármacos anticoagulantes orales y antiagregantes plaquetarios. Detección en farmacias comunitarias de Sevilla. *Rev Esp Cien Farm.* 2020;1(2):106-19.



Artículo original

## Diseño de un protocolo de intervención para aplicar a pacientes de riesgo cardiovascular atendidos en la farmacia comunitaria

Design of an intervention protocol to be applied to cardiovascular risk patients cared for in the community pharmacy

Buenavida P<sup>1</sup>, de la Matta-Martín MJ<sup>1</sup>, de la Puerta R<sup>2</sup>, Martín-Calero MJ<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Farmacia comunitaria

<sup>2</sup>Universidad de Sevilla

\*Correspondencia: calero@us.es

Recibido: 17.12.20; aceptado: 30.12.20

**Resumen:** Objetivo: implementar una intervención compleja en pacientes de riesgo cardiovascular (RCV) en farmacia comunitaria (FC) para ayudarles a mejorar la gestión de su enfermedad. Metodología. La experiencia se realizará en cuatro FC. Tras ser caracterizados, los pacientes se distribuirán, aleatoriamente, en dos grupos, control (GC) e intervención (GI). El GC solo recibirá los cuidados farmacéuticos habituales. Al GI se le aplicarán protocolos específicos de seguimiento farmacoterapéutico (SFT) y educación terapéutica (ET) bimensualmente durante 6 meses. Al finalizar, se compararán en ambos grupos: Cifras de presión arterial (PA), hemoglobina glicada, perfil lipídico, peso, actividad física, tabaquismo, conocimiento del RCV, adherencia al tratamiento y capacidad de autogestión terapéutica. Conclusiones. Experiencias similares con pacientes hospitalarios nos animaron a ensayar estos protocolos en FC. Pero los resultados tendrán que evaluarse antes de concluir su bondad en nuestro ámbito.

**Abstract:** Objective: To implement a complex intervention in cardiovascular risk (CVR) patients in community pharmacy (CP) to improve the management of the disease. Methodology. The experience will be carried out in four CP. After characterizing the patients, they will be distributed in two groups, control (CG) and intervention (IG) groups. The CG will receive the usual care. The IG will be given pharmacotherapeutic follow-up (PTF) and therapeutic education (TE) protocols bimonthly for 6 months. Finally, blood pressure values, glycated hemoglobin, lipid profile, body mass index (BMI), degree of physical activity, tobacco consumption, level of knowledge of CVR, pharmacotherapeutic profile, adherence to treatments and capacity for self-management of the disease, will be compared. Conclusions. Similar experiences developed in hospital patients encouraged us to try these protocols in CP. However, until the results are processed and evaluated, we cannot conclude the goodness of these results in our field.

**Palabras clave:** Riesgo cardiovascular, Farmacia comunitaria, Seguimiento farmacoterapéutico, Educación terapéutica. **Keywords:** Cardiovascular risk, Community pharmacy, Pharmacotherapeutic follow up, Therapeutic education.

## Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS), resalta que las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen la principal causa de defunción en el mundo, registrándose en 2017 más de 17 millones de fallecimientos [1]. Constituyen un conjunto de trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos, entre las que cabe citar: cardiopatía isquémica coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, cardiopatía reumática, cardiopatía congénita y miocardiopatías [1].

Según el Instituto Nacional de Estadística (INE, 2017) en el año 2016 el 28,3% del total de defunciones en España se debieron a ECV (119.778), correspondiendo a mujeres el 53,8% y siendo la primera causa de mortalidad entre ellas [2].

Entre los principales factores de riesgo que predisponen al debut de la ECV hay que considerar la hipertensión arterial (HTA), dislipemia, diabetes mellitus (DM), tabaquismo, obesidad, sedentarismo, edad o antecedentes familiares de enfermedad coronaria temprana [1]. A excepción de los dos últimos, todos los restantes pueden ser modificables ya que están relacionados con hábitos de vida no saludables [3]; de ahí la importancia, cada día más constatable, de que el paciente conozca el alcance de su enfermedad para poder afrontarla con mayor eficacia.

La adaptación española de la «Guía europea de prevención de las enfermedades cardiovasculares 2016» destaca el papel que deben liderar médicos y enfermeros de atención primaria en promocionar estilos de vida saludables, proporcionando a los pacientes la información y la formación necesarias para que se involucren, de forma más activa, en la gestión de su enfermedad [4]. Entre los profesionales sanitarios involucrados en estas estrategias, debe incluirse al farmacéutico que, por su accesibilidad al paciente, podría influir fácilmente en mejorar hábitos de vida, tales como la adopción de una alimentación saludable, al incremento de la actividad física o el abandono del tabaquismo.

En 2012, el Ministerio de Sanidad, Servicios

Sociales e Igualdad, publica las *Estrategias de abordaje de la cronicidad en el Sistema Nacional de Salud* en las que claramente se indica que “los profesionales de las áreas sanitarias deben coordinarse además con otros agentes de salud como los farmacéuticos comunitarios cuya posición es ideal para proporcionar una unión entre el prescriptor y el paciente y para comunicar información sobre salud y medicamentos a la población”. En este documento se reconoce que “el papel del farmacéutico ha evolucionado en las últimas décadas desde elaborador y dispensador de fármacos hacia proveedor de servicios y cuidados de salud contribuyendo a mejorar el acceso a la atención sanitaria, la promoción de la salud y el uso de los medicamentos” [5]. Más recientemente, en 2017, las Sociedades Españolas de Farmacéuticos Comunitarios (SEFAC), de Medicina de Atención Primaria (SEMERGEN), de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC) y de Médicos Generales y de Familia (SEMG) publican un documento de trabajo en el que se establecen las bases de un *Modelo de coordinación médico-farmacéutico para la atención al paciente con enfermedad crónica en atención primaria*. En este documento, se abordan los aspectos clínicos de colaboración médico-farmacéutico y se establecen las bases para implementar dicha colaboración [6].

De otra parte, el propio Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, junto a otras instituciones, ponen de manifiesto que los farmacéuticos, como parte del Sistema Nacional de Salud, comparten con el resto de los equipos sanitarios “la misión de garantizar el uso seguro, efectivo y eficiente de los medicamentos”. En este entorno multidisciplinar, el farmacéutico ha de aportar conocimientos y habilidades específicas para mejorar la calidad de vida de los pacientes encontrándose plenamente cualificado para ofrecer desde la farmacia comunitaria (FC) una amplia Cartera de Servicios entre los que se encuentran la detección e identificación de factores de riesgo cardiovascular (FRCV), el seguimiento de la farmacoterapia que reciben los pacientes (SFT) así como la educación terapéutica (ET) que permitirán a los mismos, una mejor gestión de la enfermedad y de sus tratamientos [7].

Todos estos antecedentes nos han inducido a diseñar el protocolo experimental que

describimos a continuación basado en la ET y en el SFT de pacientes con riesgo cardiovascular (RCV) atendidos en la FC.

### Objetivos

Suponiendo el papel que puede jugar el farmacéutico comunitario en la prevención y/o mejor pronóstico de las ECV, nuestro propósito ha sido diseñar un protocolo de atención a pacientes con FRCV, usuarios de la FC, basado en el SFT y ET con la finalidad de ayudarles a mejorar la gestión de sus patologías y de su farmacoterapia, para contribuir a reducir su RCV.

### Metodología

#### Población, ámbito y período del estudio

Se ha propuesto este estudio piloto, incluyendo pacientes pertenecientes a dos farmacias comunitarias de Sevilla (Andalucía) y otras dos de Badajoz (Extremadura). En ambas ciudades, una de las farmacias se halla situada en un barrio de nivel sociocultural medio-bajo y la otra en zonas habitadas preferentemente por profesionales.

Los pacientes serán abordados por el personal de las farmacias, cuando acudan a retirar su medicación para, al menos uno de los siguientes FRCV: HTA, DM, dislipemia o prevención de ECV.

El periodo de estudio será de 18 meses con los pacientes de Sevilla y otros 18 más con los de Badajoz. La evaluación y procesamiento de los datos abarcará al menos 6 meses.

#### Tamaño de la muestra

El tamaño inicial de la muestra será de 100 pacientes, 25 por cada farmacia, calculado a partir de una población estimada de pacientes con FRCV atendidos/año en cada una de las farmacias seleccionadas, teniendo en cuenta que la media global de usuarios/farmacia en España es de 2100 habitantes, y para un nivel de significación  $\alpha = 5\%$  y la potencia del contraste  $\beta=80\%$ .

Se ha diseñado una intervención compleja desarrollada en varias fases:

#### *Fase de revisión bibliográfica*

Consultando las Guías oficiales de los diferentes FRCV, estudios realizados en Atención Primaria y en FC con pacientes de RCV, revisiones sistemáticas y metaanálisis relacionados con los cuidados que reciben estos pacientes desde la Atención Primaria, publicaciones sobre importancia de la ET en relación a pacientes de RCV, y sobre los diferentes Servicios Profesionales que puede ofertar la FC. La búsqueda se ha realizado en las bases de datos más relevantes: Scopus, ScienceDirect, Pubmed y Cochrane.

Las palabras clave más utilizadas han sido: *Cardiovascular Risk, community pharmacy and cardiovascular risk, pharmacist intervention, primary care health services, patient and hypertension, diabetes, obesity, hypercholesterolemia, therapeutic patient education.*

#### *Fase 1. Caracterización de la muestra*

Previamente, se realizará un estudio observacional, descriptivo de carácter transversal, para poner de manifiesto las necesidades reales de los pacientes en relación a su enfermedad y farmacoterapia y conocer su nivel de percepción y grado de conocimiento de aquellas. Esta fase es de suma importancia, ya que en ella se definen todos los componentes necesarios para desarrollar posteriormente la intervención.

Todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión (mayores de 18 años con tratamiento para, al menos, uno de los FRCV ya mencionados y/o que hubiesen sufrido un evento CV previo y/o presentasen obesidad y/o tabaquismo; sin impedimentos para acudir a la farmacia, ni para comunicarse), tras recibir la información sobre el estudio en la hoja de información al paciente, si aceptaran participar, deberán firmar el consentimiento informado.

En las entrevistas, para las que se prevé una duración de 30-45 minutos por paciente, se obtendrán todos los datos incluidos en un cuestionario semi-estructurado, validado para este fin en pacientes del ámbito hospitalario [8] y posteriormente adaptado a la farmacia comunitaria [9].

Las variables a evaluar se enumeran a continuación:

- a) Sexo, edad, nivel de formación, datos de convivencia y/o relacionados con la unidad familiar.
- b) Grado de actividad física [10].
- c) Nivel de consumo de tabaco.
- d) Hábitos alimentarios de los pacientes.
- e) Estratificación del RCV utilizando la tabla SCORE [11].
- f) Grado de conocimiento de su RCV y sus FRCV. A partir de la puntuación alcanzada al cumplimentar el cuestionario, los pacientes serán clasificados en 2 categorías: Conocimiento adecuado o inadecuado. También se determinará la percepción de su estado de salud.
- g) Valoración de los FRCV: HTA (presión arterial sistólica, PAS y diastólica, PAD), dislipemia (colesterol total, CT; niveles de triglicéridos, TG y de lipoproteínas de alta y baja densidad unidas al colesterol, HDLc y LDLc), DM (porcentaje de hemoglobina glicosilada en sangre, HbA1c), obesidad (valorando el Índice de masa corporal, IMC, de cada paciente). Estos parámetros se medirán utilizando equipos validados en todas las farmacias y se clasificarán para cada paciente de acuerdo con las Guías Oficiales Internacionales [12-15].
- h) Medicación que recibe el paciente incluyendo automedicación y tratamientos fitoterapéuticos (perfil farmacoterapéutico).
- i) Nivel de adherencia a los tratamientos (test Morisky-Green-Levine) [16].

#### *Fase 2. Diseño e implementación de las estrategias para desarrollar la intervención*

La información procesada de los datos obtenidos en la fase anterior, permite determinar las necesidades psicosociales, de formación sanitaria y farmacoterapéutica de los pacientes. Para cubrir estas necesidades se utilizarán estrategias educativas y psicopedagógicas basadas en el modelo de la autorregulación del comportamiento a favor de la salud, la teoría social cognitiva, la autoeficacia y en la educación terapéutica. Se empleará el procedimiento de *empowerment* o fortalecimiento de capacidades

[17], consistente en proporcionar a los pacientes la información y la formación necesaria para desarrollar habilidades determinadas que le permitan convertirse en el gestor de su enfermedad, comprometiéndose más ampliamente con el proceso terapéutico.

Para implementar el proceso hay que contar con los necesarios recursos en las cuatro farmacias participantes.

*Recursos humanos:* Farmacéutica especializada en atención farmacéutica que será la investigadora encargada de desarrollar el proyecto desplazándose a las cuatro farmacias seleccionadas; farmacéuticos adjuntos y técnicos en farmacia para colaborar en el proceso de captación de los pacientes y concertar las citas; farmacéutica ajena al estudio, encargada de la aleatorización de los pacientes.

*Recursos materiales:* Zona de atención personalizada (ZAP); equipos calibrados y validados para las determinaciones realizadas (tensiómetro Omron® digital M3 con brazalete adaptable a la circunferencia del brazo de cada paciente; báscula mecánica con altímetro integrado; equipo COBAS b101 Roche® para la determinación de HbA1c y el perfil lipídico (CT, c-LDL, c-HDL, TG); lancetas Accu-chek Safe-T-Pro Plus para realizar las punciones; material sanitario (gasas, alcohol 96º y algodón) y recursos materiales propios de un despacho tales como mesas, sillas, ordenadores.

#### *Población de estudio y tamaño muestral:*

Pacientes atendidos a diario en las cuatro farmacias ya citadas y seleccionados como se ha descrito en la Fase 1. El tamaño de la muestra ha sido de 100 pacientes (25 por cada farmacia), que serán asignados aleatoriamente a los grupos control (GC) e intervención (GI) con 50 pacientes cada uno.

Para calcular este tamaño (n = 100) se tuvieron en cuenta las siguientes consideraciones: Se estimó que sería clínicamente relevante una diferencia de 0,50 o superior a favor del GI en la reducción del RCV después de 6 meses. Asimismo, basándonos en estudios previos de similares características y duración, se asumió una desviación típica del cambio en el RCV poblacional de 0,56. Finalmente, se eligieron los valores habituales en los ensayos controlados

aleatorios de igual naturaleza para el nivel de significación ( $\alpha = 5\%$ ) y la potencia del contraste ( $\beta = 80\%$ ) [18].

Utilizando el normograma de Altman para el cálculo del tamaño de la muestra, con los datos anteriores, resultaría un tamaño muestral necesario para cada grupo de  $\approx 40$ , que supondría un total de 80 pacientes. Tamaño que fue corroborado mediante cálculo exacto con el paquete *TrialSize* en *RStudio*. En previsión de posibles abandonos durante el seguimiento, se seleccionó un total de 100 pacientes, asignándose 50 a cada grupo, GI y GC.

#### *Desarrollo del proceso*

Los pacientes serán citados para las entrevistas en la consulta farmacéutica que se realizará en la ZAP de cada farmacia, en horario de apertura de las mismas: los datos recabados, utilizando los cuestionarios validados ya descritos, serán registrados para su procesamiento.

Con los resultados previos de la caracterización y con el fin de conseguir el máximo beneficio para nuestros pacientes, se utilizarán unos protocolos de ET, previamente diseñados por nuestro grupo de trabajo para una Unidad Especializada en Riesgo Cardiovascular [8] y posteriormente adaptados a la FC [19]. Se han reunido en tres grupos:

- I) *Intervenciones relacionadas con las necesidades educativas y psicopedagógicas del paciente*, con 11 categorías que abarcan hábitos saludables, habilidades para gestionar la enfermedad, conocimiento y experiencias sobre la misma, expectativas de resultado, función cognitiva y de comunicación, así como nivel de conocimiento sobre el proceso de uso de los medicamentos.
- II) *Intervenciones relacionadas con la gestión de la farmacoterapia*, con una sola categoría que evalúa la experiencia del paciente con su medicación.
- III) *Intervenciones relacionadas con el uso de la farmacoterapia*, que consta de las 6 categorías que constituyen el SFT (2 de necesidad, 2 de efectividad y 2 de seguridad) y una más para determinar las causas de la no adherencia a los tratamientos (Tablas 1,2 y 3).

En total se valoran 19 categorías, definiendo en cada una, los posibles problemas detectados, así como las intervenciones a realizar por el farmacéutico. Todos estos ítems (categorías, problemas detectados e intervenciones) van convenientemente numerados e identificados para poder procesar los datos obtenidos en cada paciente que, previamente se volcarán en una tabla Excel.

Se realizará también el SFT a cada paciente para evaluar la necesidad, efectividad y seguridad de los medicamentos que recibe, siguiendo la metodología propuesta por Foro de Atención Farmacéutica [7].

#### *Fase 3. Evaluación de la intervención farmacéutica*

Con este propósito, se llevará a cabo un *ensayo clínico controlado, aleatorizado, longitudinal, prospectivo y sin enmascaramiento*, en el cual, el GC recibirá los cuidados habituales de su farmacia y el GI recibirá el proceso asistencial diseñado basado en SFT y ET, con el fin de comparar los resultados obtenidos entre ambos grupos después del período de seguimiento de los pacientes que se establecerá en 6 meses.

Además, se evaluarán los resultados obtenidos en el GI al inicio del proceso asistencial y al finalizar el mismo (*estudio quasi-experimental antes-después*).

Las variables relacionadas con el objetivo del proyecto se determinarán en el GC en tiempo inicial o tiempo 0 ( $t_0$ ) y en tiempo final tras los 6 meses de duración del ensayo ( $t_6$ ). La secuencia de entrevistas del GI será bimensual (a los 2 meses de inicio del protocolo experimental ( $t_2$ ), a los 4 meses ( $t_4$ ) y al final de los 6 meses ( $t_6$ ), salvo que se necesite alguna intervención adicional y/o en el caso de las entrevistas de retorno a aquellos pacientes a los que su médico realice algún cambio tras la intervención farmacéutica.

En ambos grupos se analizarán:

- a) Valores promedio y evolución de las cifras de PAS y PAD; del perfil lipídico, CT, c-LDL, c-HDL TG; de las cifras HbA1c, del IMC y de los niveles de RCV.
- b) Valores promedio y evolución en el número de pacientes sedentarios y el porcentaje de variación de fumadores, así como el número

- de pacientes que consigan disminuir el consumo de tabaco.
- c) Porcentaje de aumento de pacientes que alcancen los objetivos clínicos control para una mejor prevención del RCV: se determinará el número de pacientes que presenten las cifras controladas de los parámetros medidos en el estudio: PAS, PAD, c-HDL, c-LDL, TG, HbA1c, IMC, definidos para cada paciente según su condición clínica. El alcance de los valores control, supone un menor riesgo de sufrir ECV en un futuro.
  - d) Grado de conocimiento que posee el paciente sobre RCV y FRCV. Se medirá en la entrevista inicial y al finalizar el estudio, para lo que se utilizará el cuestionario validado descrito en el procedimiento de caracterización. Se valorará la diferencia del nivel de conocimiento que presenta el paciente en la entrevista inicial y en la entrevista final.
  - e) Niveles de percepción del estado de salud y de la efectividad los tratamientos. Experiencia con la farmacoterapia.
  - f) Nivel promedio de adherencia a la farmacoterapia, utilizando el Test de Morisky-Green-Levine [16]. Se evaluará el porcentaje de pacientes que mejore la adherencia a su tratamiento al terminar el estudio.
- Farmacoterapia y datos relacionados con la farmacoterapia. Uso de medicina natural, complementos alimenticios, vitaminas o infusiones.
  - Alergias y alertas medicamentosas.
- b) Cuestionario para valorar el grado de conocimiento del paciente sobre RCV y FRCV, su nivel de percepción sobre la efectividad de su tratamiento y la experiencia con la farmacoterapia; en ( $t_0$ ) y ( $t_6$ ).
  - c) Evaluación de la adherencia al tratamiento farmacológico en ( $t_0$ ) y ( $t_6$ ).
  - d) Registro de los parámetros a evaluar (PAS, PAD, HbA1c, CT, c-HDL, c-LDL, TG, IMC, en ( $t_0$ ), y en ( $t_6$ ) para establecer una comparativa de los resultados.
  - e) Evaluación del grado de RCV en la entrevista inicial en tiempo 0 ( $t_0$ ) empleando la tabla SCORE que se repetirá después de 6 meses ( $t_6$ ).

Los pacientes del GC recibirán los cuidados habituales de las farmacias participantes.

A los pacientes del GI se les hará un seguimiento bimensual y en cada entrevista, además de controlar los parámetros ya descritos, se les realizará:

#### Tratamiento de los grupos

En ambos grupos GC y GI

- a) Se utilizarán los cuestionarios de caracterización de pacientes con RCV descrito en la fase 1 para realizar la entrevista inicial ( $t_0$ ) tras la firma del consentimiento informado, y se repetirá a los 6 meses ( $t_6$ ). Así se obtendrá la información de cada paciente:
  - Datos demográficos.
  - Patologías.
  - Hábitos higiénico-sanitarios.
  - Control de peso.
  - Dieta y hábitos alimenticios.
- a) El SFT según la metodología propuesta por *Foro de Atención Farmacéutica* (2019) [7] para determinar la necesidad, efectividad y seguridad de los medicamentos que recibe el paciente; detectar y prevenir posibles problemas relacionados con los medicamentos (PRM) y/o resultados negativos de la medicación (RNM), y tratar de resolverlos con la colaboración del médico prescriptor (entrevista de retorno).
- b) El proceso de ET descrito en la Fase II, aplicando los protocolos necesarios (Tablas 1, 2 y 3). De este modo, a lo largo de las intervenciones (citas en los tiempos  $t_2$ ,  $t_4$  y  $t_6$ ), se evaluará el porcentaje de pacientes que iniciaron o mantuvieron los hábitos saludables mostrados. También el porcentaje de pacientes que lleguen a aumentar sus conocimientos sobre RCV y FRCV, así como los que mejoren la adherencia a los tratamientos instaurados.

**Tabla 1.** Protocolo de Intervención farmacéutica relacionado con las necesidades educativas y psicopedagógicas del paciente.

Categorías evaluadas	Descripción del problema detectado	Intervención farmacéutica
<b>1. ACTIVIDAD FÍSICA</b>	<p>Paciente con estilo de vida sedentario:</p> <p>A. No sabe cuál, ni cómo realizar actividad física.</p> <p>B. No comprende la importancia de la actividad física para su condición de salud.</p> <p>C. No está motivado para realizar una actividad física.</p> <p>D. Presenta limitaciones físicas, de tiempo, o miedo a hacer actividad física.</p> <p>E. Realiza actividad física pero de manera inadecuada.</p>	<p>a) Explicar los tipos de actividades que el paciente puede realizar y ayudarlo a escoger el más adecuado.</p> <p>b) Explicar la importancia de la actividad física para mejorar su condición clínica.</p> <p>c) Utilizar entrevista motivacional para ayudar al paciente a sentirse capaz de iniciar y mantener este hábito saludable a largo plazo.</p> <p>d) Desarrollar un plan específico de acuerdo con las limitaciones (físicas, tiempo) del paciente.</p> <p>e) Explicar la frecuencia, duración e intensidad necesarias para obtener los resultados deseados.</p> <p>f) Enseñar al paciente a equilibrar la alimentación y la medicación al realizar la actividad.</p> <p>g) Informar sobre precauciones necesarias para su seguridad al realizar la actividad o consideraciones especiales.</p>
<b>2. DIETA CARDIO-SALUDABLE</b>	<p>A. No conoce la dieta más saludable para su condición clínica (HTA, DM, dislipemia...)</p> <p>B. No comprende la importancia de una dieta cardiosaludable para su condición de salud.</p> <p>C. No está motivado para realizar una dieta cardiosaludable.</p> <p>D. El paciente presenta barreras: culturales, emocionales o financieras.</p>	<p>a) Explicar el efecto de determinadas comidas (sal, azúcar, grasas, bebidas alcohólicas...) sobre la patología que presenta el paciente.</p> <p>b) Utilizar entrevista motivacional para que el paciente pueda sentirse capaz de iniciar y mantener este hábito saludable a largo plazo.</p> <p>c) Desarrollar un plan de alimentación adaptado a las preferencias y condiciones culturales y financieras del paciente: qué, cuánto y cuándo comer.</p> <p>d) Ofrecer una lista con alimentos cardiosaludables.</p>
<b>3. HÁBITO DE FUMAR</b>	<p>A. El paciente desconoce las consecuencias del hábito de fumar sobre sus patologías.</p> <p>B. Cree que fumar entre 5 y 10 cigarrillos no ofrece riesgo para su condición.</p> <p>C. Desconoce qué hacer para dejar de fumar.</p> <p>D. Desconoce la existencia de tratamiento para dejar de fumar.</p> <p>E. Fase de abandono en que se encuentra el paciente.</p> <p>F. Grado de tabaquismo (cantidad de cigarrillos por día).</p>	<p>a) Explicar las consecuencias de este hábito sobre sus patologías. Contrastar los beneficios percibidos por el paciente frente a los daños de su conducta actual (balance de decisiones).</p> <p>b) Presentar distintas posibilidades de ayuda para dejar de fumar: apoyo psicológico y farmacoterapia.</p> <p>c) Enseñar las habilidades necesarias para dejar de fumar según la fase en que se encuentre el paciente:</p> <p>d) Pre-contemplación: Intervención mínima (3 minutos al final de la entrevista inicial) dando un consejo (entregar material de apoyo por escrito).</p> <p>e) Contemplación: Además de la intervención mínima en todas las consultas, advertir al paciente sobre su RCV y sugerir que, por lo menos, disminuya consumo/día. Aumentar la motivación y la autoeficacia hacia al cambio. Entregar material de apoyo por escrito.</p> <p>f) Determinación hacia el cambio: derivación del paciente a la unidad especializada en tabaquismo si es necesaria la farmacoterapia, desarrollar un plan para para dejar de fumar con metas y estrategias, escoger el día "D" para dejar de fumar (dentro de los 30 días posteriores) entregar material de apoyo por escrito.</p>

**Tabla 1.** Protocolo de Intervención farmacéutica relacionado con las necesidades educacionales y psicopedagógicas del paciente (continuación).

Categorías evaluadas	Descripción del problema detectado	Intervención farmacéutica
<p><b>3. HÁBITO DE FUMAR (CONTINÚA)</b></p>		<p>g) Acción: Explicar el proceso de uso de la farmacoterapia (mejorar la adherencia); reforzar la importancia de mantener la abstinencia (no fumar nada); ayudar a reconocer situaciones de riesgo e indicarle estrategias para afrontar dichas situaciones y encontrar nuevos refuerzos positivos. Entregar material de apoyo por escrito.</p> <p>h) Mantenimiento: Ayudarle a afirmar su decisión y autoeficacia, repasar las metas a largo plazo, utilizar refuerzos positivos. Entregar material de apoyo por escrito.</p> <p>i) Recaída: Ayudar al paciente a no desmoralizarse y a volver al inicio del 3. proceso sin culpas; entregar material de apoyo por escrito y promover la resiliencia en el paciente.</p> <p>j) Aplicar estrategias motivacionales en todas las fase de cambio: ofrecer consejo oportunista, eliminar obstáculos, ofrecer alternativas, disminuir la deseabilidad, practicar empatía, ofrecer feedback, aclarar objetivos y ofrecer ayuda activa.</p>
<p><b>4. HABILIDADES Y COMPETENCIAS PARA GESTIONAR LA ENFERMEDAD</b></p>	<p>A. No sabe hacer autocontrol y registro de sus parámetros.</p> <p>B. No sabe evaluar situaciones de riesgo y decidir lo que tiene que hacer.</p> <p>C. No sabe utilizar sus medicamentos debido a la complejidad de la forma farmacéutica.</p>	<p>a) Utilizar la instrucción o demostración para enseñar técnicas de medida de parámetros biológicos o bioquímicos.</p> <p>b) Solicitar que el paciente realice la técnica necesaria para medir los parámetros de sus enfermedades y realizar las correcciones oportunas.</p> <p>c) Enseñarle como registrar los parámetros medidos.</p> <p>d) Explicar la importancia de medirlos, los horarios más efectivos y cuántas medidas son necesarias.</p> <p>e) Utilizar situaciones problema para enseñar al paciente qué debe hacer en situaciones de riesgo.</p> <p>f) Solicitar que paciente muestre cómo utiliza su medicación en casa y realizar las correcciones necesarias.</p> <p>g) Escoger la metodología de aprendizaje que mejor se adapte al paciente para enseñarle cómo utilizar medicamentos de distintas formas farmacéuticas.</p>
<p><b>5. CONOCIMIENTOS Y EXPERIENCIA SOBRE SUS PATOLOGÍAS</b></p>	<p>A. Falta de conocimientos básicos sobre las patologías que presenta.</p> <p>B. No sabe para qué sirve el autocontrol.</p> <p>C. No realiza autocontrol porque acredita que no es necesario hacerlo o lo hace demasiado.</p> <p>D. Experiencias negativas propias o de otras personas con enfermedades específicas.</p> <p>E. Evaluación equivocada de su estado fisiológico.</p>	<p>a) Escoger la metodología de aprendizaje que mejor se adapte al paciente para poder enseñarle acerca de las enfermedades que presenta según sus necesidades de educación: identificación, causas, duración, consecuencias y control adecuado.</p> <p>b) Enseñar qué es el autocontrol y para qué sirve hacerlo periódicamente y a largo plazo.</p> <p>c) Explicar que el objetivo de hacer el autocontrol es poder evaluar si los medicamentos que utiliza están siendo efectivos.</p> <p>d) Discutir las causas de las experiencias negativas sobre las enfermedades estableciendo estrategias de cómo prevenirlas en el presente.</p>

**Tabla 1.** Protocolo de Intervención farmacéutica relacionado con las necesidades educacionales y psicopedagógicas del paciente (continuación).

Categorías evaluadas	Descripción del problema detectado	Intervención farmacéutica
<b>5. CONOCIMIENTOS Y EXPERIENCIA SOBRE SUS PATOLOGÍAS (CONTINÚA)</b>	El paciente se encuentra en una de las siguientes fases con respecto a sus enfermedades: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Choque</li> <li>• Negación</li> <li>• Rebeldía</li> <li>• Negociación</li> <li>• Depresión/tristeza</li> <li>• Aceptación</li> </ul>	e) Enseñarle cómo evaluar su estado fisiológico y qué hacer cuando se produzca algún desequilibrio relacionado con sus enfermedades. f) Adaptar la información y la metodología de aprendizaje a la fase de aceptación de la enfermedad en que se encuentra el paciente.
<b>6. CONOCIMIENTO SOBRE EL RCV</b>	A. Desconoce qué es el riesgo cardiovascular (RCV). B. Desconoce su RCV real. C. Desconoce los distintos factores de riesgo cardiovascular (FRCV) que padece y sus respectivos objetivos de control.	Escoger la metodología de aprendizaje que mejor se adapte al paciente para poder enseñarle: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Qué es RCV y FRCV.</li> <li>b) Cómo se puede estimar su riesgo y qué importancia tiene conocer el RCV real.</li> <li>c) Cuáles son los FRCV que el paciente presenta y su objetivo de control.</li> <li>d) La importancia del control de cada FRCV.</li> </ol>
<b>7. EXPECTATIVAS DE RESULTADO</b>	A. Desconoce la evolución natural de su enfermedad. B. Falsas expectativas en los resultados con el uso de la farmacoterapia u otras terapias alternativas. C. No sabe qué debe esperar ahora que tiene una enfermedad crónica. D. Desconoce los objetivos terapéuticos esperados de sus medicamentos para cada una sus enfermedades crónicas.	<ol style="list-style-type: none"> <li>a) Enseñar la evolución natural de la enfermedad, cuando está bien controlada y cuando no lo está.</li> <li>b) Explicar los resultados esperados a corto, medio y largo plazo sobre las enfermedades crónicas que padece gracias al uso adecuado de la farmacoterapia, cambios en el estilo de vida y medidas no farmacológicas o alternativas.</li> <li>c) Explicar los objetivos terapéuticos que tiene que alcanzar para cada medicamento y en cuánto tiempo.</li> <li>d) Fomentar y fortalecer su confianza en el tratamiento y en su médico.</li> </ol>
<b>8. AUTOEFICACIA</b>	A. El paciente presenta baja autoeficacia. B. Desconoce cómo gestionar su enfermedad. C. Falta de percepción sobre su autoeficacia.	<ol style="list-style-type: none"> <li>a) Enseñarle durante todo el proceso de seguimiento los resultados de su aprendizaje: sobre su enfermedad, cómo utilizar sus medicamentos y que es capaz de hacer autocontrol.</li> <li>b) Ayudarle a percibir que es autoeficaz para gestionar su enfermedad.</li> </ol>
<b>9. FUNCIÓN COGNITIVA Y DE COMUNICACIÓN</b>	A. No se prepara para la consulta y se olvida de decir cosas relevantes sobre su condición de salud. B. Olvida las orientaciones del profesional de salud al final de la consulta. C. No sabe reconocer y expresar sus necesidades.	<ol style="list-style-type: none"> <li>a. Enseñar al paciente a prepararse antes de ir a sus consultas escribiendo recordatorios de aspectos importantes para decir o preguntar.</li> <li>b. Enseñarle a solicitar un informe al final de la consulta y no quedarse con dudas.</li> <li>c. Animar al paciente a llamar al profesional de salud cuando se olvide de alguna instrucción.</li> <li>d. Enseñarle a hablar de manera asertiva con el profesional sobre sus dudas y necesidades.</li> <li>e. Ayudar al paciente a reconocer y expresar sus necesidades mejorando su conocimiento sobre la enfermedad, el tratamiento y su autoeficacia.</li> </ol>

**Tabla 1.** Protocolo de Intervención farmacéutica relacionado con las necesidades educacionales y psicopedagógicas del paciente (continuación).

Categorías evaluadas	Descripción del problema detectado	Intervención farmacéutica
<b>10. PERCEPCIÓN DEL RIESGO</b>	<p>A. El paciente no se da cuenta de la gravedad de su condición clínica.</p> <p>B. El paciente no se da cuenta de su vulnerabilidad a la enfermedad.</p>	<p>a) Trabajar con el paciente para que perciba su condición de salud real y los riesgos a los que está expuesto.</p> <p>b) Discutir con el paciente sobre la gravedad y vulnerabilidad percibidas corrigiendo las distorsiones.</p>
<b>11. CONOCIMIENTO SOBRE EL PROCESO DE USO DE LOS MEDICAMENTOS</b>	<p>A. No conoce para qué enfermedad toma cada uno de sus medicamentos.</p> <p>B. Desconoce el nombre de los medicamentos que utiliza.</p> <p>C. Desconoce el proceso de uso correcto.</p> <p>D. No conoce la importancia de tomar cada medicamento prescrito.</p>	<p>a) Explicar al paciente y verificar en cada consulta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nombre de cada medicamento</li> <li>• Para qué enfermedad utiliza cada uno de ellos</li> <li>• Qué cantidad debe tomar</li> <li>• Cómo debe tomarlo</li> <li>• Hasta cuando lo tiene que tomar</li> <li>• Efectos adversos más frecuentes y cómo manejarlos</li> </ul> <p>b) Escoger la metodología de aprendizaje que mejor se adapte al paciente para enseñarle sobre cómo utilizar sus medicamentos de manera correcta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Instrucción/demostración</li> <li>- Información por escrito o verbal</li> <li>- Aprender haciendo</li> <li>- Aprender por imitación</li> <li>- Aprender con situaciones problemas</li> </ul> <p>c) Explicar de manera individualizada la importancia de utilizar correctamente todos los medicamentos, relacionando sus mecanismos con sus efectos sobre el control de la enfermedad.</p>

**Tabla 2.** Protocolo de Intervención farmacéutica relacionado con la gestión de la farmacoterapia centrado en el paciente.

Categorías evaluadas	Descripción del problema detectado	Intervención farmacéutica
<p><b>12. EXPERIENCIA CON LA FARMACOTERAPIA</b></p>	<p>A. No conoce cuál es la utilidad del medicamento prescrito, o qué debe esperar de éste.</p> <p>B. Tiene miedo de iniciar el uso de un medicamento.</p> <p>C. Duda de la necesidad real de utilizar un medicamento o adicionar más medicamentos a su farmacoterapia.</p> <p>D. Acredita que tomar más medicamentos significa que su estado de salud está empeorando.</p> <p>E. Presenta expectativas equivocadas en relación al uso de sus medicamentos.</p> <p>F. Tiene miedo de que le retiren o cambien la farmacoterapia y perder sus efectos beneficiosos.</p> <p>G. No quiere aumentar la dosis porque tiene miedo de sufrir efectos indeseables o por significar una señal de fracaso.</p> <p>H. No quiere vivir con los efectos negativos de su medicación.</p> <p>I. Tiene miedo de utilizar varios medicamentos para una misma enfermedad, afirma que toma demasiada medicación.</p> <p>J. No quiere disminuir o retirar su medicación por miedo a perder sus efectos beneficiosos y no le importa experimentar los efectos indeseables.</p> <p>K. Debido a experiencias negativas anteriores con medicamentos, propias o de otras personas, no cree que debe tomar su medicamento.</p> <p>L. No lo utiliza como ha sido prescrito, realiza ajuste de dosis sin criterio válido.</p> <p>M. No quiere tomar su medicación porque aún está en la fase de negación de su enfermedad.</p> <p>N. No quiere tomar su medicación porque significa señal de envejecimiento.</p> <p>Q. No le gusta tomar medicamentos</p>	<p>a) Escuchar activamente y reconocer los distintos sentimientos que exprese el paciente.</p> <p>b) Prestar atención e intentar evaluar las expectativas y preocupaciones de los pacientes.</p> <p>c) Comprender.</p> <p>d) Deshacer las creencias equivocadas que tiene el paciente sobre su estado de salud, condición clínica y sus medicamentos, y que puedan generar expectativas y/o preocupaciones sin fundamentos.</p> <p>e) Ayudarlo a comprender y aceptar que:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Padece una enfermedad crónica</li> <li>• Esta enfermedad puede ser controlada pero no curada y se producen consecuencias de un control insuficiente</li> <li>• La farmacoterapia es parte del proceso de control de su enfermedad</li> <li>• El tratamiento tiene beneficios que compensan los efectos adversos y las contrariedades físicas, psicológicas, sociales y financieras que pueda originar.</li> </ul> <p>f) Enseñar al paciente a reconocer cuándo el medicamento no está siendo efectivo y necesita ser cambiado.</p> <p>g) Utilizar métodos de negociación para que el paciente admita ante su médico la necesidad de retirar, realizar cambios en la farmacoterapia o alterar dosis y horarios.</p> <p>h) Ofrecer, discutir y ayudar al paciente a escoger alternativas que atiendan mejor sus expectativas y minimicen sus preocupaciones.</p> <p>i) Compartir decisiones con el paciente sobre alternativas medicamentosas más efectivas y/o seguras.</p> <p>j) Respetar la autonomía del paciente en la toma de sus propias decisiones.</p> <p>k) Mostrar condescendencia con las decisiones tomadas por el paciente, sin juzgarlo.</p> <p>l) Motivarlo a realizar cambios en su estilo de vida para aumentar la efectividad de los medicamentos utilizados.</p> <p>m) Enseñarle acerca de sus enfermedades y sobre el proceso de uso de los medicamentos.</p> <p>n) Enseñar los efectos beneficiosos de la farmacoterapia en el control de su enfermedad y en la prevención de complicaciones futuras.</p> <p>ñ) Aumentar la autoeficacia del paciente en el control de su enfermedad y su farmacoterapia.</p> <p>o) Comprender y aceptar que el paciente, a lo largo del tiempo, aprende a conocer su cuerpo y sus medicamentos y realiza de manera efectiva y segura ajustes en su farmacoterapia para alcanzar resultados clínicos positivos</p>

**Tabla 3.** Protocolo de Intervención farmacéutica relacionado con la gestión de la farmacoterapia centrado en el medicamento.

Categorías evaluadas	Descripción del problema detectado	Intervención farmacéutica
<b>13. MEDICACIÓN INNECESARIA</b>	¿Existe indicación para el uso del medicamento? A. No hay indicación clínica válida para la farmacoterapia en este momento. B. La farmacoterapia utilizada es para tratar un efecto adverso evitable. C. El tratamiento está duplicado. D. El consumo de alcohol/tabaco está causando o empeorando el problema. E. Existe terapia no farmacológica más apropiada.	Informar al médico sobre la necesidad de: a) Suspender el medicamento innecesario. b) Suspender o disminuir el consumo de alcohol/tabaco.
<b>14. NECESIDAD DE FARMACOTERAPIA</b>	¿El paciente necesita medicamento inicial/adicional? A. La enfermedad requiere el inicio de farmacoterapia (condición médica no tratada). B. La enfermedad requiere medicamento adicional para producir efecto sinérgico. C. Existe necesidad de farmacoterapia preventiva.	Informar al médico la necesidad de: a) Iniciar el tratamiento necesario. b) Adicionar medicamento sinérgico. c) Adicionar farmacoterapia preventiva.
<b>15. MEDICAMENTO INEFECTIVO</b>	¿El medicamento está siendo efectivo? A. El medicamento no produce la respuesta deseada. B. Condición clínica refractaria al medicamento. C. Medicamento no indicado para la condición clínica. D. Existe otro medicamento más efectivo para tratar la condición.	Informar al médico la necesidad de: a) Retirar e iniciar un nuevo tratamiento.
<b>16. BAJA DOSIFICACIÓN</b>	A. La dosificación es demasiado baja para producir la respuesta deseada. B. Hay una interacción que disminuye la concentración de medicamento activo disponible. C. El intervalo entre dosis es muy amplio o la duración es muy corta para producir la respuesta deseada. D. Administración incorrecta.	Informar al médico la necesidad de: a) Aumentar la dosificación. b) Manejar la interacción existente (si es posible). c) Disminuir el intervalo entre las dosis. d) Aumentar la duración del tratamiento. Recomendar al paciente la necesidad de: • Administrar correctamente

**Tabla 3.** Protocolo de Intervención farmacéutica relacionado con la gestión de la farmacoterapia centrado en el medicamento (continuación).

Categorías evaluadas	Descripción del problema detectado	Intervención farmacéutica
<b>17. REACCIÓN ADVERSA</b>	<p>A. El medicamento está produciendo una reacción adversa en el paciente.</p> <p>B. Es necesario un medicamento más seguro por factores de riesgo existentes.</p> <p>C. El medicamento está contraindicado debido a factores de riesgo existentes.</p> <p>D. Una interacción medicamentosa está produciendo una reacción adversa independiente de dosis.</p> <p>E. El medicamento causó una reacción alérgica.</p> <p>F. Administración incorrecta.</p>	<p>Informar al médico sobre la necesidad de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Suspender el medicamento responsable de la reacción adversa o alergia.</li> <li>b) Suspender y cambiar por otra medicación más segura.</li> <li>c) Manejar la interacción (si es posible).</li> </ul> <p>Recomendar al paciente la necesidad de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrar correctamente.</li> </ul>
<b>18. DOSIFICACIÓN ELEVADA</b>	<p>A. La dosificación es demasiado alta y produce efectos no deseados en el paciente.</p> <p>B. Intervalo entre dosis es muy corto o la duración es muy prolongada.</p> <p>C. Una interacción medicamentosa está produciendo una toxicidad.</p>	<p>Informar al médico la necesidad de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Disminuir la dosificación.</li> <li>b) Aumentar el intervalo entre las dosis.</li> <li>c) Disminuir la duración del tratamiento.</li> <li>d) Manejar la interacción (si es posible).</li> </ul>
<b>19. ADHERENCIA</b>	<p>A. El paciente prefiere no utilizar la medicación.</p> <p>B. No utiliza el medicamento por no entender las instrucciones de uso.</p> <p>C. Presenta baja adherencia a la farmacoterapia por olvidos.</p> <p>D. Es adherente sólo a determinados medicamentos.</p> <p>E. No tiene acceso a sus medicamentos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Evaluar si las causas de la no adherencia están relacionadas con la experiencia subjetiva del paciente con sus medicamentos (ya descrito).</li> <li>b) Hablar con el paciente sobre la adherencia y sus beneficios.</li> </ul> <p>De acuerdo con las causas de la baja o nula adherencia o las dificultades, proponer:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>c) Simplificar el régimen terapéutico (cuando sea posible).</li> <li>d) Escoger un método de enseñanza para que el paciente comprenda cómo debe utilizar toda su medicación.</li> <li>e) Asociar la toma de sus medicamentos con una actividad diaria habitual.</li> <li>f) Señalar al paciente recordatorios de los horarios en que debe tomar sus medicamentos.</li> <li>g) Hablar con el paciente sobre reacciones adversas anteriores y explicar las causas y cómo evitar que se repitan en el presente.</li> <li>h) Negociar objetivos para la adherencia a cada medicación y hacer el refuerzo positivo.</li> </ul>

### Tratamiento de los resultados

Durante todo el período experimental, los datos que se vayan recabando a cada paciente, a partir del contenido de los cuestionarios, así como en todas las entrevistas de SFT y ET, se irán almacenando en una base de datos elaborada en el programa *Microsoft Excel® 2013*, que permitirá su posterior exportación al software *RStudio*.

De esta forma se podrán comparar los resultados globales obtenidos en los grupos analizados, GC y GI, al inicio y al final del período de estudio ( $t_0$  y  $t_e$ ) y poder establecer posibles diferencias entre ellos (ensayo clínico). También se podrán comparar los resultados encontrados entre las diferentes farmacias para determinar posibles variaciones en relación al lugar de origen y/o al nivel educacional de la población estudiada.

Además, es de gran interés evaluar las posibles variaciones que se puedan producir en el GI durante el seguimiento. También en este caso compararemos los resultados globales del grupo y los de cada farmacia.

### Análisis estadístico de los resultados

Para el análisis estadístico se utilizará el software libre y de código abierto *RStudio*, versión 1.1.414 – © 2009-2018 *RStudio*, Inc. Todos los resultados serán expresados en términos de la media y desviación típica para las variables continuas, y en frecuencias y porcentajes para las variables categóricas.

Las variables continuas se analizarán empleando el test *t-Student* para dos muestras, mientras el test *Chi-cuadrado de Pearson* ( $\chi^2$ ) se utilizará para determinar la significación de los datos categóricos. Se considera estadísticamente significativo un *p-valor* menor que 0,05 ( $p < 0,05$ ).

### Consideraciones éticas

Para la realización de este trabajo, se respetarán los acuerdos de la declaración de Helsinki en su revisión de octubre del año 2000, elaborada por la Asociación Médica Mundial (<http://www.wma.net>). Así mismo, se solicitará al Comité Ético correspondiente de la Consejería de Salud y Familia de la Junta de Andalucía la autorización del estudio.

### Discusión

En España los FRCV presentan una alta prevalencia con tendencia a aumentar, igual o superior a la del resto de países de nuestro entorno europeo, y el control de los mismos es, en general, subóptimo. Incluso entre los pacientes de alto RCV, atendidos en unidades especializadas existe una gran proporción que no llega a conseguir un control adecuado. Teniendo en cuenta que en la mayoría de los casos estos factores se presentan asociados y no con efecto aditivo sino exponencial, es de suma importancia el control óptimo de todos ellos. Por tanto, para conseguir los objetivos terapéuticos especialmente en pacientes de medio y alto riesgo, resultaría ventajoso implementar estrategias que permitan el control integral de todos los FRCV que presente el paciente. El objetivo debe ser reducir la probabilidad de presentar una ECV en el futuro, así como la pérdida de calidad de vida, discapacidad y mortalidad asociadas [3].

Entre las recomendaciones del Informe de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (2003) consta que las intervenciones para mejorar la calidad y efectividad del manejo de las enfermedades crónicas deben tener cierto grado de complejidad ya que los resultados de las intervenciones más sencillas, en términos de número de estrategias, son menos favorables [20].

Algunos estudios sobre intervenciones farmacéuticas, relacionadas con programas de educación y/o de gestión de la farmacoterapia, dirigidas sobre un único FRCV principal muestran, en la mayoría de los casos, que no existen diferencias entre el grupo intervención y el control. Revisiones sistemáticas específicas, que identifican y evalúan los resultados de intervenciones realizadas por farmacéuticos con el objetivo de controlar cifras de tensión arterial, colesterol o glicemia, no muestran resultados concluyentes [21, 22].

Una de las limitaciones más evidentes de estos trabajos es que no realizan estudios observacionales previos para conocer exactamente el problema sobre el que se quiere intervenir, es decir, delimitar y definir los condicionantes que constituyen el problema y la etiología del mismo. Conocer las necesidades, el contexto, el lugar, las características de la

población implicada, los recursos existentes, es fundamental para poder aplicar estrategias adecuadas [23]. Su utilidad está también descrita para los ensayos clínicos, en los que se recomienda la caracterización previa de los pacientes, para no limitar la validez externa de estos estudios [24].

Nuestro grupo de trabajo ya estudió el perfil de pacientes de alto riesgo cardiovascular (RCV) atendidos en una unidad hospitalaria especializada. Tras evaluar sus características, se puso de manifiesto la necesidad de atenderlos en una consulta especialmente creada para ayudarles a gestionar su farmacoterapia al tiempo que se les aplicaba un protocolo de ET [8, 25]. Dicha consulta quedó integrada en la unidad especializada de RCV y el médico especialista directamente derivaba a los pacientes a la farmacia que los atendía en ella.

Aunque este tipo de trabajos son frecuentes a nivel hospitalario [26, 27] no ocurre así en la FC. Hemos identificado el estudio EPIFARM [28] en 574 farmacias comunitarias españolas para identificar los perfiles de varones que solicitan medicación para la disfunción eréctil. García-Delgado et al [29], tras analizar el perfil de pacientes depresivos usuarios de la FC, pusieron de manifiesto las discrepancias entre los tratamientos y las guías de prescripción en esta patología, así como el grado de apoyo familiar y social que recibían. Más recientemente, Gómez Martínez et al [30] destacan el papel que pueden jugar los farmacéuticos en la caracterización, detección precoz y abordaje de pacientes con trastornos adaptativos usuarios de FC españolas. Por tanto, la caracterización de los pacientes en FC, a través de cuestionarios estructurados y consensuados, es una herramienta que ayuda al farmacéutico a localizar grupos de individuos susceptibles a los que ofrecer determinados servicios profesionales adaptados a sus necesidades, y a elaborar programas de prevención, así como protocolos de actuación. De este modo tenemos la posibilidad de detectar necesidades y establecer las pautas de intervención más adecuadas y eficaces [9].

Es esencial que el farmacéutico conozca las necesidades reales de sus pacientes a fin de poder ofertar lo que realmente le demandan y esto implica estudiar sus características

sociodemográficas, sus patologías, hábitos de vida, tratamientos y una serie de parámetros bioquímicos y antropométricos. Los estudios de caracterización se justifican porque permiten implantar nuevos protocolos asistenciales o mejorar los servicios de salud ya existentes.

De otro lado, la ET fue desarrollada no solo para informar, sino para capacitar a los pacientes en las competencias, habilidades, conocimientos y comportamientos necesarios para que sean conscientes y puedan autogestionar sus enfermedades y tratamientos crónicos de la mejor manera posible a lo largo del tiempo [31, 32]. En su documento de 2017, la OMS reconoce la importancia que tiene la ET sobre la población general y recomienda que se extienda de forma integral a todos los ámbitos: municipios, escuelas, universidades e instituciones de educación superior [33]. De ahí la importancia de aplicar protocolos de ET en pacientes con enfermedades de larga duración, lo que podría constituir un elemento clave en la prevención y tratamiento del RCV, ya que el conocimiento y la conducta del sujeto son determinantes a la hora de implicarse en su enfermedad y adherirse correctamente al tratamiento.

En general, la mayoría de los estudios de este tipo han demostrado un grado de aceptación elevado por parte de los pacientes [34], pero con escasa repercusión sobre la utilización de recursos sanitarios. Proyectos similares desarrollados en otros países han demostrado también ser efectivos y bien aceptados entre la población, aunque a menudo con resultados inferiores a los esperados. Destaca el hecho de que las intervenciones más efectivas son aquellas dirigidas a grupos más reducidos de pacientes [35].

Sin embargo, en ninguno de estos estudios, se describe la utilización conjunta de dos procedimientos: la ET y el SFT. El seguimiento de los tratamientos que reciben los pacientes, practicado en las farmacias desde hace algunos años, ha demostrado su eficacia en resolver PRM y mejorar los posibles RNM. Recientemente, el informe de resultados del Proyecto Consigue Impacto, pone de manifiesto que el SFT puede responder a los nuevos desafíos asistenciales que afronta el sistema sanitario en un doble sentido: mejorando la salud y optimizando los recursos

públicos [36]. Con la utilización conjunta de ambos procedimientos, ET y SFT, se obtuvieron resultados satisfactorios en el ámbito hospitalario [25]. Por ello, la implicación del farmacéutico comunitario, junto con el resto de profesionales de la salud, en el seguimiento de pacientes de RCV, puede ser muy beneficiosa para conseguir alcanzar los objetivos terapéuticos deseados.

### Conclusiones

Los resultados altamente positivos obtenidos en pacientes atendidos en una Unidad de RCV, nos han inducido a utilizar estos protocolos en nuestro ámbito. Sin embargo, hasta que los datos que se obtengan no estén procesados y evaluados, no podemos concluir la bondad de los mismos en FC.

Paralelamente, nuevas herramientas tecnológicas, como Internet, han abierto la

puerta a mucha información, aunque resulta difícil su control y veracidad. No obstante, estas tecnologías gestionadas correctamente por un paciente asesorado por un profesional sanitario, pueden ser un medio ideal para promover la ET.

Además, consideramos que este tipo de iniciativas, fomentan y favorecen la interrelación Farmacia-Centro de Salud, lo que supone un avance en el cuidado integral del paciente.

### Agradecimientos

Los autores desean expresar su agradecimiento a la Dra. Gladys Marques Santana que elaboró las tablas de ET y que utilizó en el seguimiento de pacientes de la Unidad Especializada de Riesgo Cardiovascular del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. Estas tablas, adaptadas a los pacientes de las FC, son las que se emplearán en este estudio.

### Referencias bibliográficas

1. OMS. Enfermedades cardiovasculares. Prevención y control de las enfermedades cardiovasculares. [Consultado 12 nov 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/about\\_cvd/es/](https://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/es/)
2. INE. Estadística de defunciones según la causa de muerte. Últimos datos. [Consultado 12 nov 2020]. Disponible en: [https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175)
3. Lobos-Bejarano JM, Brotons-Cuixart C. Factores de riesgo cardiovascular y atención primaria: evaluación e intervención. *Aten Primaria*. 2011;43(12):668-77. doi: 10.1016/j.aprim.2011.10.002. [Consultado 12 nov 2020]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-factores-riesgo-cardiovascular-atencion-primaria-S0212656711004689-aff0010>
4. Royo-Bordonada MA, Armario P, Lobos Bejarano JM, Botet JP, Villar Alvarez F, Elosua R, et al. Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC). Adaptación española de las guías europeas de 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Salud Publica*. 2016;90:Epub 24-Nov-2016. [Consultado 20 nov 2020]. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1135-57272016000100308](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272016000100308)
5. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategias de abordaje de la cronicidad en el Sistema Nacional de Salud. Estrategia aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 27 de junio de 2012. Madrid 2013. [Consultado 12 nov 2020]. Disponible en: [www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones\\_agencia/39APPPreven\\_EnfCronicas](http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones_agencia/39APPPreven_EnfCronicas)
6. Alexandre A, Alonso J, Bustamante J, Fernández MR, García-Delgado A, et al. Modelo de coordinación médico-farmacéutico para la atención al paciente con enfermedad crónica en atención primaria. Documento de consenso. EDITTEC. Barcelona: Tecnología y Ediciones del Conocimiento, SL; 2017. 17 p.
7. Foro de Atención Farmacéutica. Guía práctica para los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales en la Farmacia Comunitaria. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2019. 33 p.
8. Marques-Santana G. Evaluación de la efectividad de una intervención basada en la gestión de la farmacoterapia asociada a la educación terapéutica en pacientes de riesgo cardiovascular. [Tesis Doctoral]. Sevilla: Universidad de Sevilla; 2011. 153 p.

9. Martín-Calero MJ, de la Matta MJ, Marín F, Lorenzo R, Luis A, Villegas I. La caracterización de pacientes como herramienta útil para ofertar servicios profesionales personalizados en farmacia comunitaria. *Farmacéuticos Comunitarios*. 2015;7(4):5-17. doi:10.5672/FC.2173-9218.(2015/Vol7).004.02
10. OMS. Actividad física. 2018. [Consultado 22 nov 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>
11. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular en España. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(5):476-85.
12. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72(2):160-78.
13. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111-88.
14. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42:S61-70.
15. OMS. Obesidad y sobrepeso. 2020. [Consultado 22 nov 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
16. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67-74.
17. Rappaport J. Empowerment as a guide to doing research Diversity as a positive value. En: Trickett EJ, Watts RJ, Birman D, editores. *Human diversity*. New York: Plenum Press; 1994. 512 p.
18. Amariles P, Sabater-Hernández D, García-Jiménez E, Rodríguez-Chamorro MÁ, Prats-Más R, Marín-Magán F, Galán-Ceballos JA, Jiménez-Martín J, Faus MJ. Effectiveness of Dader Method for pharmaceutical care on control of blood pressure and total cholesterol in outpatients with cardiovascular disease or cardiovascular risk: EMDADER-CV randomized controlled trial. *J Manag Care Pharm*. 2012;18(4):311-23. doi: 10.18553/jmcp.2012.18.4.311.
19. Buenavida P, de la Matta MJ, Nieto AI, de la Puerta R, Martín-Calero MJ. Protocolos de intervención basados en educación terapéutica en pacientes con riesgo cardiovascular en farmacia comunitaria. *Farmacéuticos Comunitarios*. 2018;10 (supl.1):154.
20. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo. Revisión de intervenciones en Atención Primaria para mejorar el control de las enfermedades crónicas. Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III, Diciembre 2003. [Consultado 12 nov 2020]. Disponible en: [www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones\\_agencia/39APPPreven\\_EnfCronicas.pdf](http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones_agencia/39APPPreven_EnfCronicas.pdf)
21. Machado M, Bajcar J, Guzzo GC, Einarson TR. Sensitivity of patient outcomes to pharmacist interventions. Part I: systematic review and meta-analysis in diabetes management. *Ann Pharmacother*. 2007;41(10):1569-82.
22. Machado M, Bajcar J, Guzzo GC, Einarson TR. Sensitivity of patient outcomes to pharmacist interventions. Part II: Systematic review and meta-analysis in hypertension management. *Ann Pharmacother*. 2007;41(11):1770-81.
23. Muxfeldt ES, Nogueira Ada R, Salles GF, Bloch KV. Demographic and clinical characteristics of hypertensive patients in the internal medicine outpatient clinic of a university hospital in Rio de Janeiro. *Sao Paulo Med.J*. 2004;122(3):87-93.
24. González-Clemente JM, Giménez-Palop O, Caixas A, Barahona MJ, Subías D, Vilardell C et al. Low reporting of clinical characteristics of patients with diabetes mellitus included in the main clinical trials on hypertension. *Med.Clin*. 2005;125(5):173-8.
25. Marques-Santana G, Stiefel P, Pamies E, Machuca M, Martín-Calero MJ. Diseño e Implementación de un Protocolo Asistencial en una Consulta de Cardiología. *Pharm Care Es*. 2007;9(Sppl):182.
26. Ichikawa M, Takei Y, Hamasaki T, Kijima Y. Characterization of patients with angiographically-detected in-stent mural thrombi. *Circ J*. 2014;79(1):85-90. doi: 10.1253/circj.CJ-14-0639.

27. Fliefel R, Tröltzsch M, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015;44(5):568-85. doi: 10.1016/j.ijom.2015.01.026.
28. Martín-Morales A, Ibáñez J, Machuca M, Pol-Yanguas E, Schnetzler G, Pascual V. Estudio EPIFARM. *Farmacéuticos comunitarios*. 2010;2(4):140-5.
29. García-Delgado A, Machuca M, Berenguer CB, Murillo, Martín-Calero MJ, Cansino J et al. Perfil del paciente ambulatorio usuario de fármacos antidepresivos. Grado de apoyo social y familiar. *Pharm Care Esp*. 2009;11(Suppl.):146.
30. Gómez J, López-Laguna F, Ferragud J, Abadías M. Perfil de los pacientes con trastorno adaptativo que acuden a las farmacias comunitarias españolas. *Farmacéuticos Comunitarios*. 2014;6(3):12-24. doi:10.5672/FC.2173-9218.(2014/Vol6).003.03
31. Pérez-Jarauta MJ, Echauri M, Ancizu E, Chocarro J. *Manual de Educación para la Salud*. Navarra. Instituto de Salud Pública, Gobierno de Navarra; 2006. 188 p.
32. Asociación de Enfermería Comunitaria. Grupo de Cronicidad. Educación para la Salud / Educación terapéutica. 2014. [Consultado 21 nov 2020]. Disponible en: <https://enfermeriacomunitaria.org/web/attachments/article/951/EPS.%20Educaci%C3%B3n%20Terap%C3%A9utica%20.pdf>
33. OMS. Documento conceptual: Educación para la salud con enfoque integral. Ediciones de la OMS; 2017 [actualizado en marzo 2018]. [Consultado 21 nov 2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2017/promocion-salud-intersectorialidad-concurso-2017-educacion.pdf>.
34. Department of Health. NHS. The expert patient, A new approach to chronic disease management for the 21st century. 2001. [Consultado 3 nov 2020]. Disponible en: <http://www.expertpatients.co.uk>
35. Ronda G, Van Assema P, Ruland E, Steenbakkens M, Brug J. The Dutch heart health community intervention «Hartslag Limburg»: Design and results of a process study. *Health Educ Res*. 2004;19(5):596-607.
36. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Portalfarma.com*. Resultados del Programa CONSIGUE Impacto. [Última modificación 10 mayo 2017]. [Consultado 21 nov 2020]. Disponible en: <https://www.portalfarma.com/profesionales/consejoinforma/Paginas/Programa-conSIGUE-Resultados-Impacto.aspx>

Este trabajo debe ser citado como:

Buena vida P, de la Matta-Martín MJ, de la Puerta R, Martín-Calero MJ. Diseño de un protocolo de intervención para aplicar a pacientes de riesgo cardiovascular atendidos en la farmacia comunitaria. *Rev Esp Cien Farm*. 2020;1(2):120-37.

Artículo original

## Uso de plantas medicinales en la provincia de Sevilla

### Use of medicinal plants in the province of Seville

Caro RA<sup>1\*</sup>, Carrera JP<sup>1</sup>, Cabello MM<sup>1</sup>, Guerrero BV<sup>1</sup>, Ovelar C<sup>1</sup>, Ennme I<sup>1</sup>, Jiménez MD<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Licenciada en Farmacia

<sup>2</sup>Doctora en Farmacia

\*Correspondencia: roarcama@gmail.com

Recibido: 13.12.20; aceptado: 30.12.20

**Resumen:** El desarrollo científico ha permitido demostrar la eficacia y seguridad terapéutica de las plantas medicinales, lo que ha supuesto que la Fitoterapia sea una rama terapéutica alternativa o complementaria con los medicamentos de síntesis. El objetivo de este estudio es el conocimiento y uso de plantas medicinales en la población de Sevilla. Para ello se realizan encuestas a usuarios de farmacia y población en general. La encuesta ha sido elaborada por el proyecto de adjúntate Fitoterapia del RICOFSSE. Los resultados muestran que el 80% de los encuestados manifiesta usar Fitoterapia, en algún momento de su vida. Se observa que la usan más las mujeres que los hombres. El uso mayoritario de la Fitoterapia es para dolencias puntuales y de manera ocasional, siendo los trastornos de tipo nervioso y digestivo los más tratados. Las plantas más utilizadas son la raíz de valeriana (*Valeriana officinalis*), y la flor de manzanilla (*Matricaria chamomilla*). Obtienen mejoría con su uso en el 90% de los casos, aunque siguen considerando la Fitoterapia como un complemento y no como una alternativa a la medicina tradicional. Los encuestados en su mayoría aseguran tomar plantas medicinales por decisión propia (35%) o por consejo farmacéutico (28%), siendo el lugar donde más la adquieren la farmacia comunitaria. Un 53% asegura que no comunica a su médico que usa Fitoterapia. En conclusión, existe un gran consumo de plantas medicinales en Sevilla. Un amplio porcentaje de los encuestados lo usa por decisión propia, destacando que hay un gran interés por el autocuidado, además donde más lo adquieren es en farmacia, por tanto la participación del farmacéutico es fundamental ya que los pacientes confían en sus conocimientos y profesionalidad. Por otro lado, cuando tienen duda sobre interacciones con su tratamiento habitual, acude en mayor medida al consejo farmacéutico; esto nos da idea de que la población encuestada encuentra en la farmacia una dispensación segura y de calidad, valorándose de esta forma la atención farmacéutica, tanto en interacciones como en solicitar consejo para problemas que no requieran diagnóstico médico.

**Abstract:** The objective of this study is the knowledge and use of medicinal plants in the population of Seville. To do this, surveys are conducted with pharmacy users and the general population. The survey has been prepared by the adjúntate Phytotherapy project of the RICOFSSE. The results show that 80% of those surveyed state that they use Phytotherapy at some point in their life. It is observed that women use it more than men. The majority use of Phytotherapy is for specific ailments and occasionally, being nervous and digestive disorders the most treated. The most commonly used plants are valerian root (*Valeriana officinalis*), and chamomile flower (*Matricaria chamomilla*). They obtain improvement with its use in 90% of cases, although they continue to consider Phytotherapy as a complement and not as an alternative to traditional medicine. The majority of those surveyed claim to take medicinal plants by their own decision (35%) or by pharmaceutical advice (28%), being the place where the community pharmacy purchases it the most. 53% say that they do not tell their doctor that they use Phytotherapy.

In conclusion, there is a large consumption of medicinal plants in Seville. A large percentage of those surveyed use it by their own decision, highlighting that there is a great interest in self-care, also where they acquire it most is in the pharmacy, therefore the participation of the pharmacist is essential since patients trust their knowledge and professionalism. On the other hand, when they have doubts about interactions with their usual treatment, they go to the pharmaceutical council to a greater extent, this gives us an idea that the surveyed population finds a safe and quality dispensing in the pharmacy, thus valuing pharmaceutical care, both in interactions and in seeking advice for problems that do not require a medical diagnosis.

**Palabras clave:** Fitoterapia, encuesta, Sevilla, plantas medicinales. **Keywords:** Phytotherapy, survey, Seville, medicinal plants.

---

## Introducción

Durante mucho tiempo los remedios naturales y sobre todo las plantas medicinales, fueron el principal e incluso el único remedio del que disponían los médicos para las curas de sus pacientes. Por ello, el empleo de la Fitoterapia con fines curativos es una práctica conocida desde tiempo inmemorial. Todo esto, ha llevado a que se profundizara en el conocimiento de las plantas que poseen propiedades medicinales y ampliar su experiencia en el uso de principios activos que de ellas se extraen.

La Fitoterapia, nombre que se aplica al uso medicinal de las plantas, nunca ha dejado de tener vigencia, muchas forman parte de la conocida farmacopea medieval, enriquecida más tarde por los conocimientos del Nuevo Mundo y hasta la actualidad, donde su uso sigue estando en auge [1].

El desarrollo científico ha permitido demostrar la eficacia y seguridad terapéutica de las plantas medicinales, asegurando las garantías de calidad, eficacia y seguridad, lo que ha supuesto que la Fitoterapia sea una rama terapéutica para tener en cuenta [2].

Actualmente en España, la Fitoterapia presenta un marco legislativo que viene regulado por la Ley 29/2006, 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (BOE 178, de 27 julio del 2006) y en la transposición a la legislación española de la Directiva 2004/24/CE del Parlamento Europeo y Consejo, del 31 de marzo, sobre medicamentos a base de plantas medicinales de uso tradicional, mediante el RD 1345/2007 del 11 de noviembre (BOE 7/11/2007).

El mercado actual sobre el uso de plantas medicinales es muy elevado y existe un alto consumo por lo que debe haber un profesional adecuadamente formado para asesorar sobre la actividad farmacológica, indicación terapéutica de los fitomedicamentos y a su vez poder detectar posibles interacciones efectos secundarios y contraindicaciones.

A nivel sanitario, se recurre al uso de la Fitoterapia como tratamiento para dolencias principalmente leves o como tratamiento preventivo. En algunas patologías crónicas como la diabetes o la hipercolesterolemia también se ha detectado su uso.

En muchos casos, la administración va asociada a otros medicamentos con el fin de disminuir dosis de éste. Aunque existe una gran creencia sobre la inocuidad de los productos fitoterápicos por ser de origen natural y además avalado por un uso tradicional, se ha visto, que en algunas ocasiones pueden presentar efectos secundarios y contraindicaciones. Pueden darse también, interacciones con medicamentos de síntesis, alimentos u otras especies vegetales [3].

Si nos situamos en el ámbito sanitario son numerosas las investigaciones realizadas utilizando la técnica de encuesta, lo que nos ofrece una idea de la importancia de este procedimiento de investigación. Ello nos permite obtener y elaborar datos de modo rápido y eficaz [4].

Con este trabajo nos hemos planteado el objetivo de saber que uso y conocimiento tiene la población de Sevilla sobre las plantas medicinales. Debido al gran auge de la Fitoterapia es interesante conocer las plantas más utilizadas, para qué problema de salud se utilizan, la frecuencia de uso y donde acuden para conseguir estos productos.

## Material y métodos

### Ámbito de estudio

El primer proyecto creado por el grupo de trabajo de Adjúntate Fitoterapia perteneciente al equipo Adjúntate del RICOFSE ha sido la elaboración de una encuesta sobre el uso y conocimiento de las plantas medicinales en la provincia de Sevilla. La importancia de este proyecto es que está destinado a hacer un estudio de la incidencia que tiene en la población el consumo de productos de Fitoterapia. Así como el conocimiento que tiene los usuarios sobre ellos.

Para ello, tras varias reuniones e intercambios de opiniones se elaboró finalmente una encuesta de 10 preguntas, que serían distribuidas por los distintos municipios de la provincia de Sevilla (Sierra Norte, Gelves, Coria del Río y Puebla del Río), en la capital (zona de Triana, Los Remedios y Barrio de La Macarena) y oficinas de farmacia que están dentro del ámbito de trabajo de cada uno de los miembros del equipo, así como en su entorno familiar y social. Las encuestas fueron distribuidas en el periodo comprendido entre los meses de enero y febrero de 2020.

### Diseño

El trabajo está basado en un estudio observacional y descriptivo puesto que los resultados obtenidos son los recogidos en la propia encuesta (Tabla 1).

Se han realizado un total de 335 encuestas de las que pretendíamos obtener una información de los usuarios de plantas medicinales, divididos en tres grupos de edades y por sexo, además de la patología para la que se utilizaba y por qué medios habían llegado a conocer esta modalidad medicinal, intentando conocer su opinión sobre la misma, si le habían aportado mejoría y la relación con la medicina tradicional.

Como las encuestas son anónimas y han sido los mismos pacientes quienes las han rellenado, hemos encontrado que algunas no estaban suficientemente cumplimentadas, localizando varias incoherencias en cuanto a los datos, que ha obligado a desecharlas.

En el período de marzo del 2020 se recopilaron y se estudiaron todos los datos obtenidos por los diferentes miembros del equipo y fueron procesados en formato digital, mediante la transcripción de los mismos a formato Excel con cada

variable encuestada, y de las que después se formarían tablas y gráficos. Los datos han sido expresados en tantos por ciento.

## Resultados y discusión

Del análisis de los resultados que se han obtenido, podemos deducir:

- En cuanto al uso de plantas medicinales, el 80,78% de los encuestados dicen usar la Fitoterapia para tratar algún tipo de trastorno y algo menos del 20% dice no hacer uso de estas (Figura 1). Esto nos hace confirmar el amplio mercado que hay en torno al uso de plantas medicinales. Estos datos suponen que más de tres cuartas partes de la población tienen plantas medicinales en casa, resultados que son similares a los obtenidos en un estudio realizado por el Centro de Investigación sobre Fitoterapia donde se establecía que un 68% de los españoles consumían plantas medicinales [5].

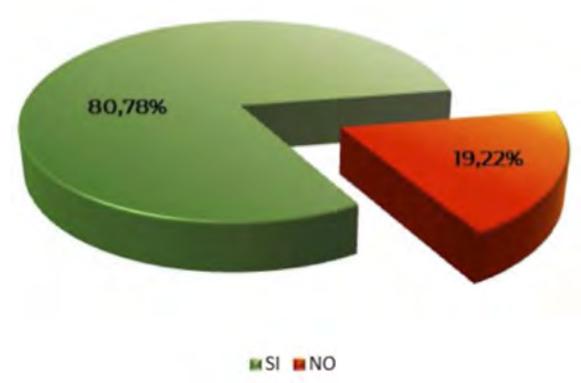


Figura 1. Distribución del uso de la Fitoterapia en la provincia de Sevilla.

- Se observa también que más del 67% de los usuarios de plantas medicinales son mujeres, siendo el grupo mayoritario los que pertenecen al rango de edad de 35-60 años, que se corresponden al 56% de la población encuestada (Figura 2). En 2011, las vocalías de Plantas Medicinales y Homeopatía de los colegios de varias regiones realizaron estudios similares sobre la dispensación de preparados fitoterápicos en las farmacias comunitarias donde se obtuvieron datos similares. En el caso de Barcelona el perfil mayoritario de los consumidores fueron mujeres de entre 40-64 años (46,23%) y en Sevilla mujeres de entre 41-65 años (54,65%) [6, 7].

- Destaca en la distribución por sexo en el estudio de Sevilla, que un 23% de los consumidores



eran hombres, mientras que en nuestras encuestas aparece representado un 32,51% apreciándose un considerable aumento, podría deberse a que cada vez más el hombre está más implicado en los cuidados de su salud [7].

Nuestros datos coincidirían también con el estudio de Alonso y cols. sobre la dispensación de Fitoterapia en las farmacias catalanas, realizado en 2005, donde se ratificaría el papel de la mujer comprometida con su familia siendo ésta la que más consume productos a base de plantas medicinales para el cuidado de la salud.

- Los resultados obtenidos en nuestras encuestas muestran como la Fitoterapia abarca un amplio abanico de trastornos y dolencias, siendo así una alternativa importante a la medicina de síntesis. Un 65% de la población sevillana requiere el uso de la Fitoterapia para trastornos nerviosos (28%), digestivos (25%) y respiratorios (12%), mientras que el 35% restante para múltiples trastornos, aunque en menor proporción (Figura 3). Representándose así, casi la totalidad de las patologías posibles.

Obtenemos datos similares al estudio realizado en Sevilla en 2011, sobre la dispensación de preparados fitoterápicos. Aquí los autores destacan también que las plantas medicinales más usadas son las utilizadas para trastornos digestivos o del sueño variando la distribución en el resto de trastornos. Es interesante el caso de los trastornos respiratorios, que mientras en el 2011 suponían un 1%, actualmente supone el tercer trastorno por el que se consume más plantas medicinales (12%). Esto va en la misma línea de otros estudios, como el de INFITO 2016, en el que se describía un crecimiento en el uso de la Fitoterapia para trastornos respiratorios del 28% [8, 9].

- La mayor frecuencia de consumo es de forma ocasional para dolencias agudas, de manera que, una vez desaparecen los síntomas, el paciente deja de utilizar la medicación. Este es el caso del uso frecuente y ocasional de la hoja de aloe vera (*Aloe barbadensis*) para las quemaduras, preparaciones de árnica (*Arnica montana*) como antiinflamatorio o la hoja de drosera (*Drosera capensis*) como antitusivo. Nuestros resultados coinciden

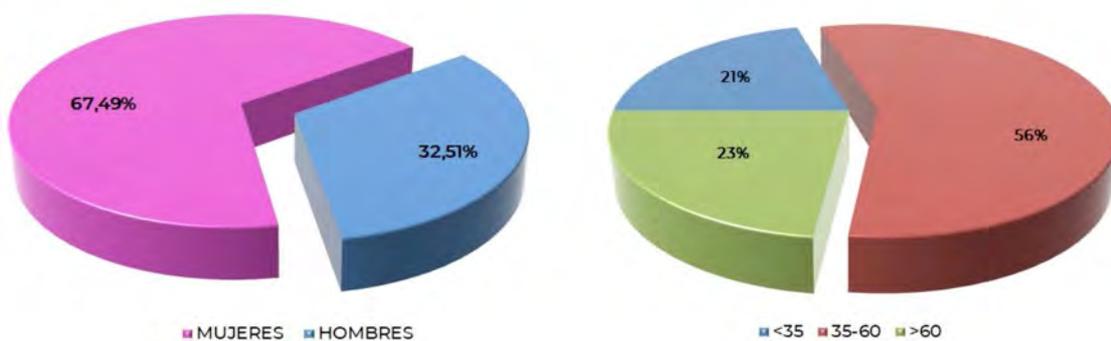


Figura 2. Distribución del uso de la Fitoterapia por sexo y edad.

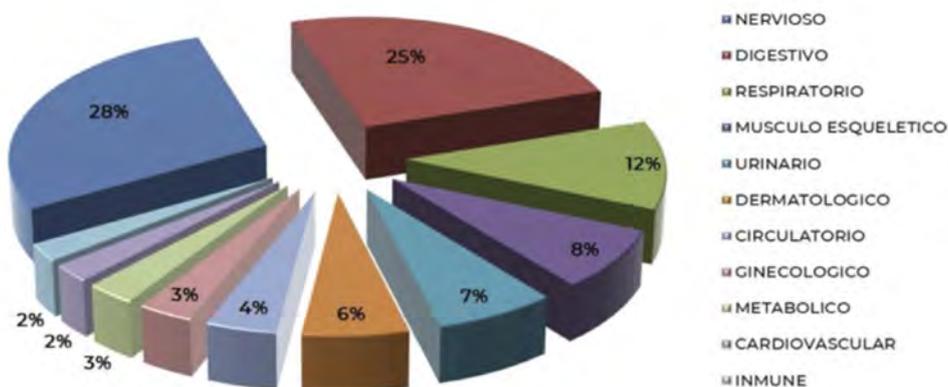


Figura 3. Distribución de los principales trastornos para los que se usan tratamiento fitoterápico. Destaca el uso a nivel nervioso y digestivo

con los datos aportados por el SEFIT (Sociedad Española de Fitoterapia) [10] en cuanto al uso principal de la Fitoterapia para afecciones leves y moderadas.

Es interesante destacar que el 90,25% manifiesta encontrar una gran mejoría a sus dolencias (Figura 4). Con esto se apoya la evidencia científica que existe en cuanto a la eficacia de los productos fitoterápicos realizadas a través de ensayos clínicos [11].

- A pesar del gran consumo de productos a base de plantas medicinales que hay entre la población sevillana (80,7%), un 84% de los encuestados considera la Fitoterapia como un complemento a la medicina de síntesis y no como una alternativa a ésta (Figura 5).

Estos datos son similares a los que se reflejan también en el Libro Blanco de los Herbolarios

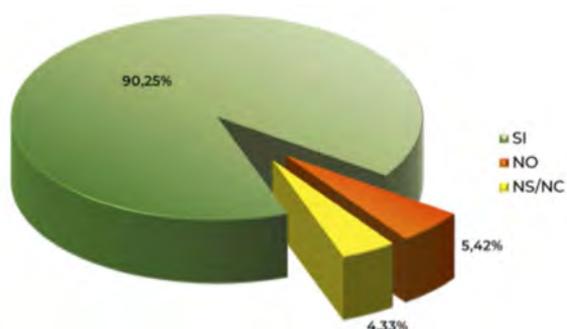


Figura 4. Porcentaje de usuarios que encuentran mejoría después de su uso.

y Plantas medicinales [12] donde se dice que el 70% de los españoles utiliza plantas medicinales para alguna dolencia, pero a pesar de ello la forma de consumirlos es complementaria al tratamiento habitual y no como principal tratamiento.

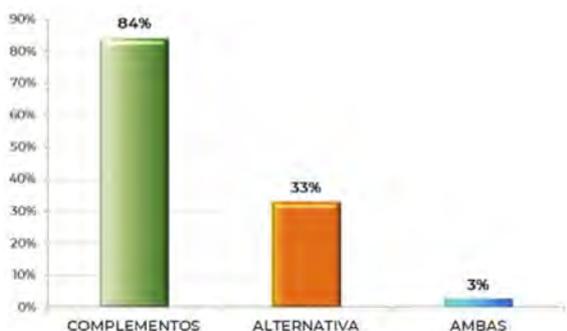


Figura 5. Uso de la Fitoterapia con respecto a la medicina tradicional.

El lugar donde más se adquieren, de manera general los medicamentos y productos a base de plantas medicinales es la farmacia comunitaria (52,4%). Esto nos da a entender que el paciente prefiere asesoramiento de un profesional a la hora de adquirirlo, garantizándole la mayor calidad y seguridad que ofrecen los medicamentos a base de plantas medicinales, aunque no debemos perder de vista que otro 48% de los encuestados, recurre a otros canales de venta en los cuales no hay personal cualificado para su atención (Figura 6).

El hecho de que en muchas ocasiones las plantas medicinales se autoprescriban o se recomienden sin que intervenga ningún agente de salud, es un hecho que debería ser tenido en cuenta en cuanto a la seguridad del uso de plantas medicinales en tratamientos concomitantes con otros fármacos [13].

Esto puede estar motivado por el uso popular y tradicional de las plantas medicinales y la percepción de inocuidad por los consumidores. No obstante, en el estudio INFITO de 2012 [14], se evidenció que un 80% de los consumidores tenían una percepción de riesgo bajo. También el fácil acceso a información de salud por los consumidores en muchas ocasiones resulta poco contrastada; esto hace que decidan por ellos mismos la toma del preparado fitoterápico. Este hecho se ve reflejado en los estudios que se realizaron en 2011, por parte de varias vocalías de Plantas Medicinales y Homeopatía, donde se reflejó que más de la mitad de los consumidores de plantas medicinales acuden a canales de información no sanitarios donde la información en muchos casos no está contrastada. Un 32% de los encuestados citaron a los familiares y amigos como informantes (32%) y a los medios de comunicación (28%) [15].

En nuestra encuesta, los sanitarios farmacéuticos que intervinieron en la decisión de consumo representan el (28%) en comparación con el médico (11%) (Figura 7). En esta grafica se observa que la mayoría de la población que consumió plantas medicinales (61%) lo hizo sin mediar ningún sanitario en su recomendación. El 35% de los encuestados aseguran que usan Fitoterapia por decisión propia, de los cuales sólo el 48% lo adquirió en farmacia comunitaria, y el 52% lo adquirió por otros canales no sanitarios, con el riesgo de no conocer los posibles efectos secundarios, interacciones y contraindicaciones que puedan tener.

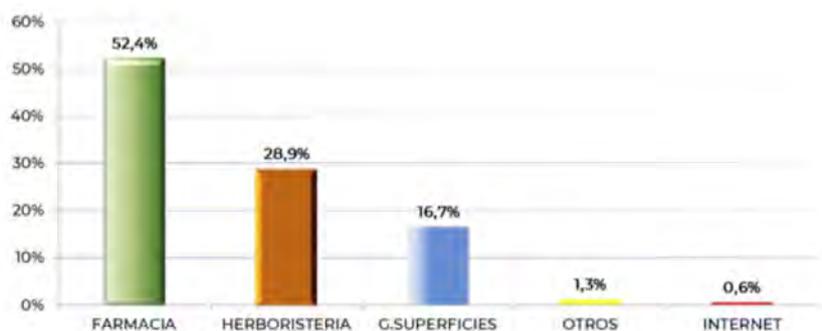


Figura 6. Distribución de la adquisición de los productos a base de plantas medicinales por la población de Sevilla.

Casi la mitad de los encuestados (46,67%) manifiesta que le comunica a su médico que está tomando algún medicamento a base de plantas; sin embargo, cuando tienen dudas sobre interacciones con su medicación habitual suelen consultar más al farmacéutico que al médico. Se puede entender, por tanto, que el farmacéutico es una persona cercana, accesible y además transmite a los pacientes confianza y seguridad. Resaltamos de nuevo el papel del farmacéutico como profesional suficientemente cualificado para hacer una dispensación activa, seleccionando el preparado fitoterápico adecuado para cada patología, informando sobre la forma de uso y detectando situaciones de riesgo para el mismo (Figura 8).

En la encuesta también se refleja el uso de 116 plantas distintas, así como de 9 preparados a base de plantas, lo que nos indica el amplio conocimiento de los usuarios sobre la Fitoterapia. Sin embargo, el 70,05% del uso de productos de Fitoterapia lo engloban solamente 10 plantas (Figura 9), siendo la raíz de valeriana (*Valeriana officinalis*) la más utilizada, con un 16,4% seguida de la manzanilla (*Matricaria chamomilla*) con un 13,8%.

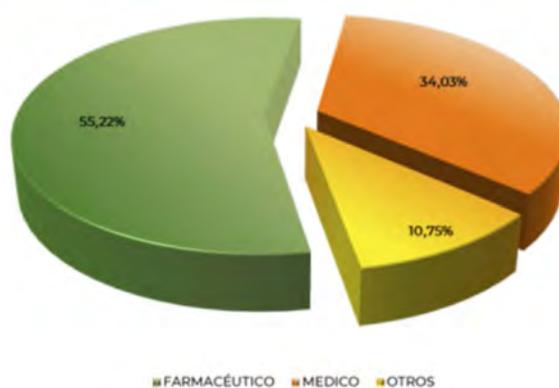


Figura 8. El farmacéutico como principal profesional sanitario de consulta.

En la encuesta se refleja que la raíz valeriana (*Valeriana officinalis*) suelen usarla para estados de ansiedad, nerviosismo y dificultad para conciliar el sueño, la flor de manzanilla (*Matricaria chamomilla*) es la segunda planta más usada, para trastornos digestivos como dispepsias y flatulencias.

La raíz de valeriana (*Valeriana officinalis*) tiene acción sedante e inductora del sueño, principalmente por un mecanismo gabaérgico. Tanto la ESCOP (Sociedad Científica Europea de Fi-

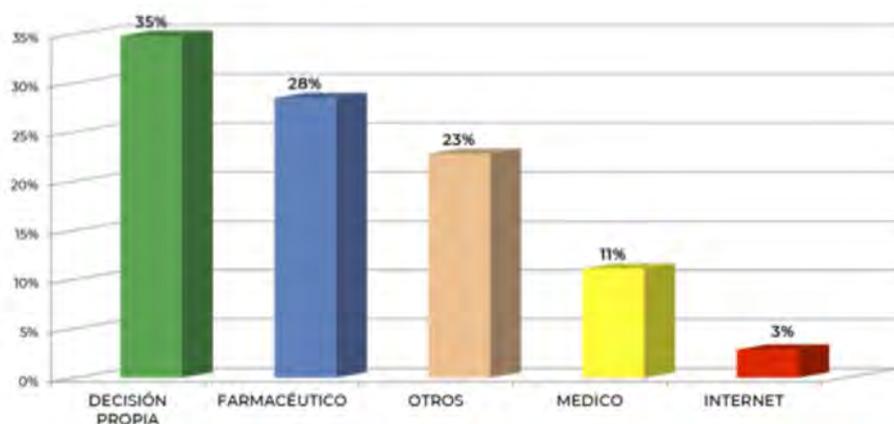


Figura 7. Distribución de la adquisición de los productos a base de plantas medicinales por la población de Sevilla.

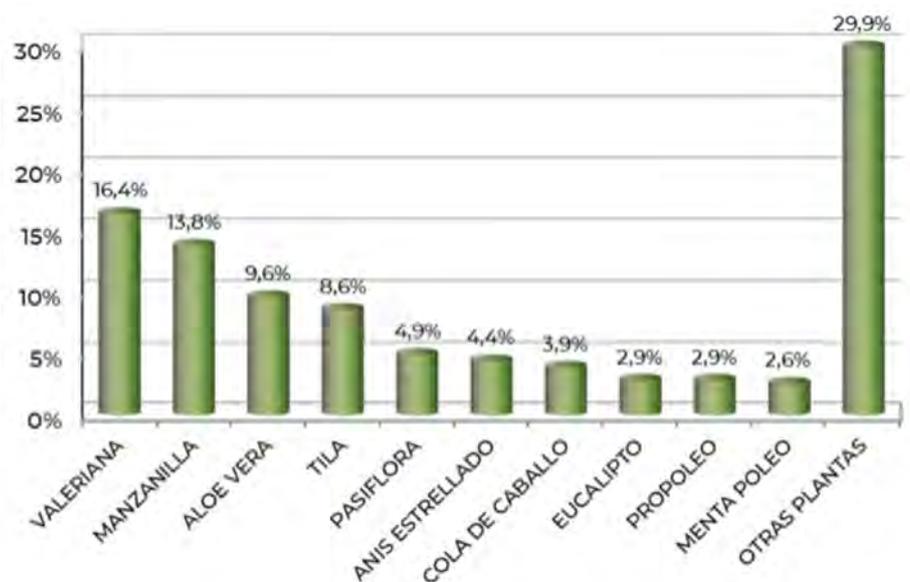


Figura 9. Plantas medicinales más usadas en la población de Sevilla.

toterapia) como la EMA (Agencia Europea del Medicamento) aprueban su indicación para episodios de tensión nerviosa leve y dificultad para conciliar el sueño [16].

La hoja de Aloe vera (*Aloe barbadensis*) también es muy usada para quemaduras, acné y por su efecto laxante. Tiene múltiples aplicaciones, ofreciendo un amplio abanico de posibilidades curativas. La parte que tiene indicación dermatológica sería la pulpa localizada en el parénquima de las hojas, mientras que el látex amarillo, debido a la aloína que contiene, presenta propiedades laxantes [17].

### Conclusiones

Nuestro estudio descriptivo sobre el uso de plantas medicinales en la provincia de Sevilla aporta las siguientes conclusiones:

- El alto consumo de plantas medicinales que hay en la provincia de Sevilla, y por tanto la necesidad de aportar información a la población sobre la utilidad de éstas, sus indicaciones terapéuticas y sus posibles efectos secundarios. El farmacéutico es el único profesional sanitario que recibe formación especializada en Fitoterapia y por tanto conoce los efectos farmacológicos de las drogas vegetales. Por eso el lugar más adecuado para adquirir fitoterápicos sería la Farmacia comunitaria.
- La Fitoterapia se utiliza de manera ocasional para dolencias leves y de tipo agudo y la ma-

yoría de los usuarios lo hace por decisión propia.

- La mayoría de los productos fitoterápicos se adquieren en la oficina de Farmacia (52,4%), siendo este dato muy positivo, ya que sitúa a la Farmacia comunitaria en un lugar donde se realiza una buena dispensación, segura y con consejo profesional.
- La Fitoterapia se sigue considerando como un complemento a los medicamentos de síntesis, y sólo la mitad de los encuestados manifiesta que lo comunica a su médico de familia. Por tanto, el farmacéutico aquí tiene un papel esencial en la detección de posibles interacciones con otros medicamentos, ya que es conocedor de todo el tratamiento que el paciente toma.
- El mayor consumo de fitoterápicos es entre mujeres entre 35 y 60 años, lo que confirma que el actual ritmo de vida genera en la población estrés de todo tipo, tanto en el ámbito personal, laboral como familiar. Llevándolos a la necesidad de consumir algún tratamiento para conseguir una mejor calidad de nuestra salud.
- Las plantas más utilizadas están indicadas en alteraciones nerviosas y estrés, entre ellas la raíz de valeriana (*Valeriana officinalis*), hoja de tila (*Tilia platyphyllos*) y sumidad de pasiflora (*Passiflora incarnata*).
- El aumento en el consumo de productos para

trastornos respiratorios podría deberse a que en el año 2012 dejaron de financiarse los tratamientos farmacológicos para síntomas menores, entre ellos mucolíticos, antitusivos y expectorantes, encontrando los pacientes y los farmacéuticos una alternativa que puede dispensarse sin receta médica. También podría deberse este aumento del consumo a la fecha de realización de las encuestas que fue en los meses de enero y febrero que coinciden con la etapa de estados gripales y resfriado común.

- Podemos por tanto concluir que el farmacéutico tiene un papel muy importante en el campo de la Fitoterapia, es un profesional altamente cualificado para aconsejar y asesorar a los

pacientes sobre su forma de usarla y además cuentan con la confianza de los pacientes que van buscando su consejo y asesoramiento.

#### Agradecimientos

Queremos agradecer a toda la población y usuarios de las oficinas de Farmacia que han colaborado de manera desinteresada en responder a las encuestas propuestas por el equipo de trabajo.

A la Dra. M<sup>a</sup> Dolores García Giménez, por su implicación y aportación y a todas las personas que nos han ayudado en la elaboración de esta publicación. También agradecemos a J. Fernando Carrascal su colaboración en el tratamiento de los datos y elaboración de las figuras.

#### Referencias bibliográficas

1. Echegaray JR, Echegaray P, Mosquera A, Gerrickaetxebarria J. Fitoterapia y sus aplicaciones. Rev Esp Pod. 2011;22(6):257-68.
2. López MT. Aspectos legales Fitoterapia. Offarm. 2003;22(7):80-3.
3. López MT. Plantas medicinales. Offarm. 2008;27(4):82-7.
4. Casas J, Repullo JR, Donado J. La encuesta como técnica de investigación. Elaboración de cuestionarios y tratamiento estadístico de los datos (I). Aten Primaria. 2003;31(8):527-38.
5. Centro de Investigación sobre Fitoterapia (INFITO). Disponible: infito.com
6. Quílez AM, Domínguez MD, Cuenca F, Justo I, Martín-Calero MJ. Dispensación de preparados fitoterápicos en farmacias comunitarias de Sevilla. Revista de Fitoterapia. 2011;11(1):53-9.
7. Alonso MJ, Capdevila C. Estudio descriptivo de la dispensación de Fitoterapia en la farmacia catalana. Revista de Fitoterapia. 2005;5(1):31-9.
8. Segura RM. El efecto de los factores estresantes en las mujeres. Alternativas en Psicología. 2015;18(Número especial):35-47.
9. de Luca PA, Sánchez AME, Pérez OG, Lejía SL. Medición integral del estrés crónico. Rev Mex Ing Biomed. 2004;25(1):60-6.
10. Vanaclocha B, Cañigual S, Vila R, Risco E, Pérez F, Portillo A, et al. Fitoterapia, Vademecum de Prescripción (5ª edición). 2019.
11. CACOF; INFITO. Consejo sobre plantas medicinales, opción terapéutica validada. 2018: 3.
12. Hernando B. Libro blanco de la herboristería y las plantas medicinales. Soria: Fundación Salud y Naturaleza. 2007:86.
13. Caballero F, García-Giménez MD, Quílez AM. Interacciones potenciales entre productos fitoterápicos con laxantes antracénicos y otros fármacos. Detección en farmacias comunitarias de Sevilla. Farm Comunitarios. 2018;10(4):5-13.
14. INFITO 2012, Dpto. Farmacología, Facultad de Farmacia UCM. Taller de Fitoterapia en atención primaria. Segovia.
15. Baulies G, Torres R, Martín A, Roig A, Royo I, Orfila F. Hábitos de consumo de plantas medicinales en un centro de salud de Barcelona. Revista de Fitoterapia. 2011;11(1):45-51.

16. Monografía de la valeriana officinalis L. [Internet]. Valencia: Cita Publicaciones; [consultado 12 diciembre 2020]. Disponible en <https://www.fitoterapia.net/vademecum/plantas/index.html?planta=155>
17. Lopez JL. Gel de aloe vera. Nuevos enfoques terapéuticos. En: Bachiller LI, Cayunao CI, Vanaclocha B, editores. Actas del XI Congreso de Fitoterapia "Ciudad de Oviedo"; 13-15 abril 2018; Oviedo, España. Sociedad Asturiana de Fitoterapia; 2018.

Este trabajo debe ser citado como:

Caro RA, Carrera JP, Cabello MM, Guerrero BV, Ovelar C, Emie I, Jiménez MD. Uso de plantas medicinales en la provincia de Sevilla. Rev Esp Cien Farm. 2020;1(2):138-47.

Artículo original

## La insuficiencia respiratoria aguda en el *Kitab al-Taysir* de Avenzoar. Causas, diagnóstico y tratamiento

### Acute respiratory failure at *Kitab al-Taysir* in Avenzoar. Causes, diagnosis and treatment

Herrera-Carranza M

Ex-Jefe de Servicio de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva

\*Correspondencia: mherreracarranza@hotmail.com

Recibido: 13.12.20; aceptado: 30.12.20

**Resumen:** Hasta el desarrollo de los electrodos de medición de las presiones de los gases sanguíneos oxígeno (O<sub>2</sub>) y dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) a mediados del siglo XX, la insuficiencia respiratoria aguda (IRA) se consideraba un síndrome caracterizado por el fracaso, instaurado en un breve periodo de tiempo, del aparato respiratorio en su función de ventilación, reconocido por síntomas como la disnea y signos concernientes al ritmo o amplitud de la respiración. El propósito de este artículo es destacar que Avenzoar (Sevilla, 1091-1161), en su obra principal *Kitab al-Taysir* o *Libro de la Facilitación de la terapéutica y la dieta*, es el primer médico que diagnostica y trata la IRA causada por patologías en todos los niveles fisiológicos del sistema respiratorio: 1) por depresión neurológica central a causa de una inflamación cerebral o ictus y por compresión medular cervical secundaria a espondilolistesis o hemisección medular por trauma; 2) por lesión neurológica periférica cuando se afecta el nervio frénico; 3) en las heridas perforantes de la caja torácica que producen neumotórax; 4) cuando hay inflamación del diafragma; 5) en la obstrucción de la vía aérea superior por angina membranosa complicada con faringolaringitis (crup), en la que practica la primera traqueotomía experimental en animales; 6) en enfermedades primitivamente pulmonares como catarro descendente, neumonía o absceso. Las manifestaciones clínicas de IRA que describe son disnea, taquipnea, asfixia, bloqueo de la respiración o paro respiratorio, y en todas ellas asocia el síntoma al trastorno funcional que se deriva de la zona anatómica implicada. Por esta capacidad de observación clínica basada en la experiencia personal, Avenzoar puede ser considerado como un pionero de las correlaciones anatomoclínicas y fisiopatológicas, tan importantes en el progreso de la medicina. Su notoriedad ha prevalecido sobre la de cualquier otro médico de Al-Andalus extendiéndose su influencia científica en Europa, gracias a las tempranas versiones latinas, hasta el siglo XVIII.

**Abstract:** Until the development of electrodes for measuring the pressure of blood gases oxygen (O<sub>2</sub>) and carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) in the mid-20th century, acute respiratory failure (ARF) was considered a syndrome characterized by failure, established in a short period of time, of the respiratory system in its ventilation function, recognized by symptoms such as dyspnea and signs concerning the rhythm or amplitude of respiration. The purpose of this article is to highlight that Avenzoar (Seville, 1091-1161), in his main work *Kitab al-Taysir* or *Book of the Facilitation of Therapeutics and Diet*, is the first doctor to diagnose and treat ARF caused by pathologies at all physiological levels of the respiratory system: 1) due to central neurological depression due to brain inflammation or stroke and cervical spinal cord compression secondary to spondylolisthesis or spinal hemisection due to trauma; 2) due to peripheral neurological injury when the phrenic nerve is affected; 3) in perforating wounds of the rib cage that produce pneumothorax; 4) when there is inflammation of the diaphragm; 5) in upper airway obstruction due to membranous angina complicated with pharyngolaryngitis (croup), in which the first exper-

rimental tracheostomy was performed in animals; 6) in primarily pulmonary diseases such as descending catarrh, pneumonia or abscess. The clinical manifestations of ARF that he describes are dyspnea, tachypnea, asphyxia, blockage of breathing or respiratory arrest, and in all of them he associates the symptom with the functional disorder derived from the anatomical area involved. Due to this capacity for clinical observation based on personal experience, Avenzoar can be considered as a pioneer of the anatomoclinical and pathophysiological correlations, so important in the progress of medicine. His notoriety has prevailed over that of any other physician in Al-Andalus, his scientific influence spreading in Europe, thanks to the early Latin versions, until the 18th century.

**Palabras clave:** Avenzoar, Ibn Zuhr, *Kitab al-Taysir*, Insuficiencia respiratoria, Medicina Al-Andalus.  
**Keywords:** Avenzoar, Ibn Zuhr, *Kitab al-Taysir*, Respiratory Failure, Al-Andalus Medicine.

## 1. Introducción

Abu Marwan Abd al-Malik ibn Zuhr, abreviadamente Ibn Zuhr entre los árabes y Avenzoar en el mundo latino, fue uno de los grandes médicos andalusíes del siglo XII junto con Averroes y Maimónides. Destacó por su innovador enfoque de la medicina, la experimentación en animales, el uso de medicamentos para la prevención de ciertas enfermedades, la introducción de la alimentación artificial por sonda esofágica, el desarrollo de la parasitología, el diagnóstico etiológico de la sarna, la diferenciación entre pericarditis con derrame y constrictiva, y la descripción de nuevas entidades nosológicas como la mediastinitis purulenta, el absceso del pericardio, la parálisis faríngea y esofágica, el cáncer gástrico (úlcera verrugosa gástrica), las úlceras intestinales, la tromboflebitis craneal, la retracción curva del pene (enfermedad de La Peyronie) y la púrpura cutánea [1-8].

Sin embargo, sus aportaciones en el campo de la neumología relacionadas con la insuficiencia respiratoria no han sido suficientemente expuestas hasta ahora. El propósito de este artículo es destacar que Avenzoar fue el primer médico en diagnosticar clínicamente la insuficiencia respiratoria aguda (IRA) causada por patologías de todos los niveles de la cadena respiratoria fisiológica, es decir, en el sistema nervioso central, sistema nervioso periférico, caja torácica, músculos respiratorios, vía aérea y pulmón. Puede considerarse por ello como un precursor de las correlaciones anatomoclínicas y fisiopatológicas, ya que vincula el síntoma con la alteración funcional derivada de la lesión estructural.

### 1.1. Concepto de insuficiencia respiratoria aguda

Conceptualmente la IRA se define como el fra-

caso, instaurado en un breve periodo de tiempo, del aparato respiratorio en su función de ventilación e intercambio de gases adecuado a las necesidades metabólicas del organismo [9]. Puede aparecer como una complicación grave en la evolución de enfermedades respiratorias, cardiovasculares y sistémicas. A partir del desarrollo de los electrodos de medición de las presiones de los gases sanguíneos [10, 11] se asume en la práctica que existe IRA cuando, en reposo, en vigilia y respirando aire ambiente a nivel del mar, la presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) es inferior a 60 mmHg y la presión arterial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>) es superior a 49 mmHg [12, 13]. Hasta a mediados del siglo pasado, por tanto, la IRA constituía un síndrome clínico reconocido por síntomas como la disnea y signos concernientes al ritmo respiratorio o a la amplitud de la ventilación [14].

### 1.2. El contexto histórico. Vida de Avenzoar

Avenzoar nació en Sevilla, según la tradición en Peñaflores [15], en torno al 1091 y murió en la misma ciudad en 1161. Perteneció a una ilustre saga médica, los Ibn Zuhr, cuyos miembros destacaron en Al-Andalus durante seis generaciones consecutivas, tanto por su prestigio como por su influencia social en un periodo de grandes vaivenes y cambios de dinastías reinantes. Esta dinastía, integrado por miembros de una familia de ascendencia aristocrática árabe, estuvo ligado a la historia y a los acontecimientos de Al-Andalus durante casi tres centurias [16]. Los más destacados fueron Abū al-Ala ibn Zuhr (1060-1131), su hijo Avenzoar y el hijo de este último Abū Bakr ibn Zuhr (1131-1199). Los tres llegaron a ser médicos de cámara de los soberanos reinantes [17], lo cual declara la altura profesional que alcanzaron (Figura 1).



Figura 1. Izquierda: las seis generaciones médicas de los Ibn Zuhr con los ascendientes y descendientes de Avenzoar. Derecha: los gobernantes contemporáneos de al-Andalus.

A pesar de la inestabilidad de la época tuvo una instrucción refinada dirigida por su padre. Estudió ciencias coránicas, derecho, lengua y literatura, una educación propia de la categoría intelectual de su distinguida familia. Su formación médica empezó muy precozmente de la mano de su progenitor, pues desde su infancia este acostumbraba a leerle obras de los médicos clásicos griegos, principalmente Hipócrates (460 a.C.-370 a.C.) y Galeno (129-216). Asimismo, también debió conocer los textos médicos de las figuras más notables de la medicina oriental (Haly Abas, Rhazes, Avicena, etc.), presentes en la biblioteca familiar a juzgar por las citas de los libros paternos en sus obras. El mismo Avenzoar afirma que siendo muy joven, su padre le tomó el juramento hipocrático y que empezó a practicar la medicina como su adjunto o sustituto [18, 19]. No consta que viajara a Oriente, entre otros motivos porque el alto nivel logrado por la medicina en Al-Andalus lo hacía innecesario.

Pasó su juventud durante el gobierno de los almorávides. Como médico de la corte asistió en varias ocasiones al emir Yusuf ibn Tasufin (1084-1143) en la capital magrebí, Marrakech, a la que se trasladó repetidas veces por esa razón. A su muerte, también fue médico de su sucesor, el «temido tirano» Ali ibn Yusuf, que así lo

nombraba en sus textos cuando se refiere a él. En Sevilla estableció relación personal con los príncipes Ibrahim y Tamim, hermanos del emir y gobernadores de la ciudad entre 1118-1122 y 1122-1124 respectivamente. Al primero de ellos le dedicó su primer tratado médico, *el Kitab al-Iqtisad fi islah al-anfus wa-l-aysad* o *Libro del justo medio sobre el restablecimiento de las almas y de los cuerpos*, escrito en el año 1121, y a Tamim lo salvó de ser envenenado por sus familiares según cuenta en el *Kitab al-Taysir*. En esto de los venenos, que estaba a la orden del día, Avenzoar sabía mucho por sus grandes conocimientos farmacológicos y por manejar antídotos secretos transferidos de padres a hijos. Por su gran conocimiento en la preparación de los medicamentos ostentó el cargo de preparador de la Triaca en la corte almorávide [20] en la época de armonía con la dinastía.

En un momento determinado estas relaciones privilegiadas con los almorávides se tensaron y deterioraron. Al parecer, desde su aventajada posición podría haber influido en la destitución del príncipe Abu Bakr ibn Alí ibn Yusuf como gobernador de Sevilla (1124-1128), a raíz de un enfrentamiento con él. Aunque se desconocen los motivos concretos de las desavenencias con este primogénito del emir Ali ibn Yusuf, este

conflicto y las sempiternas maquinaciones palaciegas pudieron haber influido decisivamente en ello. Hasta ese momento Avenzoar tuvo que hacer malabares para salir incólume de situaciones apuradas en una corte llena de intrigas y peligros, pero cayó en desgracia, fue perseguido, condenado y finalmente encarcelado en Marrakech por orden del mencionado Ali en 1131, año en el que murió su padre a cuyo entierro no pudo asistir [9]. Sin embargo, era tal su reputación que incluso en este penoso cautiverio magrebí se recurría a él para atender a la familia real [8], pues se le permitió seguir ejerciendo de médico tanto en la cárcel como para asistir a miembros de la misma corte magrebí. Les llevaban a la prisión a los enfermos o bien le obligaban a realizar largos y penosos viajes para curar al autor de sus desventuras –de quien Avenzoar no dudaba en calificar de “miserable”– o a algún allegado [7]. Encarcelado por el emir y al mismo tiempo médico del emir, la cautividad no le impidió ejercer las tareas médicas.

Avenzoar recuperó su libertad con los almohades, el nuevo linaje bereber, en 1147. Con esta estirpe magrebí igualmente fue médico del califa Abd al-Mumin, a cuya protección se acogió desde muy pronto, incluso llegó a ser perceptor de alguno de sus hijos. De hecho, su texto más importante, el *Kitab al-Taysir fi mudawat wa al-tadbir* o *Libro que facilita la terapéutica y la dieta*, fue escrito bajo el patronazgo del nuevo monarca. De regreso a Sevilla, siguió dedicándose a la práctica y a la enseñanza de la medicina. Murió en dicha ciudad y fue enterrado en el cementerio de la *Fath al-Bab* o Puerta de la Victoria, junto a su padre.

### 1.3. El contexto científico. La obra de Avenzoar

El marco teórico general de la medicina de Avenzoar es el propio de la medicina árabe medieval, construida sobre el legado griego del *Corpus Hippocraticum* y de Galeno, el llamado galenismo arabizado. El galenismo fue un sistema complejo generado en un lento proceso doctrinal que se extendió desde el siglo III hasta el siglo XVII. Los árabes le dotaron de peculiaridades propias, y una elaborada estructura y terminología técnica [21]. La base del paradigma galénico era la teoría humoral de los organismos vivos. Los cuatro humores constituidos por la sangre, la flema, la bilis amarilla y la bilis negra, provenían de los cuatro elementos cósmicos, el aire, la tierra, el agua y el fuego, cada uno dotado de cualidades

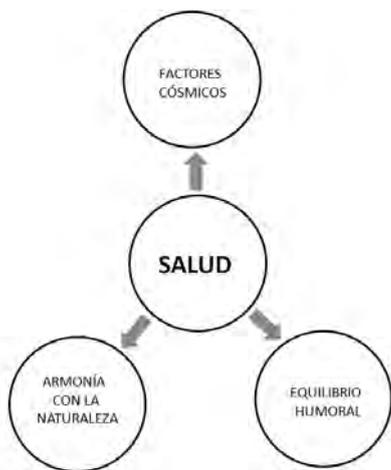
naturales, también en número de cuatro, lo frío, lo seco, lo húmedo y lo cálido, las cuales asimismo las poseían todas las partes del cuerpo y los medicamentos. Igualmente, los humores conformaban la complejión o temperamento del individuo que se clasificaban consecuentemente en sanguíneo, flemático, colérico y melancólico. Establecido cuál de ellos predominaba, el médico podía prever el comportamiento de una determinada enfermedad en un paciente concreto [22], con lo cual el estudio del temperamento del enfermo era crucial (Figura 2).



Figura 2. La composición básica del cuerpo humano en la medicina greco-árabe: elementos, cualidades y humores.

La salud es el resultado de una mezcla de humores proporcionada, de la armonía con la naturaleza y de factores cósmicos favorables. La enfermedad es consecuencia del desequilibrio de los mismos y de una serie de alteraciones fisiopatológicas (corrupción, inflamación, crisis) derivadas. El principio fundamental que guía la indicación de la dieta pertinente y la medicación adecuada [23], bases de la terapéutica, es la elección de aquellos alimentos y fármacos que tienen propiedades contrarias al humor alterado de manera que contribuyan a recobrar el equilibrio natural roto, y prohibir aquellos otros que poseen caracteres similares a los del humor a combatir (Figura 3).

Avenzoar fue autor de una extensa producción médica. Escribió solo de medicina, pues fue un médico puro o *tabib* sin dedicación intelectual a otras disciplinas frente al tradicional *hakim* o sabio árabe, entendido en materias varias como la filosofía, la teología, las matemáticas, la astronomía, la botánica o la historia. En consecuencia fue un médico con una gran práctica y experiencia clínica. Ambos hechos hacen que Avenzoar sea considerado como uno de los mejores clínicos del mundo islámico medieval, únicamente



**Figura 3.** Representación esquemática de los determinantes de la salud en la medicina árabe medieval.

superado por Avicena. De sus obras se conocen actualmente las siguientes [19]:

- *Kitab al-Iqtisad fi islah al-anfus wa-l-aysad* (Libro del justo medio acerca de la reparación de los cuerpos y las almas), redactada por encargo del emir almorávide Yusuf ibn Tasufin.
- *Kitab al-Agdiya wa-l-adwiya* (Libro de los alimentos y los medicamentos), dedicada al primer emir almohade al-Mumin.
- *Kitab al-Taysir fi l-mudawa wa-l-tadbir* (Libro de la facilitación de la terapéutica y la dieta), compuesta como complementaria del Libro de las Generalidades de Ibn Rush (Averroes), su amigo personal.
- *Kitab al-Yami fi l-asriba wa-l-maayin* (Libro de la colección de jarabes y electuarios), anexo final del *Kitab al-Taysir*.
- *Kitab al-Zina* (Libro de la cosmética o Libro del embellecimiento), destinado a su hijo Abu Bakr.
- *Maqala fi 'ilal al-kula* (Tratado sobre las enfermedades de los riñones).
- *Risala fi illatayi al-baras wa al-bahak* (Epístola sobre el vitíligo y la lepra).
- *Kitab al-Tadkira fi amr al-dawa al-musahhil* (Memorándum acerca de los remedios purgativos) dedicada a su hijo Abu Bakr.

En este amplio repertorio hizo contribuciones importantes a la clínica (señaladas en la Introducción), a la farmacología, a la farmacia y a la

prevención de las enfermedades. Debido a su elevada posición social y profesional ejerció la medicina de una manera un tanto aristocrática y el mismo se revistió del aura de médico consultor [24]. Las obras de Ibn Zuhr revelan un sólido conocimiento y respeto por los escritos médicos griegos, especialmente de Galeno, pero somete sus afirmaciones al control de la observación y, por tanto, sujetos a la crítica. Este método, fruto de la experiencia, del examen físico del paciente, incluso de la experimentación animal a la que recurría en cuestiones dudosas, será retomado por los autores europeos a partir de la difusión latina del *Kitab al-Taysir*, su obra principal compuesta entre el 1150, dos años después de su llegada a Sevilla, y el 1160. Sus textos se consideraron complementarios de los de Rhazes, Avicena, Averroes, Abulcasis, Maimónides y otros clásicos, tanto en el Islam oriental como en las universidades europeas, en las que se siguió utilizando durante todo el Renacimiento y hasta bien avanzado el siglo XVIII.

El *Kitab al-Taysir* permaneció durante más de ocho siglos en estado de manuscrito. Las dos solas ediciones disponibles actualmente son las de Damasco (1983) y Rabat (1991). La primera edición latina del Taysir data de 1281 y fue realizada por el médico veneciano Paravicinus, una segunda traducción latina la hizo Juan de Capúa a partir de un texto hebreo del año 1260. Con la aparición de la imprenta se hicieron once ediciones en menos de noventa años, lo que habla de su amplio empleo como libro de estudio. Hasta 1997 no había sido traducido de manera completa a ninguna lengua moderna de las más habladas en el mundo. Su notoriedad ha prevalecido sobre la de cualquier otro médico de Al-Andalus, estimándosele como uno de los mayores clínicos de la medicina árabe medieval. Su método experimental basado en lo recogido por la anamnesis y los sentidos, será retomado por los autores latinos cristianos.

## 2. Material y métodos

El estudio de la IRA se ha basado en la lectura y análisis de la traducción francesa del *Kitab al-Taysir* realizada por la profesora Fadila Bouamrane de la Universidad de Argel [25]. La insuficiencia respiratoria aparece en el texto con formas de presentación clínica de gravedad variable: respiración rápida y superficial (taquipnea), disnea, asfisia, parálisis respiratoria, bloqueo de la respiración y paro respiratorio.

El *Taysir* es un tratado de medicina que se caracteriza, a diferencia de otros textos médicos árabes, por su orientación práctica, la independencia de criterio, la multitud de observaciones propias y el recurso a la medicina experimental en animales. Rechaza las especulaciones y considera la experiencia clínica la fuente primordial del saber médico [26]: «Solo la experiencia establece lo que es verdadero y elimina aquello que es falso». Lo recalca de manera más completa en la siguiente reflexión, que resume su pensamiento médico [27]:

«Es por lo que para tratar, es necesario en primer lugar el conocimiento, en segundo lugar, la experiencia y la práctica, y antes que todo eso, el médico debe tener buenas disposiciones naturales».

La obra se compone de dos partes o libros, precedidos de un preámbulo consagrado a la medicina preventiva y a la conservación de la salud, y finalizada con un anexo constituido por un Formulario (*Kitab al-Yami*) donde expone unas sesenta recetas con la preparación de medicamentos en forma de jarabes, electuarios, pociones, triacas y tabletas.

En el *Taysir* se exponen los síntomas, las causas y las alteraciones funcionales (humorales) de las enfermedades, de una parte, y la terapéutica, de otra, sin solución de continuidad. Su interés se focaliza especialmente en los problemas prácticos de la medicina –diagnóstico, pronóstico y tratamiento–, rehuendo de las cuestiones puramente teóricas o especulativas. El estudio de la enfermedad consiste en describir las causas y la clínica correlacionando los síntomas y signos con las alteraciones anatómicas y fisiológicas de base humoral. Esta manera de enfocar la patología podría ser considerada conceptualmente como precursora de la actual Medicina Interna, nacida a finales del siglo XIX y sustentada en la relación anatomoclínica, la orientación fisiopatológica y la hipótesis etiopatogénica [28], pilares doctrinales que ya se encuentran esbozados en este libro de Avenzoar. Expone hasta veintiocho relatos de casos clínicos recopilados de su actividad como médico real, durante su prisión y algunos vividos por él como enfermo. Este original enfoque de “internista”, adquirido poco a poco a través de su práctica profesional, crece progresivamente en sus tres libros fundamentales: el *al-Iqtisad*, el *al-Agdiya* y el *al-Taysir*, su obra cumbre de madurez.

### 3. Resultados y discusión

Las patologías respiratorias, ampliamente representadas en el *Taysir*, se describen siguiendo la ordenación tradicional de la medicina árabe “de la cabeza a los pies”, es decir, siguiendo un criterio anatómico topográfico. Las dolencias que las ocasionan se estudian en el libro primero dentro de los capítulos dedicados a las enfermedades del tórax, del pulmón, de la cabeza (cerebro), del cuello (vía aérea, médula espinal) y generales (parálisis).

En la concepción fisiológica de Avenzoar la respiración tiene dos funciones. La primera consiste en refrescar el calor natural, emanado del corazón y difundido por todo el organismo, mediante la inspiración de aire frío y la espiración de un cierto vapor caliente. La segunda, tiene por objeto reemplazar con neuma –aire puro– el vapor que se expele. El pulmón no tiene por sí un movimiento propio, puesto que no le llega ningún nervio motor ni a él ni a su membrana (pleura), sino que sigue el movimiento del tórax cuando este se expande bajo el impulso del diafragma, el músculo respiratorio, tomando el aire como si fuera un fuelle.

Lo original y novedoso de Avenzoar es que por primera vez identifica y refiere enfermedades que originan IRA, no solo de causa inicialmente pulmonar sino también primitivamente extrapulmonar, este es, en el sistema nervioso central y periférico, la caja torácica, el diafragma, la vía aérea (Figura 4).



**Figura 4.** Causas pulmonares y extrapulmonares de Insuficiencia Respiratoria Aguda en el *Kitab al-Taysir* de Avenzoar.

Y lo hace asociando el síntoma al trastorno fisiológico que se deriva de la zona anatómica afectada. La enfermedad no la considera solo un trastorno estructural sino también una alteración en la función de los órganos. A continuación se exponen las enfermedades que causan insuficiencia respiratoria aguda en el *Kitab al-Taysir*.

### 3.1. Enfermedades del sistema nervioso central

#### 3.1.1. Cerebro

Este tipo de IRA se detalla en el capítulo dedicado a las enfermedades de la cabeza y en el que trata de las enfermedades generales, y en ambos, la causa es la depresión del centro respiratorio. En el primero, en el apartado «*Tumores del encéfalo*» [29], el origen es una afección tumoral que probablemente es una meningoencefalitis, ya que el concepto de tumor al que se refiere Avenzoar en esa época era mucho más amplio e inespecífico que el actual, pues incluía toda tumefacción o inflamación persistente en cualquier órgano o parte corporal en la que se colecciona pus [30]. Avenzoar considera a esta enfermedad incurable pues tiene un inevitable desenlace fatal a causa de la IRA.

«Puede sobrevenir en la sustancia misma del encéfalo, en sus diferentes partes, un derrame constituido por un humor, cualquiera que sea, o por muchos humores. Se forman entonces tumores allí donde es posible. [...] El tratamiento general es la sangría así como la alimentación ligera. Pero creo que antes de eso, la muerte habrá sorprendido al paciente como resultado de los graves síntomas que le habrán afectado, su motricidad voluntaria se vuelve difícil, o incluso se abole casi por completo y llevan a la parálisis; la muerte se produce inmediatamente por *asfixia debido a la inmovilidad del tórax*».

En el segundo, describe un fallo respiratorio agudo letal en la sección que denomina «*La enfermedad del adormecimiento*» [31] o «*La enfermedad de la parálisis y la paresia*» [32]. Claramente se trata de un ictus con una posible hernia transtentorial y enclavamiento cerebral.

«Del mismo modo, sabemos que las lesiones que provocan anestesia y hemiplejía tienen diferentes causas. Puede ser una complexión fría predominante en una zona del cerebro, en su mayor parte o en

su totalidad. Si se extiende por debajo del cerebro, la muerte sobreviene rápidamente por *bloqueo de la respiración*».

Como el trastorno se debe a una discrasia fría propone un tratamiento con medicamentos contrarios para recalentar moderadamente el organismo, que sean fortificantes por sus cualidades aromáticas y, además, tengan una ligera fuerza astringente, por ejemplo, el aceite de terebinto. Recomienda también alimentos con propiedades similares como los pichones de palomas o cabezas de conejos en guiso de *tafaya* blanca.

#### 3.1.2. Médula espinal

En las dos situaciones clínicas que expone, la IRA es secundaria a la lesión de la neurona del asta anterior medular alta y el consiguiente bloqueo de la inervación regional torácica. En el capítulo que trata de las enfermedades del cuello, en el apartado llamado «*Espondilolistesis cervical lateral derecha o izquierda*» [33] describe la compresión medular secundaria a una lesión de la columna vertebral cervical, con resultado de muerte por parada respiratoria.

«He indicado la conducta a seguir en el caso de deslizamiento de dos vertebrae hacia el interior. Si el deslizamiento es ligero, se produce una atrofia del miembro. Si es importante, se produce una parálisis a causa de la presión que se ejerce sobre un lado de la médula. Se sigue de un espasmo debió al estiramiento en el otro lado. [...] Si la parálisis es intensa, la muerte sobreviene a causa de la *asfixia debida a la imposibilidad del tórax de respirar*».

Si el desplazamiento vertebral es de causa traumática hay que guardar reposo y hacer una sangría, para evitar que aparezca la peligrosa tumefacción (edema). Para fortificar la zona, localmente prescribe unturas de aceite de rosas por sus virtudes antiinflamatorias, y aconseja aplicar una crema de iris o jazmín. Pero si el mal es grave reconoce que todo tratamiento es inútil.

Asimismo, en el citado apartado de «*La enfermedad del adormecimiento*», se expone como nuevo motivo de asfixia aguda, el ocasionado por la sección medular completa [34]:

«Hemos mencionado la hemiplejía, el adormecimiento y el relajamiento para los cuales es posible un tratamiento. Pero puede suceder otra cosa cuando la mé-

dula es seccionada ya sea como resultado de un golpe violento contra ella, o de un tumor que la deteriora. En el caso de que la lesión concierna a una sola mitad, la persona presenta hemiplejía del lado en el que la médula ha sido seccionada. Si la lesión afecta a los dos lados, la persona –al igual que el animal cuya constitución es próxima a la del hombre– su sensibilidad y motricidad voluntaria desaparecen por debajo de la sección [...] Para este tipo de lesión no hay ningún remedio terapéutico. Si la lesión de la médula está situada por encima del origen del nervio de la respiración, el paciente muere de asfixia y sobrevive tanto como el estrangulado a lazo. Si la lesión se localiza por debajo, el paciente permanece vivo aunque plagado de sufrimiento, porque muere de esta afección».

Aparte de reconocer con varios siglos de antelación el síndrome de hemisección medular o de Brown-Séguar (1817-1894), señala claramente la relación entre el nivel de la lesión de la médula espinal y sus consecuencias clínicas.

### 3.2. Enfermedades del sistema nervioso periférico

En el capítulo «El pecho y sus enfermedades» [35] explica la grave complicación respiratoria de la parálisis frénica, el nervio motor del tórax.

«Cuando la médula espinal o el nervio motor que sale de ella con destino al pecho se afecta, la dificultad motora aparece en el tórax. [...] *Un paro respiratorio puede sobrevenir bruscamente*, como resultado de un accidente grave que afecta a la médula antes de la salida del nervio responsable de la motilidad torácica. Antes que el médico haya examinado al paciente, este muere por asfixia».

El tratamiento es similar al general de las discrasias frías: aceites balsámicos suaves tópicos desde la zona occipital hasta el lugar de la lesión, con el fin de calentar moderadamente la zona, preferentemente una mezcla de aceite de terebinto y ámbar, o en su defecto de láudano.

### 3.3. Enfermedades de la caja torácica

En el capítulo de las enfermedades del tórax, en el apartado «Las heridas perforantes torácicas» [36], expone que si la herida no rompe la membrana (la pleura) cursa como cualquier otra, pero si la

perfora se produce un neumotórax con riesgo vital.

«Se producen el tórax heridas y perforaciones por causas manifiestas. En los casos en los que la membrana no está afectada la herida es semejante a cualquier otra herida del cuerpo. Pero si la membrana ha sido perforada, la muerte del paciente no tarda en llegar, pues *no respira por el lado en el cual la membrana ha sido perforada*. Si el médico o el paciente mismo taponan el sitio donde la membrana ha sido perforada, al enfermo le sobreviene súbitamente tos y entonces la respiración se reanuda».

Propone como única medida de emergencia salvavidas el cierre del orificio torácico, procedimiento que ya ha ensayado en animales, como afirma enseguida: «El animal continúa vivo en tanto que esta herida permanece obliterada hasta que cure o muera por otra causa».

### 3.4. Enfermedades de los músculos respiratorios

También dentro de las enfermedades del pecho, en el apartado titulado «Del diafragma que separa el tórax del abdomen» [37], especifica que en las inflamaciones del diafragma aparece un patrón ventilatorio, el denominado corto y rápido, similar al jadeo, asociado en la actualidad a la fatiga del diafragma [38, 39], premonitoria de una IRA global por disminución de la ventilación alveolar y elevación de la pCO<sub>2</sub> arterial [40, 41].

«Preciso que en caso de tumefacción de todo órgano nervioso, el pulso es necesariamente en diente de sierra y que toda tumefacción en el tórax, sus membranas o en el diafragma, *la respiración es necesariamente superficial y frecuente*».

El tratamiento consiste en sangría, facilitar la digestión con purgantes a base de jarabe de cardo azul, y dieta ligera.

### 3.5. Enfermedades de la vía aérea superior

En el capítulo de las enfermedades del cuello, en el apartado «De la angina», tiene relevancia histórica porque evidencia como Avenzoar se apoyaba en la medicina experimental para resolver incertidumbres diagnósticas o terapéuticas. Recurre a la investigación en animales como fundamento de su método basado en la observación clínica y la experiencia propia. En los casos de amigdalitis membranosa existía la controversia de si la

traqueotomía era una técnica segura y eficaz, o no, para evitar la muerte por asfixia secundaria a la obstrucción de la vía aérea superior por propagación a la laringe del proceso inflamatorio (crup). La cuestión la solventa con la experimentación en animales [42]:

«Igualmente, me abstengo de exponer lo que dicen los médicos sobre el tratamiento de la angina grave, netamente sobre si la incisión de la tráquea debe tener una longitud igual a la de una narina o un poco menos, pues la cuestión es difícil en sí misma [...]. Al principio de mis estudios, cuando leí esas opiniones, *corté el conducto del pulmón (tráquea) de una cabra* después de seccionar la piel y la membrana que la cubría por debajo. Después corté en la sustancia de la tráquea un área un poco menor que el tamaño de un *tirmisah* (semilla de altramuz). Luego proseguí lavando la herida con agua y miel hasta la cicatrización. La cabra se despertó completamente y vivió durante mucho tiempo».

La aplicación de Ibn Zuhr de un modelo animal experimental a un problema clínico en discusión, lo convierte en un pionero del método por el cual se han desarrollado muchos procedimientos quirúrgicos actuales [43].

Dentro también de la patología del cuello, en las enfermedades de la úvula, en el capítulo «*Prevención de la asfixia por la sangría*» describe el tratamiento del cuadro asfíctico provocado por una inflamación extrema de la úvula [44]:

«Pero, si se observa que el color es como el de una berenjena y se constata que la úvula presenta una hipertrofia importante y un engrosamiento anormal, hay que *temer entonces la asfixia del paciente* y proceder a una sangría. Pienso que la persona que se encuentra en tal estado no puede tener más que una sangre negra y espesa. En cuanto se practica al sangría, se alivia su garganta».

Después de la flebotomía había que continuar el tratamiento con evacuantes como el agua de lavado de lapolisúluzi, polipodio común, epítimo o eléboro negro, y medicamentos secante como el regaliz, flores de nenúfar o flores de violeta.

### 3.6. Enfermedades pulmonares

En el capítulo sobre las «*Enfermedades del pulmón*» hay varias alusiones a la aparición de disnea como síntoma principal de algunas enfermedades respiratorias: catarro descendente, neumonía y absceso de pulmón.

#### 3.6.1. *Catarro descendente de vía aérea*

Claramente revela como una traqueobronquitis aguda puede abocar a una infección pulmonar aguda, favorecido por la peculiar estructura anatómica del pulmón [45].

«El pulmón, según nuestro conocimiento, es un órgano de sustancia laxa, constituido por una malla cuya sustancia proviene de la tráquea, y por la cual el aire inspirado es repartido a través de ella. Al igual que cuando se insufla aire en la tráquea de un animal sacrificado, se observa que cuando el aire entre en el pulmón se infla de manera visible, y cuando sale por la tráquea se retrae netamente, las lesiones a las cuales está expuesto el pulmón son aquellas que a partir de la cabeza se difunden por sus conductos, el parénquima pulmonar y sus vasos. Los conductos del pulmón y sus ramificaciones se llenan de humedad descendente de la cabeza con motivo de resfriados o de otras sustancias diversas también procedentes de la cabeza. *En este caso, aparece tos y disnea*».

La malla pulmonar a la que se refiere Avenzoar es la trama alveolar (conductos alveolares, sacos alveolares y alvéolos) del pulmón. El tratamiento consiste en la eliminación del humor flemático con coloquinta y medicamentos aromáticos que fortifiquen y calienten la cabeza como clavo, macis y canela, por vía inhalatoria.

#### 3.6.2. *Neumonía*

Describe el cuadro típico de la neumonía, conocido desde la medicina clásica griega, en la sección «*Tumores que sobrevienen en el pulmón*», pero con una precisión valiosa: que el pulmón no es sensible, si aparece dolor cuando se inflama es porque hay afectación de la pleura [46].

«*Cuando el pulmón se inflama, es seguido de una disnea intensa y pertinaz, fiebre aguda en razón de la proximidad del corazón al pulmón, tos persistente, eritema en la cara y una respiración mediana, rápida y regular. [...] En cuanto al dolor del pulmón, no existe, ni tampoco sus efectos*».

La terapia es efectuar un sangría en la vena basilica o safena en una cuantía dependiente de la edad del enfermo, la complexión, la estación del año y el hábitat, a lo que hay que añadir medicamentos con fuerza refrescante, astringente y aromática como las flores de rosas y los tallos de mirto tiernos. En cuanto a la alimentación, lo mejor para beber es el agua de cebada y una alimentación ligera sin carnes grasas.

Relacionado con la neumonía caracteriza una entidad clínica nueva, contribución original de Avenzoar, descrita en el capítulo de las enfermedades del pecho, en la sección «*Fracturas torácicas*». Identifica un síndrome que cursa con una semiología parecida a la neumónica pero que distingue como un novedoso cuadro nosológico [47]:

«Puede producirse en el tórax un tumor a expensas de la membrana que divide el tórax longitudinalmente y a la cual se unen el pulmón y el corazón.[...] El tumor de este órgano se acompaña de una tos discreta, de un dolor que irradia longitudinalmente hacia el cuello, de una confusión mental y de una fiebre aguda. En cuanto al pulso, es en dientes de sierra en razón de su localización y comporta cierto grado de variabilidad si el tumor es importante, a causa del carácter noble del órgano que le confiere su proximidad al corazón. El paciente experimenta una sensación de quemadura y sed intensa. La inhalación de aire frío calma su sed pero no así la ingesta de agua fría. En cuanto a la respiración, como la conocemos, es pequeña, frecuente y muy caliente».

Se trata de una mediastinitis aguda o un absceso de mediastino, cuyo diagnóstico no se podía haber hecho sino con la realización de una necropsia.

### 3.6.3. Absceso de pulmón

En el mismo apartado de la neumonía, «*Tumores que sobrevienen en el pulmón*», relata la supuración como una complicación temible [48].

«En cuanto al pulmón, cuando se inflama, la fiebre aumenta y la disnea se agrava. Si la inflamación regresa, la curación es cierta. La regresión es fácil pues la sustancia es laxa. Pero si persiste, hay dos evoluciones posibles: o bien se hace purulenta o aparece una solución de continuidad».

El segundo estado es fatal: el paciente presenta fiebre hética, hemoptisis y edemas voluminosos en pies, siendo la muerte inevitable. Probablemente este cuadro clínico corresponde a una insuficiencia cardíaca congestiva compatible con un cor pulmonale. En caso de abscesificación, el curso clínico es más lento pero no menos grave.

Tal como detalla Avenzoar el desenlace final del enfermo, este relato podría ser la primera descripción del estupor y letargo producido por la hipercapnia [49]:

«Sus ojos [del enfermo] se hundan, su nariz se calienta, sus uñas se incurvan y se observa, finalmente, no puede levantar los párpados más que con gran penalidad, no a causa del sueño, sino por su incapacidad de estar atento y vigilante [...]».

La terapia se basa en sangría, una alimentación ligera y medicamentos disolventes con capacidad de desobstruir «cuya eficacia contra los tumores (inflamaciones) ha sido demostrada por la experiencia», como el cardo y el culantro. También propone como remedio alternativo inhalaciones de vapor de agua de rosa con bistorta. Pero consciente de la insolvencia de todos los tratamientos conocidos hasta el momento, su mentalidad científica le lleva de nuevo a investigar en el mundo animal. Enterado por unos pastores que las ovejas sufrían una enfermedad respiratoria que se curaba cuando comían una planta determinada, va al escenario rural para indagar sobre el terreno [50]:

«Esto es lo que explica que los remedios del absceso del pulmón existen en el mundo mientras que ellos son desconocidos para nosotros. Las ovejas afectadas de una enfermedad pulmonar salen del rebaño como si buscaran algo y dan vueltas en círculos. Los pastores dicen que es para comer una planta y después se curan completamente. Yo he examinado los pulmones de las ovejas: la solución de continuidad era manifiesta y los signos de integración y cicatrización evidentes. Hasta ahora, yo no conocía este remedio y, por lo que yo sé, tampoco lo conoce nadie».

Otra vez Avenzoar recurre a la experimentación en animales para esclarecer un difícil problema terapéutico.

#### 4. Conclusión

En la obra *Kitab al-Taysir*, Avenzoar, gracias a su capacidad observación para correlacionar los síntomas y signos con las alteraciones anatómicas y fisiológicas, describe con sus causas, manifestaciones clínicas y terapéuticas, el síndrome que hoy llamamos insuficiencia respiratoria aguda, tanto de origen pulmonar como extrapulmonar.

Por los hallazgos aquí presentados referentes a la insuficiencia respiratoria aguda, podría considerarse a Avenzoar como un precursor de las correlaciones fisiopatológicas y anatomoclínicas, tan importantes para el avance de la medicina, ya que busca constantemente la razón fisiológica y el sustrato anatómico del síntoma.

En las cuestiones dudosas o sometidas a controversia, tanto en lo referente al diagnóstico como al tratamiento de una enfermedad, recurre a la comprobación o experimentación animal, practicando incluso necropsias, lo cual revela una mentalidad científica muy avanzada para su época.

Estas contribuciones pueden considerarse una aportación más a la medicina medieval de Avenzoar, uno de los grandes médicos cuyo saber contribuyó al prestigio científico de Al-Andalus (711-1492), momento histórico en el cual las artes, las letras y las ciencias alcanzaron en su conjunto un gran desarrollo y auge. La medicina no se quedó a la zaga y contribuyó a ese esplendor. En gran medida Al-Andalus resplandeció en el mundo gracias a médicos de la talla intelectual y humana de Avenzoar.

#### Agradecimientos

Agradezco al Dr. Manuel Rodríguez Carvajal y al Dr. Enrique Pino Moya la cuidadosa revisión del manuscrito original, sus atinadas correcciones y valiosas sugerencias.

#### Financiación y conflicto de intereses

Este trabajo no ha tenido ninguna fuente de financiación ni se declara conflicto de intereses.

#### Referencias bibliográficas

1. Peña C, Girón F, Moreno RM. Las enfermedades del pericardio en el *Kitab al-Taysir* de Avenzoar (c. 1095-1162). *DYNAMIS Acta Hisp Med Sci Hist Illus.* 1997;17:81-106.
2. Martín-Araguz A, Bustamante-Martínez C, Fernández-Armayor V, Moreno-Martínez J. Neurociencia en Al-Andalus y su influencia en la medicina escolar medieval. *Rev Neurol.* 2002;34(9):877-92. doi: <https://doi.org/10.33588/rn.3409.2001382>
3. Peña C, Girón F. Aspectos inéditos en la obra médica de Avenzoar: el Prólogo del *Kitab al-Taysir*. Edición, traducción y comentarios. *Misc. de Estud. Arabes y Hebraicos.* 1977;26(1):103-16.
4. Azar HA, McVaugh MR, Shatzmiller J. Ibn Zuhr (Avenzoar)'s Description of a Verrucous Malignancy of the Colon. *Can. Bull. Med. Hist.* 2002;19(2):431-40.
5. Anjum N, Quddusi N, Azhar MU, Azmi, KAS. Ibne E Zohr And His *Kitab al-Taisir*: A Review *Ind J Unani Med.* 2011;4(1):23-5.
6. Abdel-Halim RE. Experimental medicine 1000 years ago. *Urol Ann.* 2011;3(2):55-61. DOI: 10.4103/0974-7796.82168.
7. Peña C, Girón F. El «Capítulo sobre la conservación de la salud» del *Kitāb al-taysīr fi l-mudāwāt wa-l-tadbīr* de Avenzoar (c. 1095-1162). *Dynamis.* 2010;30:281-308.
8. Peña C, Girón F. Medicina versus cirugía: el tratamiento de las enfermedades de los ojos en las obras de Abulcasis y Avenzoar. *DYNAMIS Acta Hisp Med Sci Hist Illus.* 2000;2:163-87.
9. López J, Manzanares J. Insuficiencia Respiratoria Aguda. En: Montejo JC, García de Lorenzo A, Ortiz C, Bonnet A, editores. *Manual de Medicina Intensiva* (3ª ed). Madrid: Elsevier; 2006. p. 191.
10. Riley RL, Proemmel DD, Franke RE. A direct method for determination of oxygen and carbon dioxide tensions in blood. *J Biol Chem.* 1945;161:621.

11. Severinghaus JW, Bradley FA. Electrodes for blood PO<sub>2</sub> and PCO<sub>2</sub> determination. *J Appl Physiol.* 1958;13:515-20. [actualizada el 23 de agosto de 2004] [citada el 25 de marzo de 2020] Disponible en: <http://jap.physiology.org/cgi/reprint/13/3/515>.
12. Bates DV, Maclem PT, Christie RV. *Respiratory Function Disease*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1971. p. 50-60.
13. Comroe JH. *Fisiología de la respiración*, 2ª ed. México: Interamericana; 1976. p. 260-4.
14. Nerín de la Puerta I. Las enfermedades respiratorias en el mundo antiguo. En: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *La historia de la neumología y la cirugía torácica españolas*. Madrid: Ramírez de Arellano Editores; 2006. p. 21-30.
15. Moreno E, Ramos A. *Farmacia y Profesión en Al-Andalus (siglos VIII-XV)*. Madrid: Consejo Andaluz de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 1998. p. 73-5.
16. Azar HA. *The sage of Seville. Ibn Zhur, His Time, and His Medical Legacy*. El Cairo-New York: The American University in Cairo Press; 2008. p. 41-97.
17. Moreno E, Ramos A. Los Banu Zhur: El esplendor de las ciencias médico-farmacéuticas en Isbiliya. *Triaca.* 1997;(69):37-8.
18. Colin G. Avenzoar. *Sa vie et ses oeuvres*. París: Ernest Lerroux, editeur; 1911. p. 23-45.
19. Álvarez-Millán C. Abū l-'Alā' Zuhri b. 'Abd al-Malik b. Muhammad b. Marwan al-Iyadi, ibn Zuhri. *Real Academia de Historia. Biografías-e*. [actualizada 1 enero 2018] [citada 20 de mayo de 2020] Disponible en: <http://dbe.rah.es/biografias/4490/abu-l-ala-zuhr-b-abd-al-malik-b-muhammad-b-marwan-al-iyadi-ibn-zuhr>.
20. Ramos A, Moreno E. Avenzoar: vida y obra de un gran farmacólogo sevillano. *Triaca.* 1997;(70):11-2.
21. García-Ballester L. *Los moriscos y la medicina*. Barcelona: Labor Universitaria; 1984. p. 149-50.
22. Laín-Entralgo P. El cuerpo humano en la obra de Galeno (VII). En: *El cuerpo humano: Oriente y Grecia antigua*. Biblioteca Virtual Miguel de Cervantes. [18 de enero de 2020] [citada el 14 febrero de 2020] Disponible en: [http://www.cervantesvirtual.com/obra-visor/el-cuerpo-humano-oriente-y-grecia-antigua/html/34ff7e94-d26c-11e1-b1fb-00163ebf5e63\\_9.html](http://www.cervantesvirtual.com/obra-visor/el-cuerpo-humano-oriente-y-grecia-antigua/html/34ff7e94-d26c-11e1-b1fb-00163ebf5e63_9.html).
23. Laín-Entralgo P. *Historia de la Medicina*. Barcelona: Masson; 2001. p. 45-138.
24. Leclerc L. *Histoire de la Médecine Arabe*. París: Ernest Leroux; 1876. p. 87.
25. Bouamrane F. *Ibn Zuhri de Séville. Le Traité médical (Kitâb al-Taysîr)*. Paris: Librairie Philosophique J. Vrin; 2010.
26. Bouamrane F. *Ibn Zuhri de Séville. Le Traité médical (Kitâb al-Taysîr)*. Paris: Librairie Philosophique J. Vrin; 2010. p. 289.
27. Bouamrane F. *Ibn Zuhri de Séville. Le Traité médical (Kitâb al-Taysîr)*. Paris: Librairie Philosophique J. Vrin; 2010. p. 255.
28. Diz-Lois F, Montes J. *Historia breve de la medicina interna*. En: Diz-Lois F (coordinador). *La medicina interna como modelo de práctica clínica*. La Coruña: Sociedad Galega de Medicina Interna (SOGAMI); 2008. p. 25-42.
29. Bouamrane F. *Ibn Zuhri de Séville. Le Traité médical (Kitâb al-Taysîr)*. Paris: Librairie Philosophique J. Vrin; 2010. p. 104.
30. Bouamrane F. *Ibn Zuhri de Séville. Le Traité médical (Kitâb al-Taysîr)*. Paris: Librairie Philosophique J. Vrin; 2010. p. 194.
31. Bouamrane F. *Ibn Zuhri de Séville. Le Traité médical (Kitâb al-Taysîr)*. Paris: Librairie Philosophique J. Vrin; 2010. p. 305-6.

32. Colin G. Avenzoar. Sa vie et ses oeuvres. París: Ernest Lerroux, editeur; 1911. p. 132.
33. Bouamrane F. Ibn Zuhr de Séville. Le Traité médical (*Kitâb al-Taysîr*). Paris: Librairie Philosophique J. Vrin; 2010. p. 169.
34. Bouamrane F. Ibn Zuhr de Séville. Le Traité médical (*Kitâb al-Taysîr*). Paris: Librairie Philosophique J. Vrin; 2010. p. 309.
35. Bouamrane F. Ibn Zuhr de Séville. Le Traité médical (*Kitâb al-Taysîr*). Paris: Librairie Philosophique J. Vrin; 2010. p. 226.
36. Bouamrane F. Ibn Zuhr de Séville. Le Traité médical (*Kitâb al-Taysîr*). Paris: Librairie Philosophique J. Vrin; 2010. p. 227.
37. Bouamrane F. Ibn Zuhr de Séville. Le Traité médical (*Kitâb al-Taysîr*). Paris: Librairie Philosophique J. Vrin; 2010. p. 235-6.
38. Herrera-Carranza M, Venegas-Gamero J, Rodríguez-Carvajal M, Doblas-Claros A, Márquez-Flores E. Primer destete. Importancia de los músculos respiratorios. *Med Intensiva*. 1987;11:138-44.
39. Vassilakoupulos T. Respiratory muscle wasting in the ICU: is it time to protect diaphragm? *Thorax*. 2016;71:397-8.
40. Herrera-Carranza M. Breviario de ventilación mecánica. Preguntas a la cabecera del enfermo. Madrid: Editorial Panamericana; 2018. p. 10-8.
41. Dress M, Goligher E, Heunks L, Brochard L. Critical illness-associated diaphragmatic weakness. *Intensive Care Med*. 2017;43:1441-52.
42. Bouamrane F. Ibn Zuhr de Séville. Le Traité médical (*Kitâb al-Taysîr*). Paris: Librairie Philosophique J. Vrin; 2010. p. 180.
43. Abdel-Halim RE. Contributions of Ibn Zuhr (Avenzoar) to the progress of surgery. A study and translation from his book *al-Taysir*. *Saudi Med J*. 2005;26(9):1333-9.
44. Bouamrane F. Ibn Zuhr de Séville. Le Traité médical (*Kitâb al-Taysîr*). Paris: Librairie Philosophique J. Vrin; 2010. p. 177.
45. Bouamrane F. Ibn Zuhr de Séville. Le Traité médical (*Kitâb al-Taysîr*). Paris: Librairie Philosophique J. Vrin; 2010. p. 185-6.
46. Bouamrane F. Ibn Zuhr de Séville. Le Traité médical (*Kitâb al-Taysîr*). Paris: Librairie Philosophique J. Vrin; 2010. p. 188.
47. Bouamrane F. Ibn Zuhr de Séville. Le Traité médical (*Kitâb al-Taysîr*). Paris: Librairie Philosophique J. Vrin; 2010. p. 231.
48. Bouamrane F. Ibn Zuhr de Séville. Le Traité médical (*Kitâb al-Taysîr*). Paris: Librairie Philosophique J. Vrin; 2010. p. 190.
49. Bouamrane F. Ibn Zuhr de Séville. Le Traité médical (*Kitâb al-Taysîr*). Paris: Librairie Philosophique J. Vrin; 2010. p. 191.
50. Bouamrane F. Ibn Zuhr de Séville. Le Traité médical (*Kitâb al-Taysîr*). Paris: Librairie Philosophique J. Vrin; 2010. p. 166.

Este trabajo debe ser citado como:

Herrera-Carranza M. La insuficiencia respiratoria aguda en el *Kitab al-Taysir* de Avenzoar. Causas, diagnóstico y tratamiento. *Rev Esp Cien Farm*. 2020;1(2):148-60.



Artículo original

## ¿Se sabe con seguridad quién fue la primera mujer farmacéutica de la historia?

Is it really known who the first female pharmacist in history was?

Núñez-Valdés J<sup>1</sup>, Ramos A<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Geometría y Topología. Universidad de Sevilla. Sevilla. España

<sup>2</sup>Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Sevilla. Sevilla. España

\*Correspondencia: jnvaldes@us.es

Recibido: 15.12.20; aceptado: 15.01.2021

**Resumen:** Aunque los datos que se encuentran en algunas fuentes, fundamentalmente digitales, no sean falsos, ocurre algunas veces que no están suficientemente precisados o bien que el contexto en el que se enmarcan no está convenientemente aclarado, lo cual puede producir mucha confusión en los investigadores. Esto suele suceder, por ejemplo, cuando se trata de saber quiénes fueron las primeras personas, las pioneras, de alguna actividad. En este artículo se aclaran varias imprecisiones que se desprenden de algunas fuentes consultadas con relación a la pregunta de quién fue la primera mujer licenciada en Farmacia de la historia.

**Abstract:** Although the information found in some sources, mainly digital, is not false, it sometimes happens that they are not precise enough or that the context in which they are framed is not properly clarified, which can cause much confusion in researchers. This usually happens, for example, when it comes to find out who the first people were, known as pioneers, of some activity. This article clarifies several inaccuracies that emerge from some sources consulted concerning the question of who was the first woman graduate in Pharmacy during history.

**Palabras clave:** mujeres farmacéuticas pioneras; historia de la Farmacia; imprecisiones en fuentes bibliográficas. **Keywords:** first female pharmacists; history of Pharmacy; inaccuracies in bibliographic sources.

### 1. Introducción

A veces resulta muy complicado afirmar con rotundidad quién fue la primera persona que se ha significado por alguna característica o hecho especial, si no se dispone de datos objetivos o si las fuentes existentes al respecto en la literatura incurren en claras contradicciones, sin que el investigador tenga la posibilidad de contrastar por su parte los datos encontrados.

Esto ocurre, por ejemplo, cuando se intenta

averiguar quién fue la primera mujer farmacéutica de la historia. Para responder a esa pregunta, un primer concepto que habría que tener claro es saber qué es lo que se sobreentiende por el término "farmacéutico".

Por hacer un poco de historia, de forma muy breve y remitiéndonos con exclusividad a las mujeres, a las que se refiere este artículo, diremos que en la Europa en el siglo XV, en la que el Cristianismo imperante asignaba papeles claramente diferenciados para el hombre y la

mujer, la medicina era practicada por hombres que aprendían en universidades las teorías de Galeno, mientras que eran generalmente las mujeres las que aportaban los primeros cuidados farmacéuticos, higiénicos y médicos para atender los pequeños malestares más frecuentes de las familias [1].

También había otras mujeres con conocimientos, que podríamos llamar “farmacéuticos”, más específicos. Entre ellas estaban las “mujeres sabias” del pueblo, algunas conocidas por los apelativos de “brujas”, “magas” o “hechiceras”, que trataban de curar los males ajenos utilizando plantas medicinales, cuando no conjuros, rezos, e incluso hechizos. También destacaban las monjas, que cuidaban a los enfermos generalmente con las plantas medicinales que muchas veces se cultivaban en el mismo jardín del convento.

Dos siglos más tarde, ya aparecen prácticamente las boticas, que solían ser un negocio familiar en el que participaban el boticario, su mujer, quizás sus hijos y algunos dependientes contratados. Los distintos países europeos tenían diferentes legislaciones al respecto de estas mujeres: en Francia se permitía que las mujeres fueran boticarias, mientras que en Alemania lo tenían prohibido. En España, aunque escasos, existen algunos registros de mujeres boticarias, mujeres que solían acceder a la profesión al fallecer el marido, pero sin que participaran después en la vida del gremio de la ciudad. Podían ser “apoyadas” por los maestros del gremio, pero nunca eran maestras por derecho propio y no tenían aprendices. No se permitió a las mujeres españolas tener botica por derecho propio hasta bien entrado el siglo XIX. En cambio, las mujeres inglesas en la misma situación podían acceder a la dirección del negocio y a un puesto en el gremio; incluso algunas boticarias inglesas llegaron a tener aprendices a su cargo [1].

Por todas estas razones, es difícil, como ya se ha comentado, tratar de discernir quién fue la primera mujer farmacéutica de la historia sin indicar claramente antes qué es lo que se sobreentiende por el término “farmacéutico”. Obviamente, no son equiparables por igual los términos “mujeres sabias” (o cualquiera de los otros relacionados), “boticarias” y “farmacéuticas”.

El Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española define la palabra “farmacéutico”, en su calidad de sustantivo, como “*persona legalmente autorizada para ejercer la farmacia*” (como adjetivo, significa: “*perteneciente o relativo a la farmacia*”).

Y es en esa definición donde puede encontrarse, quizás, el criterio más claro para diferenciar entre quienes ejercen la farmacia: “estar legalmente autorizado”.

Si aceptamos entonces esa definición del diccionario, por la que por persona farmacéutica se entiende “*aquella persona que ha estudiado una carrera de Farmacia* (en sus diferentes versiones a lo largo de la historia) *y dispone además de un título que la acredita como tal*”, entonces no debe dudarse de que la primera mujer farmacéutica de la historia fue la estadounidense, de origen inglés, Mary Corinna Putnam Jacobi, tal como se contempla en varias fuentes bibliográficas y digitales que se indicarán más adelante, aunque esta afirmación sea, sin embargo, rebatida por otras que conceden ese honor bien a la también estadounidense Elizabet Gooking Greenleaf o bien a la de igual nacionalidad, Elizabeth Marshall.

Ciertamente, Mary Putnam fue la primera mujer de la historia en estudiar y después recibir un título oficial de graduada en Farmacia, aunque también es cierto que previamente a ella Elizabet Gooking Greenleaf y Elizabeth Marshall también ejercieron la Pensilvania, si bien no cursaron los estudios de esa disciplina y por tanto no llegaron a obtener un título que las acreditara como tales.

Este tipo de controversia no solamente ocurre, en el caso de la Farmacia, con las mujeres americanas, sino que sucede también en muchos otros países. En el nuestro, por ejemplo, también hay suscitada otra a la hora de acordar quién fue la primera mujer farmacéutica. La alicantina (de La Granja de Rocamora) María Dolores Martínez Rodríguez fue la primera mujer nacida en España (entendiendo por España la península y sus dos conjuntos de islas adyacentes) que estudió Farmacia, primeramente en la Universidad de Valencia, trasladándose los últimos cursos a la Universidad Central de Madrid, y licenciándose en esa Universidad en 1893 (con lo que cumple las dos condiciones antes impuestas), si bien, mucho antes que ella, ya se habían licenciado en el College of Pharmacy de Nueva York otras tres

mujeres, por orden de finalización de estudios y obtención del título, las hermanas Eloisa y María Dolores Figueroa Marty (ambas licenciadas en 1886) y Ángela Socarrás Hernández (en 1887), todas ellas cubanas de nacimiento (de La Habana), que en aquel momento eran también ciudadanas españolas, al encontrarse Cuba en aquellas fechas bajo dependencia de nuestro país [2]. ¿A quién de ellas se le puede conceder entonces el honor de ser la primera mujer española licenciada en Farmacia? Como vemos, esto sería objeto de una nueva controversia, cuyo tratamiento se escapa, por el momento, de los objetivos de este artículo, que se indican a continuación.

## 2. Objetivos y método

El objetivo principal de este artículo es el de resolver las posibles dudas que surjan, dependiendo de las fuentes que se consulten, a la hora de reconocer como primera farmacéutica de la historia a una u otra mujer, así como también poner como referentes ante la sociedad a todas las mujeres farmacéuticas que se citan en él, en particular a Mary Corinna Putnam Jacobi, Elizabet Gooking Greenleaf y Elizabeth Marshall, pues todas ellas, independientemente del orden en el que lo hicieran, ejercieron plena y satisfactoriamente la Pensilvania y merecen todo nuestro reconocimiento.

La metodología seguida ha consistido en la heurística, entendida como la búsqueda de fuentes documentales, fundamentalmente escritas y por vía digital en esta ocasión, que nos han servido como materia prima en nuestra investigación y nos han permitido completar con bastantes datos novedosos las escasas biografías que se encuentran sobre estas mujeres en la literatura.

## 3. Resultados y discusión

Tal como se ha indicado anteriormente, puede considerarse un hecho constatado que la primera mujer farmacéutica de la historia, es decir, la primera que puede acreditar esa condición, es la estadounidense Mary Corinna Putnam Jacobi. No obstante, como se ha indicado, también es cierto que hubo otras dos mujeres de la misma nacionalidad, anteriores a ella, que también

pueden considerarse “farmacéuticas”, aunque no realizasen los estudios de esa titulación. Ellas son Elizabet Gooking Greenleaf y Elizabeth Marshall. En esta sección se muestran las biografías de esas tres mujeres, habiéndose tomado todas las figuras que aparecen en ella de las Imágenes de Wikipedia.

### 3.1. Elizabet Gooking Greenleaf

Varias fuentes, entre ellas [3, 4], reconocen a Elizabet Gooking Greenleaf como la primera mujer farmacéutica de la historia, y, por consiguiente, de los Estados Unidos, por el hecho de ser dueña de una botica en Boston en 1727 y figurar su nombre en una lista de los 32 boticarios que ejercían en Nueva Inglaterra a finales del siglo XVII y principios del XVIII, siendo ella la única mujer de la lista, aunque, sin embargo, no consta en ningún lugar que hubiese cursado los estudios de la titulación.

Elizabet Gooking, hija de Samuel y María Gooking, nació en Cambridge el 11 de noviembre de 1681. En aquellos tiempos, Cambridge era una colonia no muy grande ubicada en el condado de Middlesex, en el estado de Massachussets (actualmente, la ciudad es muy conocida por albergar la Universidad de Harvard, ya existente en aquellos tiempos y el más moderno MIT, el Instituto Tecnológico de Massachusetts).

El apellido Greenleaf le viene a Elizabet Gooking por su casamiento con Daniel Greenleaf, ministro de la Iglesia, médico y boticario graduado en Harvard en 1699, con quien contrajo matrimonio el 18 de noviembre de 1701 y tuvo trece hijos (aunque en otras fuentes [4], por ejemplo, se indica que fueron doce). Algunos de ellos fueron Daniel, Stephen, Mary, Elizabeth, Sarah, Samuel, Jane, Hannah Richards, John y Mercy).

Daniel Greenleaf, esposo de Elizabet Gooking Greenleaf, era el hijo mayor de Stephen y Elizabeth (Gerrish) Greenleaf. Había nacido el 10 de febrero de 1680 en Newbury, Condado de Essex, Massachusetts Bay Colony. Sus hermanos fueron Elizabeth, William, Joseph, Sarah, Stephen, Moses y otros tres más. Ya casado, fue ordenado pastor de la Iglesia Congregacional en Yarmouth, Condado de Barnstable, en Massachusetts en 1708.

En 1727, Elizabet Gooking Greenleaf se trasladó

a Boston para abrir una botica, lo que pudo hacer sin ningún tipo de impedimento legal, puesto que, aunque ese papel había sido realizado hasta ese momento exclusivamente por hombres, Massachusetts no tenía ninguna ley que impidiese ejercer a las mujeres como boticarias. Su esposo renunció a su puesto de Pastor de la Iglesia Congregacional en Yarmouth y se trasladó a Boston con ella, ejerciendo ambos en la farmacia durante varias décadas.

El extenso trabajo de Elizabet Gooking Greenleaf como farmacéutica, aunque como ya se ha indicado no estudiase la carrera en ningún momento, junto con el hecho de figurar como la única mujer en la lista de los 32 boticarios que ejercían en Nueva Inglaterra en aquella época, primera mitad de los años 1700, es lo que ha hecho que varios autores la consideren “la primera mujer farmacéutica de la historia”, pues no hay constancia de ninguna otra antes de ella, si bien, incumple el requisito ya comentado de “estar legalmente autorizada para ello”, pues, aunque no incumplía ninguna ley, carecía de la titulación exigida para ello.

Elizabet Gooking Greenleaf falleció el 11 de noviembre de 1762, a los 81 años de edad, en Boston, Condado de Suffolk, Massachusetts, un año antes de que lo hiciera su esposo. Parece ser que está enterada en Kings Chapel Burying Ground, aunque no está totalmente contrastada esa afirmación.

Como mérito relevante, Elizabet Gooking Greenleaf fue una de las 17 mujeres que la Asociación Americana de Farmacéuticos (en adelante APhA) galardonó en 2012, por sus “contribuciones a la profesión y el adelanto de la mujer en Pensilvania”.

### 3.2. Elizabeth Marshall

Elizabeth Marshall, nació en el número 56 (posteriormente cambiado) de Chestnut Street, de Filadelfia, Pensilvania, el 28 de enero de 1768.

Elizabeth era la hija mayor del matrimonio que formaban Charles Marshall (1744-1825) y Patience (Parrish) Marshall. Su padre era propietario de una farmacia en Filadelfia y fue el primer presidente del Philadelphia College of Apothecaries. Su madre inicialmente se llamaba Ann, pero cambió su nombre por el de Patience a la muerte de su tía Patience Howell.

El matrimonio tuvo dos hijos varones y siete hijas, además de Elizabeth. Sus abuelos paternos fueron Sarah Thomson y Christopher Marshall. Este último, fallecido en 1797, había sido un revolucionario estadounidense y más tarde fundó la farmacia de la familia, que se llamaba Marshall Drug Store. Christopher Marshall (Figura 1) apreciaba muchísimo a su nieta, como se muestra en un diario suyo que se conserva en la Sociedad Histórica de Pensilvania.



Figura 1. Christopher Marshall (Alamy stock photo).

Aunque nunca llegó a estar titulada para ello, Elizabeth Marshall heredó la farmacia familiar de su abuelo, la Marshall Drug Store, en 1804, la cual, por aquel entonces gozaba de un muy buen estado financiero.

Su abuelo, Christopher Marshall, que había sido un inmigrante irlandés, había establecido esa botica en Filadelfia en 1729. Durante 96 años, la botica pasó a ser de una tienda minorista pionera a ser una empresa farmacéutica líder en la fabricación de productos químicos a gran escala, convirtiéndose también en una escuela de formación “práctica” para farmacéuticos y en un importante depósito de suministros durante la Revolución, periodo en el que Christopher Marshall se ganó el título de “El cuáquero luchador”. Sus hijos, Charles y Christopher, Jr., ganaron fama individual y continuaron sus excelentes tradiciones.

Tras heredar la farmacia y empezar como aprendiz, Elizabeth Marshall administró la

farmacia durante dos décadas, hasta 1825, cuando se jubiló y la vendió poco después de morir su padre en ese año, pasando la farmacia a sus aprendices, Charles Ellis e Isaac P. Morris [5].

Durante el tiempo que estuvo a cargo de la farmacia, Elizabeth Marshall la pudo salvar de la bancarrota y a base de esfuerzo llevarla de nuevo al éxito financiero. Debido a eso, está actualmente considerada como la empresaria estadounidense que se convirtió (según algunas fuentes) en la segunda mujer farmacéutica en los Estados Unidos.

Esa farmacia familiar fue el tema del cuadro "The Marshall Apothecary", de Robert Thom, que se puede encontrar en la serie de pinturas "Grandes momentos en Pensilvania". Véase la Figura 2 (Robert Alan Thom (1915-1979) fue un ilustrador estadounidense que se especializó en la representación de escenas históricas de empresas comerciales. Es muy conocido por su serie de 40 pinturas que representan la historia de la Farmacia y por su otra serie de 45 pinturas que representan la historia de la Medicina, ambas encargadas por los laboratorios Parke-Davis).



Figura 2. "The Marshall Apothecary", de Robert Thom. Aparecen Christopher Marshall, abuelo de Elizabeth, y sus hijos Christopher Junior y Charles, padre de Elizabeth.

Elizabeth Marshall falleció el 26 de julio de 1836. Una imagen suya se muestra en la Galería de Mujeres de la Asociación Americana de Farmacéuticos en 2012 (Figura 3).



Figura 3. Galería de mujeres de la APhA.

### 3.3. Mary Corinna Putnam Jacobi (Mary Putnam), la primera licenciada en Farmacia de la historia

En 1876, la estadounidense Mary Corinna Putnam Jacobi (Figura 4) tuvo el honor de convertirse en la primera mujer farmacéutica de la historia (de acuerdo con los criterios comentados anteriormente en la Introducción, seguramente también compartidos por Artime en [6], al opinar de acuerdo con esta aseveración). Aunque Mary Putnam había nacido el 31 de agosto de 1842 en Londres, donde sus padres, americanos, estaban residiendo temporalmente (fue la mayor de los siete hijos del matrimonio), pasó prácticamente su niñez y toda su adolescencia en Nueva York, adonde sus padres regresaron en 1848, cuando ella tenía 6 años.

Tras estudiar en una escuela pública de Manhattan, se graduó en el New York College of Pharmacy en 1863 y ganó su M.D. en el Female Medical College de Pensilvania en 1864.

Después de hacer una breve estancia en el New England Hospital for Women and Children en Nueva York, decidió continuar los estudios de Medicina que había iniciado en Pensilvania trasladándose a París, a la École de Médecine de su Universidad. Allí fue admitida como estudiante tras duras negociaciones (tuvo que salvar muchísimas dificultades para ser admitida solo por el hecho de ser mujer), convirtiéndose

por tanto en la primera mujer estudiante de esa institución, en la que se graduó con honores en julio de 1871, siendo la segunda mujer en conseguir el grado y recibiendo una medalla de Bronce por su Tesis Doctoral [6].



Figura 4. Una imagen de Mary Putnam.

Cuando regresó a Nueva York a mediados de ese año, Mary Putnam (Figura 5) pensó en organizar una asociación para defender los cambios en la formación médica de las mujeres. Finalmente, pudo llevar su idea a la práctica y pocos meses más tarde, ya en 1872, fundó la “Association for the Advancement of the Medical Education of Women”, de la cual fue Presidenta desde 1874 hasta 1903.

Un año más tarde, en 1873, Mary Putnam se casó con el doctor Abraham Jacobi, considerado por muchos como el “padre de los pediatras americanos”, quien luchó mucho hasta conseguir que su mujer fuese admitida en las sociedades médicas de Nueva York. El matrimonio tuvo tres hijos, de los cuales sólo uno alcanzó la edad adulta.



Figura 5. Mary Putnam.

En 1876, durante su etapa como presidenta de la Asociación que ella misma había fundado, la Universidad de Harvard le concedió el Premio Boylston, por uno de sus ensayos sobre la menstruación de la mujer: “The question of rest for women during menstruation”. Ese trabajo, en el que ella defendía que las mujeres no tienen ninguna limitación física en razón de su sexo, se trataba de un ensayo que respondía al publicado por el profesor de la Universidad de Harvard Edward H. Clarke tres años antes, titulado “Sex in education or a fair chance for the girls”, en el que este defendía todo lo contrario.

Mary Putnam, quien no estaba para nada de acuerdo con las opiniones de Clarke, pero al mismo tiempo sabía que la opinión de una mujer referente a un tema científico no iba a ser escuchada, y más cuando su oponente era todo un profesor en Harvard, decidió echar por tierra las tesis de Clarke con datos concretos e investigación, para lo cual escribió su ensayo, en el que refutaba el trabajo de Clarke de una manera totalmente rigurosa y científica, aportando muchos datos estadísticos sobre el pulso, presión arterial y otras variables fisiológicas.

Al respecto de esa controversia, parece conveniente indicar que la oportunidad (chance) de la que hablaba Clarke en su libro pasaba en realidad por desanimar a las mujeres que desearan realizar estudios universitarios, ya que, según sus propias palabras [7]:

*Existen casos, y yo los he presenciado, de mujeres que se gradúan en las escuelas*

*universitarias y facultades con expedientes excelentes, pero con ovarios poco desarrollados. Más tarde se casan y resultan ser estériles.*

Sobre este episodio en la vida Mary Putnam Jacobi, a quien la investigadora R. Swaby llamó “la madrina de la medicina estadounidense”, esta escribió lo siguiente [8]:

*Jacobi desafió la velada justificación de Clarke para la discriminación con 232 páginas de duros números, gráficos y análisis. Recogió resultados de una encuesta que cubría el dolor menstrual de la mujer, la duración del ciclo, el ejercicio diario y la educación, junto a indicadores fisiológicos como el pulso, la temperatura rectal, y las cantidades excretadas de orina. Para llevar realmente su argumento a donde quería, Jacobi sometió a las mujeres que participaron en la prueba a pruebas de fuerza muscular, antes, durante y después de la menstruación. El documento resultante fue dolorosamente imparcial. Empleando únicamente el método científico llegó a esta conclusión: “No hay nada en la naturaleza de la menstruación que implique la necesidad, o incluso la conveniencia, del descanso”. Si las mujeres sufrían de tuberculosis, escrófula, anemia y neuralgia, no era, como Clarke afirmó, porque estudiaron demasiado duro.*

Mary Putnam tuvo una intensa actividad científica, orientada exclusivamente hacia la Medicina, ya que no ejerció nunca como farmacéutica (lo cual no quita que objetivamente fuese la primera farmacéutica de la historia). Ejerció como médica y enseñó en el New York Infirmary and Mount Sinaí Hospital y fue profesora de Materia Médica y de Terapéutica hasta 1889. Publicó 20 libros de Medicina (entre ellos una autobiografía, que se muestra en la Figura 6) y 120 artículos científicos. En 1891 presentó un trabajo sobre la historia de las mujeres médicas en los Estados Unidos.

Mary Putnam fue muy respetada por sus habilidades médicas. Abogaba por una reforma social que permitiese ampliar las oportunidades educativas de las mujeres, quienes, según ella, debían recibir la misma formación y práctica clínica que los hombres.

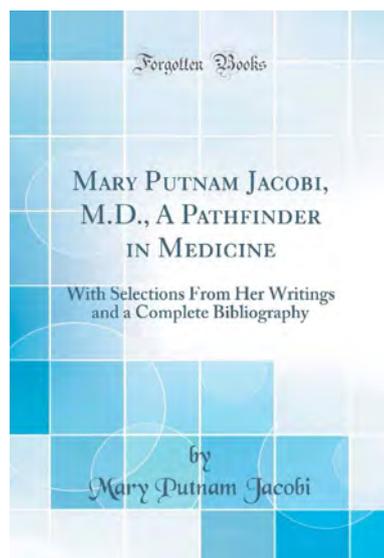


Figura 6. Autobiografía de Mary Putnam.

Falleció en 1906, en Nueva York, a los 64 años, después de haber escrito más de 100 artículos de investigación en Medicina y Farmacia. Las circunstancias que envolvieron a ese fallecimiento fueron ciertamente curiosas. Según la anteriormente citada investigadora R. Swaby:

*Después de habersele diagnosticado un tumor cerebral, Jacobi documentó los síntomas de un modo tan absoluto y objetivo, que tal parecía que a pesar de la gravedad del momento siguiera rebatiendo las afirmaciones ridículas de Clarke. De ese modo, a aquel trabajo científico lo tituló: “Descripción de los primeros síntomas de un tumor meningeo compresor del cerebelo; del cual la autora murió. Escrito por ella misma”.*

El trabajo de Mary Putnam ayudó a refutar muchos supuestos discriminatorios sobre los cuerpos de las mujeres en un artículo titulado “La cuestión del descanso para las mujeres durante la menstruación”. Su investigación permitió que varias generaciones de mujeres ingresaran en profesiones relacionadas con las Ciencias de la Salud, tanto para dedicarse a la enseñanza como para ejercerlas. De ella misma es la frase [8]:

*Tú debes, por un lado, olvidar que cualquier prejuicio social se interpone en tu camino como médico: pero por otro, recordar que, en virtud de estos, continúas teniendo ciertos intereses de clase, que no pueden, en justicia, ser ignorados.*

#### 4. Conclusiones

De los resultados de esta investigación pueden deducirse dos hechos confirmados, que sirven para aclarar algunas de las informaciones que se encuentran en algunas fuentes bibliográficas, que pudieran inducir a error sobre la primera mujer farmacéutica de la historia. Son los siguientes:

1. La estadounidense de nacionalidad, aunque nacida en Londres, Mary Putnam es la primera mujer farmacéutica de la historia que puede acreditar esa condición con un título oficial, obtenido en 1864.
2. También es cierto que muy anteriores a ella hubo otras dos mujeres, también norteamericanas, citadas las dos en algunas fuentes también como “la primera mujer farmacéutica de la historia”. Sin embargo,

ellas, que ciertamente ejercieron la profesión de farmacéuticas, no disponían de un título oficial para hacerlo. Fueron Elizabeth Gooking Greenleaf, dueña de una botica en Boston en 1727 y Elizabeth Marshall, que heredó la farmacia familiar de su abuelo, la Marshall Drug Store, en 1804.

3. Con relación, por otra parte, a la controversia también existente en la literatura sobre quién fue la primera mujer farmacéutica española, y dejando para una aportación posterior una explicación más detallada y completa de esta cuestión, también puede afirmarse que María Dolores Martínez Rodríguez fue la primera mujer farmacéutica nacida en España, si bien las dos hermanas cubanas (y por tanto no nacidas en la España peninsular, aunque sí ciudadanas españolas en aquel momento) Eloisa y María Dolores Figueroa Marty, ya se habían licenciado en Farmacia antes que ella.

#### Referencias bibliográficas

1. Anónimo. Las mujeres en la historia de la farmacia. Farmacias Ecoceutics. Barcelona, sin fecha. [Consultado el 16 de noviembre de 2020]. Disponible en <https://www.ecoceutics.com/las-mujeres-en-la-historia-de-la-farmacia/>
2. Flecha C. Las Primeras Universitarias en España: 1872-1910. Narcea Ediciones; 1996.
3. Anónimo. Women in Pharmacy (sin fecha). [Consultado el 14 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.aphafoundation.org/sites/default/files/ckeditor/files/WIP%20mural%20descriptions.pdf>
4. Garza A. Happy Mother's Day to Women Pioneers in Pharmacy. [Consultado el 16 de noviembre de 2020]. Disponible en <https://www.digitalpharmacist.com/blog/happy-mothers-day-women-pioneers-pharmacy/>
5. Wilbert MI. Elizabeth Marshall, the First Woman Pharmacist in America. *Am J Pharm.* 1904;76(4):271-6.
6. Artime MA. Mary Putnam Jacobi, o cómo luchar contra la discriminación sexista con datos, Mujeres con ciencia. *Vidas científicas.* [Consultado el 12 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://mujeresconciencia.com/2015/04/29/mary-putnam-jacobi-o-como-luchar-contr-la-discriminacion-sexista-con-datos/>.
7. Claramunt RM, Claramunt T. Mujeres en ciencia y tecnología. UNED; 2012.
8. Swaby R. The Godmother of American Medicin. *The Atlantic*, 8 April 2015. [Consultado el 16 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.theatlantic.com/technology/archive/2015/04/getting-educated-does-not-make-women-infertile-and-other-discoveries-made-in-the-1880s/38>

Este trabajo debe ser citado como:

Núñez-Valdés J, Ramos A. ¿Se sabe con seguridad quién fue la primera mujer farmacéutica de la historia? *Rev Esp Cien Farm.* 2020;1(2):161-8.



Revisión

## Efectos biológicos de la Vitamina C y su implicancia en el diseño de formulaciones tópicas

### Biological effects of Vitamin C and its implication in the design of topical formulations

Brignone SG<sup>1</sup>, Ravetti S<sup>1</sup>, Palma SD<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad Nacional de Villa María. Córdoba. Argentina

<sup>2</sup>Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba. Argentina

\*Correspondencia: s.brignone@unc.edu.ar

Recibido: 11.12.20; aceptado: 24.12.20

**Resumen:** La vitamina C es un reconocido compuesto antioxidante natural, soluble en agua al que se le han reivindicado múltiples efectos y aplicaciones, tanto mediante su uso tópico como sistémico. Objetivos: Este trabajo de revisión considera sintetizar de una manera global, los datos actuales pertenecientes a las publicaciones sobre el empleo del ácido ascórbico haciendo foco, particularmente, a sus efectos sobre la piel. Método: Revisión sistemática de artículos sobre los usos clínicos y nuevos sistemas o configuraciones de la vitamina C para su llegada bioactiva a los confines de la piel. Resultados: La vitamina C es utilizada tópicamente en dermatología para tratar y/o prevenir los cambios asociados al fotoenvejecimiento, así como para el tratamiento de la hiperpigmentación, entre otras afecciones. Debido a su inestabilidad y la dificultad de la administración tópica, se describen algunas de las estrategias para formular vitamina C y el impacto en su estabilidad. Asimismo, se destaca el diseño y desarrollo de nuevos derivados de la vitamina C. Conclusiones: La vitamina C tiene las propiedades ideales de neutralizador de radicales libres (antioxidante) con numerosas aplicaciones en el campo cosmético y farmacéutico. Esta revisión describe algunas de las funciones de la vitamina C en la salud de la piel, los principales mecanismos de acción y sus aplicaciones clínicas. Por otro lado, resume las nuevas formas para su vehiculización y accionar sobre el tejido tegumentario.

**Abstract:** Vitamin C is a recognized natural antioxidant compound, soluble in water, which has multiple effects and applications, both for its topical and systemic use. Objectives: This work of review considers the synthesis in a global way of the current data belonging to the publications on the use of vitamin C, focusing particularly on its effects on skin. Method: Systematic review of articles on clinical uses and new systems or configurations of vitamin C for its bioactive arrival to the confines of the skin. Results: Vitamin C is used topically in dermatology to treat and prevent changes associated with photoaging, as well as for the treatment of hyperpigmentation, among other conditions. Due to its instability and the difficulty of topical administration, some of the strategies for formulating vitamin C and the impact on its stability are described. Also, the design and development of new vitamin C derivatives are described. Conclusions: Vitamin C has the ideal properties as free radical scavenger (antioxidant) with numerous applications in the cosmetic and pharmaceutical fields. This review describes some of the functions of vitamin C in skin health, the main mechanisms of action and its clinical applications. On the other hand, new forms of transmission and action on integumentary tissue are summarized.

**Palabras clave:** Vitamina C, Ácido ascórbico, Antioxidante, Administración tópica, Fotoprotección.  
**Keywords:** Vitamin C, Ascorbic acid, Antioxidant, Topical administration, Photoprotection.

### 1. Introducción

La piel es el límite entre nosotros y el mundo que nos rodea. Por ello, una de las funciones más relevantes de la piel es proporcionar una barrera frente a agentes, tanto biológicos (bacterias, virus y hongos), como físicos y químicos (rayos ultravioleta (UV), ozono, humo de cigarrillo, medicamentos, etc.) [1].

Además de estos alérgenos oxidativos externos, la piel está expuesta a la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), generadas de forma endógena, y a otros radicales libres (RL) que son producidos por el metabolismo celular. Los RL son moléculas inestables que poseen uno o más electrones impares, que pueden dañar el ácido desoxirribonucleico (ADN), las membranas lipídicas y las estructuras proteicas, así como inducir el fotoenvejecimiento, degradar el colágeno y alterar la elastina [2, 3].

En respuesta a esto, la piel está equipada con un sistema de compuestos antioxidantes que pueden ser sintetizados por el cuerpo o proporcionados por la dieta [4].

Estos agentes antioxidantes intervienen en diferentes niveles del proceso oxidativo, ya sea capturando RL, capturando radicales peroxilipídicos, uniéndose a iones metálicos o eliminando el daño oxidativo de las biomoléculas.

Algunos ejemplos de estos antioxidantes se mencionan en las Tablas 1 y 2. Un dato no menor es que la concentración y actividad de estos compuestos es mayor en la epidermis que en la dermis. Esto podría explicarse porque la presión parcial de O<sub>2</sub> es mayor en las capas superficiales, lo que provoca estrés oxidativo y conduce a una disminución de antioxidantes [5].

A pesar de estas defensas innatas, el estrés oxidativo producido por el proceso normal de envejecimiento y el estrés ambiental pueden agotar las reservas protectoras de los agentes antioxidantes de la piel [6].

**Tabla 1.** Antioxidantes enzimáticos [4].

<b>Enzimáticos</b>
Superóxido dismutasa
Glutación peroxidasa
Catalasa
Glutación reductasa

**Tabla 2.** Antioxidantes no enzimáticos [4].

<b>Solubles en agua</b>	<b>Solubles en grasa</b>
Ácido ascórbico	Tocoferol
Glutación	Ubiquinol
Cisteína	Retinoides
Ácido lipoico	Carotenos
Ácido úrico	

Debido a esto, existe una tendencia muy fuerte a incorporar agentes antioxidantes tópicos en los productos para el cuidado de la piel, con el propósito de reponer las reservas naturales.

La vitamina C (VitC, ácido ascórbico) es un carbohidrato simple de bajo peso molecular que es esencial para el cuerpo en virtud de su efecto antioxidante.

Los seres humanos y otros primates obtienen VitC solo de su dieta, ya que no tienen la capacidad de sintetizar por ausencia de la enzima que cataliza el paso final de su biosíntesis (L-glucono-gamma lactona oxidasa) [7, 8].

Estos antecedentes, junto con el aumento de la esperanza de vida y la glorificación de la juventud y la belleza física son el motivo fundamental de las aplicaciones de la VitC en el campo cosmético y farmacéutico.

El objetivo de este trabajo de revisión consiste en describir el modo de acción y las aplicaciones

clínicas más relevantes de la VitC, haciendo énfasis en sus efectos sobre la piel. Asimismo, se plantea resumir de manera general las principales estrategias de vehiculización de la VitC y de síntesis de derivados para lograr superar la inestabilidad y la dificultad de la administración tópica.

### Método

Se realizó una revisión sistemática de artículos en las bases de datos PubMed, Miley, Scopus y Science Direct, siendo las fechas consultadas entre el año 2000 hasta la actualidad. Los criterios de búsqueda o palabras claves seleccionadas han sido: “vitamina C y piel”, “fotoenvejecimiento”, “ácido ascórbico” y “antioxidantes” entre otras. Los trabajos recuperados se han revisado, y de ellos se ha seleccionado aquella información de mayor actualidad y relevancia. Las figuras y tablas han sido elaboradas por los autores.

### Resultados y discusión

#### 1. La piel

Para la comprensión de los conocimientos actuales sobre los efectos en la piel de la VitC es esencial conocer primero el órgano cutáneo, sus funciones y su conformación histológica.

La piel constituye la capa límite exterior entre el ser humano y el medio ambiente, y en este lugar actúa como barrera de agentes patógenos y oxidativos. Asimismo, la piel tiene otras funciones relevantes, entre las que se incluyen: la sensibilidad dada por las terminaciones nerviosas, la termorregulación, la excreción y absorción de sustancias y la síntesis de vitamina D [1].

El sistema tegumentario representa aproximadamente el 16% del peso de una persona y cubre una superficie de 2 m<sup>2</sup> de nuestro cuerpo, considerándose por estos motivos, el órgano más grande presente en el ser humano. Además, es un órgano dinámico que se encuentra en constante cambio. Es capaz de reflejar alteraciones internas y reaccionar a variaciones externas, siendo el lugar donde aparecen los primeros signos visibles de envejecimiento [5].

Básicamente, la piel se divide en dos capas que, de superficie a profundidad, se denominan

epidermis y dermis. Por debajo de la dermis se encuentra la hipodermis, que a pesar de cumplir funciones importantes, no suele considerarse una capa fundamental de la piel.

La epidermis, la capa más externa, es la principal barrera de permeabilidad. También proporciona protección contra los rayos UV y realiza funciones inmunes debido a la presencia de células presentadoras de antígenos (células de Langerhans) [1]. Está compuesta por un epitelio policapa queratinizante dividido en cuatro segmentos diferentes según el estado de diferenciación de las células residentes: la capa basal (CB), la capa espinosa (CE), la capa granular (CG) y el estrato córneo (EC) [9].

La segunda es la dermis, que es una capa más profunda que actúa como soporte de la epidermis y le da apoyo nutricional, mientras que es la encargada de darle fuerza y elasticidad a la piel. La capa dérmica está formada por los estratos papilar y reticular. Asimismo está compuesta por proteínas complejas (fibras de colágeno y elastina) y presenta una gran diversidad de células (fibroblastos, células endoteliales, nerviosas y dendríticas, entre otras) [5, 10].

Por último, la hipodermis, que se encuentra debajo de la dermis. La misma está formada por tejido conectivo que tiene fibras para unirse tanto a la dermis como a los tejidos subyacentes. También contiene la mayor fuente de vasos y nervios. Las funciones inherentes de este tejido están relacionadas con el aislamiento térmico y mecánico y con la reserva de energía del cuerpo [1].

Hay solo unos pocos informes sobre los niveles de ácido ascórbico en la piel y, por lo general, no coinciden. A pesar de ello, se ha podido determinar que el contenido de VitC en mg por 100 g de peso fresco en el músculo esquelético es aproximadamente 4, en el hígado entre 10 y 16 [11], en el cerebro entre 13 y 15 [12], en la dermis entre 3 y 13 y en la epidermis entre 6 y 64 [12-14]. Por otro lado, también se sabe que la VitC se transporta a las células desde los vasos sanguíneos presentes en la capa dérmica.

La absorción de VitC en el intestino está limitada por un mecanismo de transporte activo. Por lo tanto, se absorbe una cantidad finita del compuesto natural a pesar de que se administre altas dosis por vía oral [15, 16].

En consecuencia, la única vía que puede proporcionar una fuente de VitC para la piel es la vía tópica o local [15-17]. Esto demuestra el motivo por el cual se utiliza la VitC como ingrediente en numerosos productos cosméticos para proteger y rejuvenecer la piel.

La deficiencia de VitC se denomina escorbuto y solo ocurre cuando se lo ha eliminado de la dieta por un período de uno a tres meses y la reserva del organismo cae por debajo de 350 mg, alcanzando concentraciones plasmáticas inferiores a 17 µM [18].

## 2. Mecanismo de acción, ingesta diaria recomendada y fuentes de suministro de la vitamina C

La VitC es el antioxidante natural no enzimático más abundante y normalmente soluble en agua en el tejido humano. VitC existe en dos enantiómeros: ácido L y D-ascórbico. Sin embargo, el enantiómero L del ácido ascórbico es la forma bioactiva (Figura 1), que tiene más afinidad por las proteínas transportadoras de la VitC [17, 19, 20].

Un alto porcentaje de plantas y animales sintetizan esta vitamina in vivo a partir de glucosa. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, los humanos carecen de esta capacidad y deben adquirirla de la dieta [7, 8]

La VitC se encuentra predominantemente en forma de anión ascorbato y, en menor medida, como radical ascorbilo y ácido deshidroascórbico (Figura 2). Estas dos últimas moléculas son generadas por dos oxidaciones reversibles consecutivas del anión ascorbato [21].

El anión ascorbato es estable a pH ácido, sin embargo, se oxida a pH básico o neutro y en presencia de oxígeno o metales pesados como hierro y cobre genera al radical ascorbilo y ácido deshidroascórbico al recibir uno o dos electrones, respectivamente [8].

La hidrólisis del anión deshidroascorbato genera ácido 2,3-Dicetogulónico, que se disocia en ácido oxálico y diferentes compuestos de 4 carbonos (Figura 2) [8, 22].

Desde el punto de vista físico-químico la VitC es un ácido orgánico débil con un peso molecular de

176,12 g/mol, una molécula hidrófila, compuesta de seis carbonos, similar a la glucosa [23].

Es una molécula inestable que se degrada fácilmente por cambios de temperatura, exposición a la luz, condiciones aeróbicas (oxígeno), álcalis, cobre y metales pesados [24, 26].

Estos problemas de estabilidad conducen a una rápida oxidación de la vitamina cuando se expone al medio ambiente, perdiendo su eficacia y alterando sus propiedades.

Para la extracción o incorporación de la VitC en formulaciones tópicas se recomienda el uso de ácido acético y etanol. El agua también se reporta en la literatura como un medio para solubilizar esta vitamina [27].

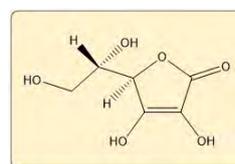


Figura 1. Enantiómero L del ácido ascórbico.

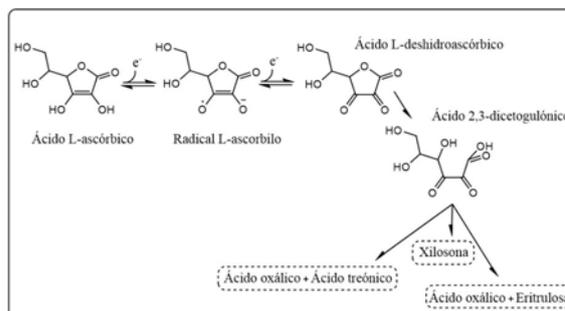


Figura 2. Metabolismo de la vitamina C.

En la actualidad, la ingesta diaria recomendada (IDR) de VitC varía ligeramente entre países, con diferentes recomendaciones definidas según grupo de edad, sexo y pertenencia a un grupo de riesgo (consumidor de tabaco y/o alcohol, ancianos institucionalizados, etc.). El promedio recomendado de VitC es de 60 mg/día, aunque estos requerimientos aumentan con la edad. Los hombres suelen necesitar mayores ingestas (90 mg/día) que las mujeres (75 mg/día). Sin embargo, las mujeres embarazadas y lactantes requieren una IDR mayor de 85 mg/día y 120 mg/día respectivamente. Por último, las personas en riesgo como los fumadores necesitan 35 mg/día más de VitC que las personas que no fuman [28].

Al abordar las recomendaciones para la ingesta de VitC, también es necesario describir su disponibilidad a partir de fuentes exógenas. Los seres humanos generalmente consumen VitC por vía oral con una posterior absorción y distribución gastrointestinal. Las fuentes naturales de VitC se encuentran en los alimentos [29].

Esencialmente se encuentra en frutas, verduras y legumbres que constituyen el 86% de la contribución total [30].

Las fuentes de frutas ricas incluyen melón, toronja, kiwi, mango, naranja, fresas, mandarina, sandía, entre otras. Además, los jugos de frutas que contienen abundante VitC incluyen jugos de toronja y naranja.

Algunos ejemplos de fuentes vegetales ricas en VitC incluyen espárragos, brócoli, coles de Bruselas, repollo, coliflor, pimientos (rojos o verdes), plátanos, papas y tomates [29].

Una dieta normal aporta las cantidades imprescindibles para cubrir nuestras necesidades diarias. El consumo de 5 porciones de frutas y verduras al día proporciona una cantidad superior a 60 mg/día [30].

Existen numerosas variables que afectan el contenido de VitC de fuentes naturales. Entre los más importantes se encuentran la temporada de cosecha, la duración del transporte al mercado, el período de almacenamiento y las prácticas de cocción.

Por otro lado, VitC está disponible como suplemento en comprimidos y en polvo en muchas dosis. El VitC se incluye en muchas formulaciones multivitamínicas que se venden colectivamente como un suplemento “antioxidante”.

### 3. Vitamina C como agente multifuncional

La VitC es uno de los antioxidantes más potentes de la piel. Neutraliza el estrés oxidativo mediante un proceso de transferencia y/o donación de electrones reduciendo los efectos de los rayos solares y colabora en procesos de inflamación y cicatrización. A continuación, resumimos las principales funciones del VitC a nivel del tejido cutáneo.

#### a. Protección contra el fotoenvejecimiento.

El envejecimiento se caracteriza por el deterioro funcional de los tejidos a lo largo del tiempo, lo que conduce a una mayor susceptibilidad a las enfermedades y la muerte. En la piel, el envejecimiento puede ser causado por agentes tanto intrínsecos (factores genéticos) como extrínsecos (luz UV, el tabaquismo y contaminación ambiental) [31]. La exposición total, denominada como exposoma [32] produce pérdida de elasticidad, atrofia de la piel, prominencia vascular y arrugas [7, 33, 34].

En particular, el fotoenvejecimiento explica la mayoría de los síntomas del envejecimiento acelerado observados en la piel expuesta a los rayos UV del sol [35].

La consecuencia de esta exposición prolongada es el agotamiento de micronutrientes y/o vitaminas en la piel [36]. Por otro lado, la exposición regular a contaminantes ambientales promueve, a largo plazo, la inducción de la señalización del fenotipo secretor asociado a la senescencia donde las células no pueden dividirse a pesar de ser metabólicamente activas. Además, se asume que la exposición a la luz UV, el ozono y los gases de escape de diesel promueven el desarrollo/exacerbación de trastornos inflamatorios de la piel como la psoriasis y la dermatitis atópica [37-39]

Todas estas manifestaciones fisiológicas reflejadas en la piel se basan en el desequilibrio entre la producción de ROS y la capacidad del sistema tegumentario para decodificar rápidamente reactivos intermedios o reparar el daño resultante [7].

Específicamente, el principio del fotoenvejecimiento se produce a través del ácido transurocánico, un subproducto de la filagrina presente en la piel. Este subproducto actúa como cromóforo para los fotones de los rayos solares generando la formación de oxígeno singlete que conduce a la formación de ROS y RL [40-42].

Las ROS inducidas por UV desencadenan una regulación positiva de factores como el factor nuclear B y la proteína de activación 1 (AP-1), por otro lado, genera una regulación negativa

del factor de crecimiento transformante  $\beta$ . En conjunto, estas proteasas producen un aumento de las metaloproteinasas de la matriz (MPM), lo que resulta en una degradación del colágeno [43, 44].

Los RL son moléculas altamente tóxicas e inestables que pueden dañar el ADN, las proteínas y las membranas celulares [45].

Como se mencionó anteriormente, VitC actúa neutralizando el estrés oxidativo a través de un proceso de transferencia/donación de electrones [46-48].

VitC es capaz no solo de reducir especies inestables de radicales de oxígeno, sino también de nitrógeno y azufre [49].

Los estudios en animales muestran que la aplicación tópica de VitC antes de la exposición a los rayos UVB reduce las arrugas de la piel en ratones [50] y protege de lesiones fototóxica de los rayos UVB y UVA en diferentes modelos de animales [51, 52].

Por su parte, diversos estudios en humanos han demostrado mejoras significativas en las evaluaciones clínicas y estudio de la histología de la piel fotoenvejecida luego de la aplicación diaria de VitC a diferentes concentraciones [11, 17, 53-55]. Estos antecedentes plantean la idea de que la VitC podría usarse tópicamente para la prevención y corrección del envejecimiento de la piel humana [48].

b. Protección contra la inmunosupresión inducida por rayos UV.

La acción de la VitC como cofactor de un gran número de enzimas biosintéticas y reguladoras de genes juega un papel clave en sus efectos inmunomoduladores. La VitC estimula la migración de neutrófilos al sitio de la infección, mejora la fagocitosis y la generación de oxidantes y la destrucción de microbios. Asimismo, mejora la apoptosis de los neutrófilos y el aclaramiento de los macrófagos y disminuye la necrosis de neutrófilos [56].

Por otro lado, se ha demostrado que las soluciones tópicas que contienen VitC previenen la reducción de las células de Langerhans por los rayos UV [57].

En base a estos antecedentes, se puede decir que la VitC es necesaria para que el sistema inmunológico genere y mantenga una respuesta adecuada frente a agentes extraños.

c. Protección contra la fotocarcinogénesis.

La fotocarcinogénesis está desencadenada por mutaciones del dímero de timina y por eritemas inducidos por UV. Además, las ROS inducidas por rayos UV inducen mutaciones en el gen p53, que afectan la reparación del ADN dañado e inducen un proceso de muerte celular programada (apoptosis) [58]. En trabajos de investigación, la aplicación de VitC tópica ha demostrado que reduce el eritema inducido por los rayos UVB en un 52% y la formación de células apoptóticas por quemaduras solares entre un 40% y un 60% [59]. Además, se ha demostrado que las soluciones que contienen VitC reducen los dímeros de timina inducidos por los rayos UV, lo que potencialmente reduce el riesgo de la fotocarcinogénesis [60].

d. Síntesis de colágeno.

El colágeno comprende el 70% de la piel y es destruido por las ROS. Según diferentes investigaciones, la VitC estimula la biosíntesis de colágeno en cultivos de fibroblastos a través de un aumento de la transcripción de genes y de la estabilización de las transcripciones del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) del colágeno tipo I y III [61-63].

Además, reduce la producción de metaloproteinasas, responsables de la degradación del colágeno [64]. De la misma manera, estimula la síntesis de ceramidas a partir de queratinocitos, contribuyendo a una barrera lipídica competente en la epidermis [65] y, lo que es más importante, sirve como cofactor para prolil y lisil hidroxilasa, enzimas clave que reticulan y estabilizan las fibras de colágeno [66].

e. Cicatrización.

Debido a que la VitC es un estabilizador del colágeno, actuando como cofactor de varias enzimas (como por ejemplo la lisil hidroxilasa y la prolil hidroxilasa), se puede decir que es un componente crítico para la cicatrización de heridas [67].

Se ha recomendado VitC en el tratamiento previo y posterior en pacientes sometidos a rejuvenecimiento cutáneo con láser demostrando una disminución del grado y duración del eritema inducido por el láser CO2 [68].

Por otro lado, se ha evidenciado una mejora en la cicatrización de heridas en ratones diabéticos luego de ser tratados con una película constituida por celulosa, VitC y propóleo [69].

f. Reabastecedor de vitamina E.

La vitamina E (VitE) es un antioxidante lipofílico asociado a la protección de las membranas celulares contra el estrés oxidativo y en la conservación de la red de colágeno en la piel. Al igual que la VitC, sus niveles se reducen rápidamente después de la exposición a los rayos UV [70].

Los estudios muestran que la VitC participa en la reducción de VitE oxidada [71], permitiendo su regeneración en tejidos. Esto evidencia la necesidad de ambos micronutrientes en la piel [72].

Por otro lado, numerosos trabajos de investigación han encontrado que aunque las VitE y VitC funcionan solas como antioxidantes, actúan mejor en esta capacidad cuando se usan de manera conjunta [55].

g. Efecto antipigmentario.

Por vía tópica, la VitC es eficaz en el tratamiento de la hiperpigmentación, el melasma y las manchas solares [73]. Específicamente, el AA interactúa con los iones de cobre en el sitio activo de la enzima tirosinasa, inhibiendo así la acción de la enzima. La tirosinasa es la principal enzima responsable de convertir la tirosina en melanina, lo que reduce la formación de melanina, que es el principal pigmento responsable del color de la piel [74].

Un estudio clínico en 40 pacientes examinó el efecto de una formulación tópica que contiene VitC al 25% y un potenciador de la penetración químico. Los resultados informaron una disminución significativa en la pigmentación causada por el melasma

después de 16 semanas de haberse aplicado el tratamiento [75].

h. Otras aplicaciones.

Además de las funciones mencionadas anteriormente, se ha evidenciado que la VitC, a nivel sistémico, actúa tanto en la epigenética como en la síntesis de inmunoglobulinas, en la producción de interferón y en factores reguladores tumorales. Los estudios también discuten su eficacia como pro-oxidante en las células cancerosas, su papel en las enfermedades neurodegenerativas y en los tratamientos para la infertilidad masculina [49].

Aunque décadas de trabajo se han centrado en la aplicación tópica de antioxidantes para aliviar y/o prevenir las afecciones mencionadas anteriormente, se cree que la intervención tópica por sí sola no es suficiente para tratar estas alteraciones cutáneas, por lo que un enfoque de dos vertientes (tópico y oral) permitiría optimizar la protección antioxidante VitC contra el desarrollo/exacerbación del envejecimiento prematuro causado por la luz solar [5].

#### 4. Formulaciones tópicas y derivados de la vitamina C.

El pH o temperaturas elevadas, la presencia de oxígeno disuelto y las cantidades catalíticas de iones metálicos son factores que aumentan la velocidad de degradación de la VitC [76].

Los primeros productos contenían sólo el enantiómero L del ácido ascórbico. Estas formulaciones a menudo se vuelven amarillas debido a la formación de ácido dehidroascórbico, producto de la oxidación de la VitC que se forma después de la exposición al aire.

Para una penetración óptima de la barrera epidérmica, las formulaciones acuosas de VitC deben tener un pH por debajo del pKa (4,2).

Para solucionar estos continuos inconvenientes se han puesto a consideración algunas estrategias como la encapsulación, el uso de pH bajo, el envasado en ausencia de oxígeno e inclusión de electrolitos y otros antioxidantes [77-79].

Las formulaciones convencionales para mejorar la eficacia y estabilidad de VitC se han formulado en

sistemas anhidros, en solución o en otros sistemas como emulsiones, microemulsiones y emulsiones múltiples O/W/O (Aceite/Agua/Aceite) [80]. Con el mismo objetivo, se han descrito un abanico de opciones muy heterogéneas de sistemas de administración basados en nano/micropartículas y nuevas formulaciones cosméticas para aplicaciones tópicas. Algunos ejemplos de estas aplicaciones van desde liposomas cargados negativamente [81], liposomas de fosfatidilcolina [82], liposomas recubiertos de pectina [83] hasta niosomas [84], sistemas de nanopartículas en gel [85], micropartículas de lípidos sólidos [86], entre otros.

Ante la inestabilidad de la VitC, la industria cosmética recurrió también a derivados más estables y fáciles de formular, como palmitato de ascorbilo [87, 88], tetraisopalmitato de ascorbilo [89, 90], ascorbil fosfato de magnesio [91, 92], ascorbil fosfato de sodio [93, 94], ascorbil glucósido [95, 96] y alcanosatos de ácido 6-O-ascórbico [97, 98].

## 5. Conclusiones

La VitC ha sido ampliamente estudiada y aplicada como tratamiento para el escorbuto y en las últimas décadas como antioxidante y cofactor en la síntesis de colágeno. Sin embargo, los estudios muestran que la VitC es una molécula versátil que se puede utilizar en muchos campos de la ciencia.

Por vía tópica, la VitC es eficaz para la prevención del fotodaño cutáneo y el envejecimiento de la piel causado por los rayos UV. Además, es utilizada en el tratamiento de la hiperpigmentación, de la fotocarcinogénesis y de la inmunosupresión generada por los rayos solares. Por otro lado, participa en la síntesis del colágeno, la restitución de la VitE y la cicatrización de heridas.

## Referencias bibliográficas

1. Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller AS, Leffell D. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th Edition. New York: McGraw-Hill; 2008. 654 p.
2. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. J Gerontol. 1956;11(3):298-300. doi: 10.1093/geronj/11.3.298
3. Chen L, Hu JY, Wang SQ. The role of antioxidants in photo-protection: A critical review. J Am Acad Dermatol. 2012;67(5):1013-24. doi: 10.1016/j.jaad.2012.02.009

A nivel sistémico, la VitC actúa en la epigenética como en la síntesis de inmunoglobulinas, en la producción de interferón y en factores reguladores de tumores. Los estudios también discuten su eficacia como pro-oxidante en las células cancerosas, su papel en las enfermedades neurodegenerativas y en los tratamientos para la infertilidad masculina.

A pesar de esto, la inestabilidad de la VitC y su carácter hidrófilo siempre han limitado su empleo. En los últimos años, se han desarrollado algunos sistemas de administración (nano/micropartículas, liposomas, emulsiones, coageles los cuales se pueden definir como estructuras de cristal líquido formadas por la autoagregación de derivados alquílicos de la VitC, etc.) que parecen superar estas limitaciones mediante una mejor vehiculización de la VitC. Además, los estudios realizados han permitido un mejor conocimiento de esta molécula, lo que se ha traducido en el desarrollo de derivados más estables con diferentes propiedades químicas.

Por lo tanto, es posible concluir que aunque la utilización de VitC mediante aplicación tópica sigue siendo un desafío, no debemos perder de vista los nuevos avances que buscan desarrollar formulaciones más estables y permeables para lograr resultados más prometedores.

## Agradecimientos

Se agradece a la Universidad Nacional de Córdoba, a la Universidad Nacional de Villa María y al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

## Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

4. Mariaca CJ, Zapata M, Uribe P. Oxidación y antioxidantes: hechos y controversias. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2016;24(3):162-73.
5. Woodby B, Penta K, Pecorelli A, Lila MA, Valacchi G. Skin health from the inside out. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2020;11:235-54. doi: 10.1146/annurev-food-032519-051722
6. Oresajo C, Pinnell S. Review of photodamage and oxidative stress and protection provided by topical antioxidants. *Eur Dermatol.* 2011;5(1):32-5.
7. Al-Niaimi F, Chiang NYZ. Topical vitamin C and the skin: mechanisms of action and clinical applications. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2017;10(7):14-7.
8. Lohmann W, Winzenburg J. Structure of ascorbic acid and its biological function: V. transport of ascorbate and isoascorbate across artificial membranes as studied by the spin label technique. *Z Naturforsch C Biosci.* 1983;38(11-12):923-5. doi: 10.1515/znc-1983-11-1207
9. Menon GK. New insights into skin structure: scratching the surface. *Adv Drug Deliv Rev.* 2002;54:S3-S17. doi: 10.1016/s0169-409x(02)00121-7. PMID: 12460712
10. Pullar JM, Carr AC, Vissers MCM. The Roles of Vitamin C in Skin Health. *Nutrients.* 2017;9(8):866. doi: 10.3390/nu9080866
11. McArdle F, Rhodes LE, Parslew R, Jack CI, Friedmann PS, Jackson MJ. UVR-induced oxidative stress in human skin in vivo: effects of oral vitamin C supplementation. *Free Radic Biol Med.* 2002;33(10):1355-62. doi: 10.1016/s0891-5849(02)01042-0.
12. Schaus R. The vitamin C content of human pituitary, cerebral cortex, heart, and skeletal muscle and its relation to age. *Am J Clin Nutr.* 1957;5(1):39-41. doi: 10.1093/ajcn/5.1.39.
13. Kirk JE. Variations with age in the tissue content of vitamins and hormones. En: Harris RS, Wool IG, editores. *Vitamins & Hormones*, vol. 20. Academic Press; 1962. p. 67-139.
14. Rhie G, Shin MH, Seo JY, Choi WW, Cho KH, Kim KH, Park KC, Eun HC, Chung JH. Aging- and photoaging-dependent changes of enzymic and nonenzymic antioxidants in the epidermis and dermis of human skin in vivo. *J Invest Dermatol.* 2001;117(5):1212-7. doi: 10.1046/j.0022-202x.2001.01469.x.
15. Telang PS. Vitamin C in dermatology. *Indian Dermatol Online J.* 2013;4(2):143-6. doi: 10.4103/2229-5178.110593
16. Talakoub L, Neuhaus IM, Yu SS. Cosmeceuticals. En: Alam M, Gladstone HB, Tung RC, editores. *Cosmetic dermatology*. Vol. 1. Gurgaon: Saunders Elsevier; 2009. p. 13-4.
17. Traikovich SS. Use of topical ascorbic acid and its effects on photo damaged skin topography. *AOHNS.* 1999;125(10):1091-8. doi:10.1001/archotol.125.10.1091
18. Levine M, Wang J, Padayatty SJ, Morrow J. A new recommended dietary allowance of vitamin C for healthy young women. *PNAS USA.* 2001;98(17):9842-6. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.171318198>
19. Colven RM, Pinnell SR. Topical vitamin C in aging. *Clin Dermatol.* 1996;14(2):227-34. doi: 10.1016/0738-081x(95)00158-c.
20. Ravetti S, Clemente C, Brignone S, Hergert L, Allemandi D, Palma S. Ascorbic Acid in Skin Health. *Cosmetics.* 2019;6(58):1-8.
21. Tóth SZ, Lőrincz T, Szarka A. Concentration does matter: the beneficial and potentially harmful effects of ascorbate in humans and plants. *Antioxid Redox Sign.* 2018;29(15): 1516-33. doi: 10.1089/ars.2017.7125.
22. Nemet I, Monnier VM. Vitamin C degradation products and pathways in the human lens. *J Biol Chem.* 2011;286(43):37128-36. doi: 10.1074/jbc.M111.245100
23. Telang PS. Vitamin C in dermatology. *Indian Dermatol Online J.* 2013;4(2):143-6. doi: 10.4103/2229-5178.110593
24. Dalcin KB, Schaffazick SR, Guterres SS. Vitamina C e seus derivados em produtos dermatológicos: aplicações e

- estabilidade [Internet]. Caderno de farmácia. 2003;19(2):69-79. [consultado 15 Nov 2020] Disponible en: <http://hdl.handle.net/10183/19751>
25. Janda K, Kasprzak M, Wolska J. Vitamin C-structure, properties, occurrence and functions. *Pomeranian J Life Sci.* 2015;61(4):419-25.
  26. Pielesz A, Biniás D, Bobiński R, Sarna E, Paluch J, Waksmańska W. The role of topically applied l-ascorbic acid in ex-vivo examination of burn-injured human skin. *Spectrochim Acta A.* 2017;185(5):279-85. doi: <https://doi.org/10.1016/j.saa.2017.05.055>
  27. Aristizábal-Alzate CE. Determinación numérica de la solubilidad de la vitamina C en diferentes solventes, para la extracción selectiva o para la incorporación en formulaciones orientadas al cuidado, bienestar y salud de la piel. *Dyna.* 2016;83(199):191-7.
  28. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington, DC: National Academy Press; 2000. doi: 10.17226/9810
  29. Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee JH, Chen S, Corpe C, Dutta A, Dutta SK, Levine M. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *J Am Coll Nutr.* 2003;22(1):18-35. doi: 10.1080/07315724.2003.10719272
  30. Valdés F. Vitamina C. *Actas dermo-sifiliográficas.* 2006;97(9):557-68. doi: 10.1016/S0001-7310(06)73466-4
  31. Vierkotter A, Krutmann J. Environmental influences on skin aging and ethnic-specific manifestations. *Dermato-Endocrinology.* 2012;4(3):227-31. doi: 10.4161/derm.19858.
  32. Wild CP. Complementing the genome with an “exposome”: the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(8):1847-50. doi: 10.1158/1055-9965
  33. Uitto J. The role of elastin and collagen in cutaneous aging: intrinsic aging versus photoexposure. *J Drugs Dermatol.* 2008;7(Suppl. 2):s12-16.
  34. El-Domyati M, Attia S, Saleh F, Brown D, Birk DE, Gasparro F, Ahmad H, Uitto J. Intrinsic aging vs. photoaging: a comparative histopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of skin. *Exp Dermatol.* 2002;11(5):398-405. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0625.2002.110502.x>
  35. Yaar M, Gilchrist BA. Aging of the skin. En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SL, editores. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine.* 6th ed., New York: McGraw-Hill; 2003. p. 1386-98.
  36. Ames BN. Low micronutrient intake may accelerate the degenerative diseases of aging through allocation of scarce micronutrients by triage. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(47):17589-94. doi: 10.1073/pnas.0608757103
  37. Krämer U, Sugiri D, Ranft U, Krutmann J, von Berg A, Berdel D, Behrendt H, Kuhlbusch T, Hochadel M, Wichmann HE, Heinrich J; GINIplus and LISApplus study groups. Eczema, respiratory allergies, and traffic-related air pollution in birth cohorts from small-town areas. *J Dermatol Sci.* 2009;56(2):99-105. doi: 10.1016/j.jdermsci.2009.07.014.
  38. Schafer T, Vieluf D, Behrendt H, Kramer U, Ring J. Atopic eczema and other manifestations of atopy: results of a study in East and West Germany. *Allergy.* 1996;51:532-9.
  39. Xu Z, Xu X, Zhong M, Hotchkiss IP, Lewandowski RP, Wagner JG, Bramble LA, Yang Y, Wang A, Harkema JR, Lippmann M, Rajagopalan S, Chen LC, Sun Q. Ambient particulate air pollution induces oxidative stress and alterations of mitochondria and gene expression in brown and white adipose tissues. *Part Fibre Toxicol.* 2011;8:20. doi: 10.1186/1743-8977-8-20.
  40. Tyrrell RM. Solar ultraviolet A radiation: an oxidizing skin carcinogen that activates heme oxygenase-1. *Antioxid Redox Sign.* 2004;6(5):835-40. doi: 10.1089/ars.2004.6.835
  41. Godic A, Poljšak B, Adamic M, Dahmane R. The role of antioxidants in skin cancer prevention and treatment. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;860479. doi: 10.1155/2014/860479

42. Hanson KM, Simon JD. Epidermal transurocanic acid and the UV-A-induced photoaging of the skin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(18):10576-8. doi: 10.1073/pnas.95.18.10576.
43. Fisher GJ, Datta SC, Talwar HS, Wang ZQ, Varani J, Kang S, Voorhees JJ. Molecular basis of sun-induced premature skin ageing and retinoid antagonism. *Nature*. 1996;379 (6563):335-9. doi: 10.1038/379335a0
44. Fuks KB, Woodby B, Valacchi G. Skin damage by tropospheric ozone. *Hautarzt*. 2019;70(3):163-8. doi: 10.1007/s00105-019-4361-4.
45. Chen L, Hu JY, Wang SQ. The role of antioxidants in photoprotection: a critical review. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(5):1013-24. doi: 10.1016/j.jaad.2012.02.009.
46. Farris PK. Cosmetics vitamins: vitamin C. En: Draeos ZD, Dover JS, Alam M, editores: Cosmeceuticals. *Procedures in Cosmetic Dermatology*. 2nd ed. New York: Saunders Elsevier; 2009. p. 51-6.
47. Pinnell SR, Yang H, Omar M, Monteiro-Riviere N, DeBuys HV, Walker LC, Wang Y, Levine M. Topical L-ascorbic acid: percutaneous absorption studies. *Dermatol Surg*. 2001;27(2):137-42. doi: 10.1046/j.1524-4725.2001.00264.x
48. Antoniou C, Kosmadaki MG, Stratigos AJ, Katsambas AD. Photoaging. *Am J Clin Dermatol*. 2010;11(2):95-102.
49. Caritá AC, Fonseca-Santos B, Shultz JD, Michniak-Kohn B, Chorilli M, Leonardi GR. Vitamin C: One compound, several uses. Advances for delivery, efficiency and stability. *NBM*. 2020;24:102117. doi: 10.1016/j.nano.2019.102117
50. Bissett DL, Chatterjee R, Hannon DP. Photoprotective effect of superoxide-scavenging antioxidants against ultraviolet radiation-induced chronic skin damage in the hairless mouse. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1990;7(2):56-62.
51. Darr D, Dunston S, Faust H, Pinnell S. Effectiveness of antioxidants (vitamin C and E) with and without sunscreens as topical photoprotectants. *Acta Derm Vener*. 1996;76:264-8. doi:10.2340/0001555576264268
52. Darr D, Combs S, Dunston S, Manning T, Pinnell S. Topical vitamin C protects porcine skin from ultraviolet radiation-induced damage. *Br J Dermatol*. 1992;127:247-53. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1992.tb00122.x>
53. Fitzpatrick RE, Rostan EF. Double-blind, half-face study comparing topical vitamin C and vehicle for rejuvenation of photodamage. *Dermatol Surg*. 2002;28(3):231-6. doi: 10.1046/j.1524-4725.2002.01129.x
54. Humbert PG, Haftek M, Creidi P, Lapière C, Nusgens B, Richard A, Schmitt D, Rougier A, Zahouani H. Topical ascorbic acid on photoaged skin. Clinical, topographical and ultrastructural evaluation: double-blind study vs placebo. *Exp Dermatol*. 2003;12(3):237-44. doi: 10.1034/j.1600-0625.2003.00008.x
55. Lin JY, Selim MA, Shea CR, Grichnik JM, Omar MM, Monteiro-Riviere NA, Pinnell SR. UV photoprotection by combination topical antioxidants vitamin C and vitamin E. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(6):866-74. doi: <https://doi.org/10.1067/mjd.2003.425>
56. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients*. 2017;9(11):1211. doi: <https://doi.org/10.3390/nu911211>
57. Matsui MS, Hsia A, Miller JD, Hanneman K, Scull H, Cooper KD, Baron E. Non-sunscreen photoprotection: antioxidants add value to a sunscreen. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2009;14(1):56-9. doi: <https://doi.org/10.1038/jidsymp.2009.14>
58. Meplan C, Richard MJ, Hainaut P. Redox signaling and transition metals in the control of the p53 pathway. *Biochem Pharmacol*. 2000;59(1):25-33. doi: [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(99\)00297-X](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(99)00297-X)
59. Darr D, Combs S, Dunston S, Manning T, Pinnell S. Topical vitamin C protects porcine skin from ultraviolet radiation-induced damage. *Br J Dermatol*. 1992;127:247-53. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1992.tb00122.x>
60. Murray JC, Burch JA, Streilein RD, Iannacchione MA, Hall RP, Pinnell SR. A topical antioxidant solution containing vitamins C and E stabilized by ferulic acid provides protection for human skin against damage caused by ultraviolet irradiation. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(3):418-25. doi: 10.1016/j.jaad.2008.05.004

61. Peterkofsky B. The effect of ascorbic acid on collagen polypeptide synthesis and proline hydroxylation during the growth of cultured fibroblasts. *Arch Biochem Biophys.* 1972;152(1):318-28. doi: 10.1016/0003-9861(72)90221-4
62. Phillips CL, Combs SB, Pinnell SR. Effects of ascorbic acid on proliferation and collagen synthesis in relation to the donor age of human dermal fibroblasts. *J Invest Dermatol.* 1994; 103(2):228-32. doi: 10.1111 / 1523-1747.ep12393187.
63. Dumas M, Chaudagne C, Bonte F, Meybeck A. Age-related response of human dermal fibroblasts to L-ascorbic acid: study of type I and III collagen synthesis. *Compt Rendus Acad Sci III Sci Vie.* 1996;319(12):1127-32.
64. Nusgens BV, Humbert P, Rougier A, Colige AC, Haftek M, Lambert CA, Richard A, Creidi P, Lapière CM. Topically applied vitamin C enhances the mRNA level of collagens I and III, their processing enzymes and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 in the human dermis. *J Invest Dermatol.* 2001;116(6):853-9. doi: 10.1046/j.0022-202x.2001.01362.x
65. Ponec M, Weerheim A, Kempenaar J, Mulder A, Gooris GS, Bouwstra J, Mommaas AM. The formation of competent barrier lipids in reconstructed human epidermis requires the presence of vitamin C. *J Invest Dermatol.* 1997;109(3):348-55. doi: 10.1111/1523-1747.ep12336024
66. Oresajo C, Stephens T, Hino PD, Law RM, Yatskayer M, Foltis P, Pillai S, Pinnell SR. Protective effects of a topical antioxidant mixture containing vitamin C, ferulic acid, and phloretin against ultraviolet-induced photodamage in human skin. *J Cosmet Dermatol.* 2008; 7(4):290-7. doi: 10.1111/j.1473-2165.2008.00408.x
67. Xue M, Jackson CJ. Extracellular matrix reorganization during wound healing and its impact on abnormal scarring. *Adv Wound Caref.* 2015;4(3):119-36. doi: 10.1089/wound.2013.0485
68. Alster TS, West TB. Effect of topical vitamin C on postoperative carbon dioxide laser resurfacing erythema. *Dermatol Surg.* 1998;24(3):331-4. doi: 10.1111/j.1524-4725.1998.tb04163.x
69. Voss GT, Gularte MS, Vogt AG, Giongo JL, Vaucher RA, Echenique JV, Fajardo AR. Polysaccharide-based film loaded with vitamin C and propolis: A promising device to accelerate diabetic wound healing. *Int J Pharm.* 2018;552(1-2):340-51. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.10.009>
70. Chen L, Hu JY, Wang SQ. The role of antioxidants in photoprotection: a critical review. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(5):1013-24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.02.009>
71. Burke KE. Interaction of vitamins C and E as better cosmeceuticals. *Dermatol Ther.* 2007;20:314-21. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2007.00145.x>
72. Chan AC. Partners in defense, vitamin E and vitamin C. *Can J Physiol Pharmacol.* 1993;71(9):725-31. doi: <https://doi.org/10.1139/y93-109>
73. Stamford NP. Stability, transdermal penetration, and cutaneous effects of ascorbic acid and its derivatives. *J Cosm Dermatol.* 2012;11:310-7. doi:<https://doi.org/10.1111/jocd.12006>
74. Ando H, Kondoh H, Ichihashi M, Hearing VJ. Approaches to identify inhibitors of melanin biosynthesis via the quality control of tyrosinase. *J Invest Dermatol.* 2007;127(4):751-61. doi: 10.1038/sj.jid.5700683
75. Hwang SW, Oh DJ, Lee D, Kim J W, Park SW. Clinical efficacy of 25% L-ascorbic acid (C'ensil) in the treatment of melasma. *J Cutan Med Surg.* 2009;13(2):74-81. doi: 10.2310/7750.2008.07092
76. Tsao CS, Young MA. A stabilized ascorbic acid solution. *Med Sci Res.* 1996;24(7):473-5.
77. Yang JH, Lee SY, Han YS, Park KC, Choy JH. Efficient transdermal penetration and improved stability of L-ascorbic acid. *Bull Korean Chem Soc.* 2003;24(4):499-503. doi: <https://doi.org/10.5012/bkcs.2003.24.4.499>
78. Lee JS, Kim JW, Han SH, Chang IS, Kang HH, Lee OS, Oh SG, Suh KD. The stabilization of L-ascorbic acid in aqueous solution and water-in-oil-in-water double emulsion by controlling pH and electrolyte concentration. *J Cosm Sci.* 2004;55:1-12. doi: [https://doi.org/10.1111/j.0142-5463.2004.00223\\_1.x](https://doi.org/10.1111/j.0142-5463.2004.00223_1.x)
79. Sheraz MA, Ahmed S, Ahmad I, Vaid FHM, Iqbal K. Formulation and stability of ascorbic acid in topical preparations. *Sys Rev Pharm.* 2011;2(2):86-90. doi: 10.4103/0975-8453.86296

80. Humbert P, Louvrier L, Saas P, Viennet C. Vitamin C, aged skin, skin health. En: LeBlanc JG, editor. Vitamin C - an Update on Current Uses and Functions. London: IntechOpen; 2018. p. 51.
81. Maione-Silva L, Gava de Castro E, Leite T, Ramos E, Cleres L, Santana BA, Campos M, Martins E. Ascorbic acid encapsulated into negatively charged liposomes exhibits increased skin permeation, retention and enhances collagen synthesis by fibroblasts. *Sci Rep.* 2019;9:522. doi: 10.1038/s41598-018-36682-9
82. Serrano G, Almudéver P, Serrano JM, Milara J, Torrens A, Expósito I, Cortijo J. Phosphatidylcholine liposomes as carriers to improve topical ascorbic acid treatment of skin disorders. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015;8:591-9. doi: 10.2147/CCID.S90781
83. Zhou W, Liu W, Zou L, Liu W, Liu C, Liang R, Chen J. Storage stability and skin permeation of vitamin C liposomes improved by pectin coating. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2014;117:330-7. doi: 10.1016/j.colsurfb.2014.02.036
84. Apridamayanti P, Listiyana N, Desnita R. Formulation vitamin C using niosomes system span 80 in gel for increase stability and penetration in vitro. *Int J Pharmtech Res.* 2016;9(2):81-8.
85. Duarah S, Durai RD, Narayanan VB. Nanoparticle-in-gel system for delivery of vitamin C for topical application. *Drug Deliv Transl Res.* 2017;7(5):750-60. doi: 10.1007/s13346-017-0398-z
86. Gu C, Hu C, Ma C, Fang Q, Xing T, Xia Q. Development and characterization of solid lipid microparticles containing vitamin C for topical and cosmetic use. *Eur J Lipid Sci Technol.* 2016;118(7):1093-103. doi: <https://doi.org/10.1002/ejlt.201500373>
87. Perricone NV. The photoprotective and anti-inflammatory effects of topical ascorbyl palmitate. *J Dermatol.* 1993;1(1):5-10.
88. Moribe K, Limwikrant W, Higashi K, Yamamoto K. Drug nanoparticle formulation using ascorbic acid derivatives. *J Drug Deliv.* 2011;8:138929. doi:10.1155/2011/138929
89. Ochiai Y, Kaburagi S, Obayashi K, Ujiie N, Hashimoto S, Okano Y, Masaki H, Ichihashi M, Sakurai H. A new lipophilic pro-vitamin C, tetra-isopalmitoyl ascorbic acid (VC-IP), prevents UV-induced skin pigmentation through its anti-oxidative properties. *J Dermatol Sci.* 2006;44(1):37-44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2006.07.001>
90. Campos PM, Gianeti MD, Camargo FB Jr, Gaspar LR Application of tetra-isopalmitoyl ascorbic acid in cosmetic formulations: stability studies and in vivo efficacy. *Eur J Pharm Biopharm.* 2012;82(3):580-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2012.08.009>
91. Kobayashi S, Takehana M, Itoh S, Ogata E. Protective effect of magnesium-L-ascorbyl-2-phosphate against skin damage induced by UVB irradiation. *Photochem Photobiol.* 1996;64(1):224-8. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.1996.tb02447.x>
92. Kameyama K, Sakai C, Kondoh S, Yonemoto K, Nishiyama S, Tagawa M, Murata T, Ohnuma T, Quigley J, Dorsky A, Bucks D, Blanock K. Inhibitory effect of magnesium-L-ascorbyl-2-phosphate (VC-PMG) on melanogenesis in vitro and in vivo. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34(1):29-33. doi: 10.1016/s0190-9622(96)90830-0
93. Špiclin P, Homar M, Zupančič-Valant A, Gašperlina M. Sodium ascorbyl phosphate in topical microemulsions. *Int J Pharm.* 2003;256(1-2):65-73. doi: 10.1016/s0378-5173(03)00063-2
94. Nursal FK, Sumirtapura YC, Kartasasmita RE, Rahma H, Suciati T. Development and evaluation of sodium ascorbyl phosphate nanoemulsion for transcutaneous delivery. *Research J Pharm Tech.* 2020;13(7):3086-92. doi: 10.5958/0974-360X.2020.00547.8
95. Hakozaiki T, Takiwaki H, Miyamoto K, Sato Y, Arase S. Ultrasound enhanced skin-lightening effect of vitamin C and niacinamide. *Skin Res Tech.* 2006;12(2):105-13. doi: <https://doi.org/10.1111/j.0909-752X.2006.00186.x>
96. Huang WY, Lee PC, Huang LK, Lu LP, Liao WC. Stability studies of ascorbic acid 2-glucoside in cosmetic lotion using surface response methodology. *Bioorganic Med Chem Lett.* 2013;23(6):1583-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.01.111>

97. Palma S, Manzo R, Nostro PL, Allemandi D. Nanostructures from alkyl vitamin C derivatives (ASCn): properties and potential platform for drug delivery. *Int J Pharm.* 2007;345(1-2):26-34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.09.014>
98. Palma S, Manzo R, Allemandi D, Fratoni L, Lo Nostro P. Coagels from ascorbic acid derivatives. *Langmuir.* 2002;18(24):9219-24. doi:<https://doi.org/10.1021/la026042d>

Este trabajo debe ser citado como:

Brignone SG, Ravetti S, Palma SD. Efectos biológicos de la Vitamina C y su implicancia en el diseño de formulaciones tópicas. *Rev Esp Cien Farm.* 2020;1(2):169-82.



Revisión

## Estatinas y riesgo de diabetes tipo 2: resumen de las evidencias clínicas y factores que podrían favorecer la incidencia

Statins and incident type 2 diabetes: a summary of clinical evidence and risk factors

Hidalgo-Luque EM, Álvarez de Sotomayor M

Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla

\*Correspondencia: aldesoto@us.es

Recibido: 28.12.20; aceptado: 12.01.21

**Resumen:** Objetivos: El objetivo de este trabajo es resumir las evidencias que muestran el riesgo de desarrollo de diabetes tipo 2 producido por las estatinas, indagando en las diferencias entre los fármacos del grupo y en el mecanismo diabetogénico. Métodos: Se realiza una revisión sistemática de los meta-análisis publicados en los últimos 10 años en inglés o español. Resultados: se muestra el riesgo de aparición de diabetes que, dependiendo del estudio, se encuentra entre el 10 y el 14%. El sexo femenino, la edad de los pacientes, la duración del tratamiento, así como la terapia intensiva con estatinas, son factores asociados a una mayor incidencia de diabetes. Atorvastatina y rosuvastatina a dosis altas son las más diabetogénicas, mientras que fluvastatina, pravastatina y pitavastatina, presentan menor riesgo, y en algunos estudios, efecto protector. Conclusión: a pesar del riesgo de diabetes, el balance beneficio – riesgo del tratamiento con estatinas, es positivo, siendo los pacientes en prevención secundaria o de alto riesgo cardiovascular, los que más beneficios obtienen del tratamiento. Es recomendable el consejo nutricional y de hábitos de vida previo al inicio del tratamiento, para retrasar el inicio de la diabetes así como el empleo de terapia intensiva.

**Abstract:** Objective: The aim of this work is to summarize the evidences showing the risk of incidence of type 2 diabetes in statin treated patients. We focused our attention on the differences among the molecules and the diabetogenic mechanism. Methods: A systematic revision of the meta-analysis published during the last 10 years in English or Spanish was carried out. Results: Depending on the study, the risk of incident diabetes in statin treated patients was 10-14 %. Feminine sex, age of patients, duration of treatment as well as intensive therapy with statins were associated with higher risk. Atorvastatin and rosuvastatin at high doses are the most diabetogenic, whereas fluvastatin, pravastatin and pitavastatin, showed less risk and even protective effect in some studies. Conclusion: In spite of the diabetes risk, the benefit – risk balance of statins is positive. The secondary prevention or high cardiovascular risk patients are those who obtain more benefit from the treatment. It is recommended nutritional and life style advice prior to the treatment in order to delay the diabetes onset and to reduce the use of intensive statin therapy.

**Palabras clave:** estatinas, diabetes tipo 2, riesgo cardiovascular, reacción adversa. **Keywords:** statins, type 2 diabetes, cardiovascular risk, adverse drug reaction.

## 1. Introducción

Las estatinas, son los medicamentos de elección en el tratamiento de la hipercolesterolemia. Están indicadas también en la prevención de la morbimortalidad en pacientes con enfermedad aterosclerótica, con niveles de colesterol elevados o normales, como complemento a la corrección de otros factores de riesgo. Su mecanismo de acción está basado en la inhibición reversible y competitiva de la enzima hepática 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, que cataliza el paso de HMG-CoA a mevalonato, un precursor importante en la síntesis de colesterol [1, 2]. Como consecuencia de dicha inhibición, aumenta la expresión de los receptores hepáticos para lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoproteins*, LDL) y por tanto, el catabolismo de esta lipoproteína.

Poseen una capacidad reductora de la LDL que logra alcanzar el 70% en las estatinas de potencia elevada [3]. Las estatinas también disminuyen la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), dando como resultado una disminución total de los triglicéridos que puede variar entre el 10 y el 40%. Aunque de menor importancia que su efecto sobre LDL, logran un aumento de la concentración de lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoproteins*, HDL), entre un 5-15%, aunque por un mecanismo poco conocido aún [3].

Actualmente en España, se comercializan siete estatinas; lovastatina, atorvastatina, pravastatina, simvastatina, fluvastatina, rosuvastatina y pitavastatina. Todas ellas son de administración oral y la mayoría de naturaleza lipófila, aunque pravastatina y rosuvastatina son hidrófilas [3]. Las diferencias entre las moléculas que constituyen este grupo se basan en dos aspectos: su potencia en la reducción de LDL y su metabolización. En cuanto a la metabolización, lovastatina, simvastatina y atorvastatina son metabolizadas por la isoenzima CYP3A4, responsable de la biotransformación de la mayoría de fármacos. Fluvastatina, es metabolizada a través de la isoenzima CYP2C9. Sin embargo, pravastatina, rosuvastatina y pitavastatina prácticamente no sufren metabolismo a través del citocromo P450 y se excretan de manera casi inalterada [4, 5]. Solo rosuvastatina, de naturaleza hidrófila, se metaboliza en una mínima parte a través del CYP2C9 [6]. La pitavastatina no presenta una vía significativa de metabolización ya

que su afinidad con CYP2C9 es muy baja [7]. En la práctica clínica, estas diferencias en la metabolización son de interés para la selección de la estatina más adecuada en pacientes con medicación concomitante que suponga un riesgo de interacción de relevancia clínica.

Dependiendo de la capacidad reductora de LDL, las estatinas pueden clasificarse en tres grupos, atendiendo a que su potencia sea baja, moderada o alta. En esta clasificación, además de la molécula, se incluyen las dosis empleadas. Dentro de las estatinas de potencia alta (logran una reducción de LDL mayor del 50%), se incluyen rosuvastatina 20-40 mg y atorvastatina 40-80 mg. De intensidad moderada se consideran las dosis de estatinas que consiguen reducción entre el 30 y 50% de LDL. En este grupo encontramos atorvastatina 10-20 mg, rosuvastatina 5-10 mg, lovastatina 40 mg, pitavastatina 2 mg, fluvastatina 80 mg, simvastatina 20-40 mg y pravastatina 40-80 mg. Por último, las de baja intensidad, que tienen con un poder hipolipemiante menor del 30%. Estas son: lovastatina 20 mg, pitavastatina 1 mg, fluvastatina 20 mg, simvastatina 10 mg y pravastatina 10-20 mg [8, 9].

Numerosos estudios experimentales demuestran que las estatinas también tienen funciones antioxidantes, antitrombóticas y antiinflamatorias, entre otras. Estas acciones, denominadas pleiotrópicas, están relacionadas con la menor producción de metabolitos intermediarios en la ruta biosintética del colesterol, que son responsables de la isoprenilación y regulación de la actividad de las proteínas Rho y Rac [10].

Las estatinas son generalmente medicamentos con un buen perfil de seguridad. El efecto adverso más característico y frecuente es la miopatía, definida como "dolor y/o debilidad muscular con o sin incremento de los niveles plasmáticos de creatinina quinasa". El dolor muscular es producido por la rabdomiólisis, a veces potenciado por una interacción con otros medicamentos [11]. Otra de las reacciones adversas más comunes es el aumento de las transaminasas hepáticas [12], los trastornos gastrointestinales y un daño renal producido por mioglobina, o incluso un aumento en suero de la actividad creatinin-fosfoquinasa, estando estas últimas manifestaciones relacionadas con la rabdomiolisis [11].

Además de estas manifestaciones adversas más conocidas, los ensayos clínicos a partir de la primera década de los 2000 y los posteriores meta-análisis, han puesto de manifiesto una mayor incidencia de diabetes tipo 2 de nueva aparición asociada al empleo de estatinas. Sin embargo, a pesar de este hecho, las estatinas continúan siendo de los fármacos más prescritos y se considera que su capacidad para prevenir eventos cardiovasculares y su efecto sobre el LDL, compensan el riesgo que pueda suponer el inicio de diabetes.

### Objetivos

El objetivo principal de este trabajo es resumir y explicar los principales resultados de los meta-análisis cuyo objeto fue la evaluación del riesgo de aparición de diabetes tipo 2 en pacientes que utilizan de manera crónica las estatinas.

Los objetivos secundarios son identificar:

- Si existen diferencias en cuanto al desarrollo de diabetes tipo 2 entre las moléculas.
- Las características de los pacientes en los que se ponen de manifiesto con mayor frecuencia la aparición de diabetes mellitus tipo 2.
- El mecanismo de aparición de diabetes tipo 2 descrito en la literatura.

### Métodos

Se llevó a cabo una revisión sistemática en febrero de 2020. El instrumento para la búsqueda de artículos fue la base de datos PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), utilizando la opción de búsqueda avanzada y seleccionando los términos de búsqueda (MeSH term): "Statin HMG-CoA" and "type 2 diabetes". Se obtuvieron un número de artículos igual a 1221. A continuación, se seleccionaron aquellos que se encontraban en inglés o español, quedando un total de 1117.

Esta búsqueda se acotó escogiendo aquellos cuya fecha de publicación se encontraba dentro de los 10 últimos años, resultando 752 artículos. Finalmente añadimos el término "meta-analysis" (*publication type*) con un total de 23 artículos. Una vez revisados y rechazando aquellos no relacionados con los objetivos, la revisión se basó finalmente en 14 artículos.

### Resultados

#### Ensayos clínicos aleatorizados

A continuación, se detallan los ensayos clínicos aleatorizados llevados a cabo con estatinas que fueron de nuevo analizados de manera conjunta en los meta-análisis incluidos en esta revisión y que mostraron diferencias en la aparición de diabetes asociadas al grupo tratado con estatinas:

- JUPITER (*Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*). Estudio de prevención primaria cuyo objetivo fue valorar el efecto de rosuvastatina 20 mg sobre la aparición de episodios agudos de enfermedad cardiovascular, en pacientes aparentemente sanos, aunque con un valor elevado de proteína C reactiva. Participaron 17.802 sujetos entre los 50-60 años. Aparecieron 270 pacientes con nuevos casos de diabetes en el grupo tratado con rosuvastatina frente a 216 encontrados en el grupo placebo ( $p = 0,01$ ) [13].
- CORONA (*Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure*). Estudio llevado a cabo con la participación de 5.011 pacientes con insuficiencia cardíaca y mayores de 60 años (la edad media fue de 73 años). El grupo en tratamiento recibió rosuvastatina 10 mg diariamente. La variable principal fue una combinación de accidente cerebrovascular no fatal, infarto de miocardio no fatal y muerte cardiovascular, sin que se concluyeran diferencias en las variables ni de manera conjunta ni de forma individualizada, aun así, se obtuvo una disminución de LDL (45%  $p < 0,001$ ). Sin embargo, se observó un aumento de la incidencia de nuevos casos de diabetes, aunque de manera poco frecuente [14].
- PROSPER (*Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk*). Es un ensayo clínico en el que participaron pacientes mayores con enfermedad cardiovascular o con alto riesgo cardiovascular. Se empleó pravastatina 40 mg durante 3 años y encontró una reducción del riesgo de enfermedad coronaria. En este ensayo, desarrollaron diabetes tipo 2 el 6,6% de los pacientes tratados con pravastatina frente al 5,1% de los del grupo placebo [15].

- LIPID (*The Long term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease*). En este estudio también se comparó pravastatina 40 mg con placebo, pero en este caso en una población con diabetes o con glucosa elevada en ayunas (signo de prediabetes). Se obtuvo una reducción de un 24% en enfermedad coronaria con un riesgo relativo (RR) de 0,76; [IC 95%: 0,65–0,88;  $p < 0.001$ ]. La reducción del riesgo coronario fue similar en los pacientes diabéticos y prediabéticos [16].
- WOSCOPS (*West of Scotland Coronary Prevention Study*). Al igual que los anteriores, el estudio es sobre pravastatina 40 mg. En este estudio la población engloba a 6.595 varones sin antecedentes de enfermedad coronaria. Se encontró una reducción en la tasa de muerte por cardiopatía isquémica o infarto. Además, se observó una reducción del riesgo de diabetes en comparación con el placebo hasta un 30% [17].
- GISSI Prevenzione. Este ensayo clínico se realizó para conocer el efecto de pravastatina a dosis bajas (20 mg), sobre la prevención secundaria cardiovascular. El estudio encontró que el número de pacientes que desarrollaron diabetes fue menor en el grupo tratado con pravastatina que en el tratado con placebo [18].
- HPS (*Heart Protection Study*). Este estudio llevado a cabo con simvastatina 40 mg, es el que cuenta con mayor cantidad de pacientes, con un total de 20.536 personas con alto riesgo de enfermedad coronaria y una edad de entre 40 y 80 años. El resultado fue una disminución de mortalidad total de un 13% y una reducción de un 25% en la incidencia de infarto de miocardio. Se encontró como efecto adverso un aumento del riesgo de desarrollo de diabetes en los pacientes con Odds Ratio (OR) de 1,15 [IC 95%: 0,98-1,35] [19].
- J-PREDICT (*Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance*). Es uno de los pocos estudios existentes acerca de la pitavastatina 1-2 mg. Contó con un total de 1.300 pacientes. Como objetivo se buscaba ver si junto con cambios en el estilo de vida, esta estatina era capaz de aminorar la incidencia de diabetes. Entre otros factores los participantes poseían

una glucemia en ayunas  $> 126$  mg/dl. Como resultado se obtuvo una disminución de un 18% en el desarrollo de DMT2 [20].

- ASCOT-LLA (*Ascot Lipid-Lowering-Arm*). Estudia a un total de 10.305 pacientes con una media de 63 años, de los cuales 5.158 se encontraban en tratamiento con atorvastatina 10 mg y al resto se les administró placebo. Presentaban como mínimo tres factores de riesgo cardiovascular, y con una hipertensión estuviera o no controlada. Los resultados, al ser individuos con un alto riesgo, no pueden ser extrapolados a pacientes de un riesgo inferior. La cantidad de colesterol disminuyó (1,3 mmol/L) comparado con el placebo (1,1 mmol/L). Además, se observó como efecto adverso un aumento del riesgo de diabetes [21].

#### Meta-análisis

Los meta-análisis contienen un análisis estadístico global de un conjunto de ensayos clínicos aleatorizados que permiten estimar el efecto de un tratamiento con mayor precisión que un solo estudio. A continuación, se resumen los principales resultados mostrados por los meta-análisis encontrados en esta revisión. El riesgo de aparición de diabetes en estos meta-análisis se estima por el RR o por la OR y el intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Resultados de ambos mayores de 1 implican un mayor riesgo. La tabla 1 resume los resultados de estos trabajos.

- En 2009, Rajpathak y colaboradores [22], realizaron un meta-análisis cuyo objetivo era valorar la incidencia de diabetes en tratamiento con estatinas. Incluyó los datos de 6 ensayos clínicos (WOSCOPS, HPS, LIPID, ASCOT, JUPITER y CORONA) y contó con 57.593 pacientes. Mostró un muy leve aumento del riesgo de aparición de diabetes por el tratamiento con estatinas (RR 1,06 [IC 95%: 0,93-1,25]). Cuando se excluyó del análisis el estudio WOSCOPS, que era el único en el que la incidencia de diabetes era menor en el grupo tratado con estatinas, el riesgo relativo de diabetes aumentaba. (RR 1,13 [IC 95%: 1,03–1,23]). Los autores concluyen que el resultado es incierto y que serían necesaria la realización de ensayos específicos para valorar la incidencia de diabetes. A pesar de esta mayor incidencia de diabetes, los autores

**Tabla 1.** Resumen de los meta-análisis, meta-regresiones y revisiones sistemáticas (ECAs, ensayos clínicos aleatorizados; EOs, estudios observacionales; IC 95%, intervalo de confianza; MA, meta-análisis; MR, meta-regresión; OR, odd ratio; RR, riesgo relativo; RS, revisión sistemática).

Autor, año	Tipo	Pacientes	Estudios	Resultado principal
Rajpathak, 2009 [22]	MA	57.593	6 ECAs	RR: 1,06 (IC 95%, 0,93 – 1,25). Total RR: 1,13 (IC 95%, 1,03 – 1,23) Excluyendo ensayo WOSCOP [17] con pravastatina.
Sattar, 2010 [23]	MA	91.140	13 ECAs	OR: 1,09 (IC 95%, 1,02 – 1,17). Ensayos WOSCOP [17] y GISSI PREV [18] con pravastatina reducen el riesgo. Asociación del riesgo de diabetes con mayor edad de pacientes.
Mills, 2011 [24]	MA	170.225	76 ECAs	Prevención eventos cardiovasculares: RR: 0,90 (IC 95%, 0,86 – 0,94). Diabetes: OR: 1,09 (IC 95%, 1,02 – 1,17)
Preiss, 2011 [25]	MA	32.752	5 ECAs	Terapia intensiva vs terapia moderada. OR, 1,12, (IC 95%, 1,04 – 1,22) Prevención cardiovascular. OR, 0,84, (IC 95%, 0,75 – 0,94)
Goodarzi, 2013 [26]	MR	91.140	13 ECAs	Asociación del sexo femenino con la aparición de diabetes
Zhou, 2013 [27]	MA	3.232		No riesgo de peor control glucémico por causa de las estatinas (diferencia HbA1c 0,04% (IC 95%, -0,08 – 0,16) Diferencia HbA1c (atorvastatina), 0,20% (IC 95%, 0,02 – 0,31). Diferencia HbA1c (simvastatina), -0,26% (IC 95%, -0,48 - -0,04)
Erqou, 2014 [28]	MA	9.696	9 ECAs	Diferencia HbA1c 0,12% (IC 95%, 0,04 – 0,20)
Rius, 2015 [29]	RS			Riesgo mayor en dosis altas y mayor duración del tratamiento Pitavastatina disminuye el riesgo [20]
Cai, 2016 [30]	MA			Aumento de HbA1c 0,10% (terapia intensiva) y del 0,07% con el conjunto de las estatinas
Thakker, 2016 [31]	MA	1.663.039	29 ECAs	Atorvastatina 80 mg OR: 1,12 (IC 95%, 1,05 – 1,21) Rosuvastatina OR: 1,17 (IC 95%, 1,02 – 1,35) Pitavastatina OR: 0,74 (IC 95%, 0,31 – 1,77)
Wang, 2017 [32]	MA	95.102	14 ECAs	Reducción LDL 40-50%. OR diabetes: 1,29 (IC 95%, 1,13 – 1,47) Reducción LDL 30-40%. OR diabetes: 1,13 (IC 95%, 1,01 – 1,26) Reducción LDL <20%. OR diabetes: 1,07 (IC 95%, 0,93 – 1,22)
Cui, 2018 [33]	MA		23 ECAs	Aumento HbA1c 0,11% (IC 95%, 0,01 – 0,21). Pitavastatina reduce HBA1c
Engeda, 2019 [34]	MA		15 EOs 23 ECAs	RR diabetes (ECAs), 1,11 (IC 95%, 1,00 – 1,22). RR diabetes (EOs), 1,55 (IC 95%, 1,39 – 1,74) El riesgo aumenta en pacientes jóvenes y con menor valor de LDL al inicio del tratamiento
Hammad, 2019 [35]	MA	2.752.990	184 EOs 12 ECAs	RR diabetes 1,03 (IC 95%, 0,89 – 1,19). Atorvastatina es la que mayores aumentos de HBA1c produce. Pravastatina reduce el riesgo de diabetes.

constataron que las estatinas redujeron el riesgo cardiovascular [22].

- En 2010, se publicó otro meta-análisis con el mismo objetivo. En esta ocasión se incluyeron 13 ensayos clínicos, lo que supuso una

población total de 91.140 participantes. Los autores mostraron un aumento del 9% del riesgo de aparición de diabetes en los pacientes que recibieron estatinas. La OR fue 1,09; [IC 95%: 1,02–1,17], con cierta heterogeneidad en los estudios. Los dos ensayos con un mayor

- riesgo fueron JUPITER con rosuvastatina 20 mg y PROSPER con pravastatina 40 mg. Por otro lado, entre los ensayos clínicos aleatorizados, tanto WOSCOPS (pravastatina 40 mg) como GISSI PREVENZIONE (pravastatina 20 mg) disminuían el riesgo de diabetes. La meta-regresión mostró la edad de los pacientes como factor asociado a mayor riesgo, sin que otros factores como el índice de masa corporal o el porcentaje de reducción de LDL tuvieran repercusión [23].
- En 2011, Mills y colaboradores [24], realizaron un gran meta-análisis que incluyó todos los ensayos clínicos con estatinas llevados a cabo hasta entonces (76 ensayos y 170.255 pacientes). Su objetivo era identificar la eficacia y la seguridad de las estatinas en pacientes con enfermedades cardiovasculares. Los resultados confirmaron que las estatinas son eficaces frente a enfermedades cardiovasculares con un RR 0,90; [IC 95%: 0,86–0,94]. Sin embargo, también se observó que existían algunos efectos adversos, entre los que destaca el riesgo al desarrollo de diabetes en los pacientes con un OR de 1,09; [IC 95%: 1,02–1,17] [24].
  - Ese mismo año se publicó un tercer meta-análisis de interés. Se trata del llevado a cabo por Preiss y colaboradores [25] y cuyo objetivo era comparar el potencial diabetogénico de las estatinas a dosis intensivas respecto al de las dosis moderadas de estos fármacos. De igual modo comparó la capacidad de ambas estrategias para reducir los eventos cardiovasculares. Este trabajo concluyó que existe un mayor riesgo de aparición de diabetes (OR = 1,12; [IC 95%: 1,04 – 1,22]) en la terapia intensiva versus la terapia a dosis moderada de estatinas. Por el contrario, existió una menor proporción de eventos cardiovasculares en la terapia intensiva (OR = 0,84; [IC 95%: 0,75 – 0,94]).
  - Con el objetivo de identificar si el sexo de los pacientes era un factor determinante en la incidencia de aparición de diabetes de los pacientes en tratamiento con estatinas, Goodarzi y colaboradores realizaron en 2013 una meta-regresión de los datos de 13 ensayos clínicos. Estos investigadores mostraron como existía una asociación significativa entre el porcentaje de mujeres participantes en cada ensayo y el riesgo de diabetes [26].
  - Zhou y colaboradores, publicaron en 2013 un meta-análisis con el objetivo de mostrar si existe un deterioro en el control glucémico causado por la terapia con estatinas [27]. Se incluyeron un total de 3.232 participantes, pero con un seguimiento con un rango muy diferente entre ellos, de entre 4 semanas y 4 años. El resultado global no mostró un riesgo significativo de peor control glucémico por causa de las estatinas. La diferencia ponderada en las medias de HbA1c fue de 0,04%; [IC 95%: -0,08 - -0,16]. Sin embargo, cuando las estatinas se individualizaron, se encontraron resultados con un aumento de la HbA1c con atorvastatina (0,20%; [IC 95%: 0,08-0,31]) y una disminución y por tanto mejora en tratamiento con simvastatina (-0,26%, [IC 95%: -0,48 - -0,04]) [27].
  - Un objetivo similar, conocer si el tratamiento con estatinas dificultaba el control glucémico en pacientes diabéticos, fue el del meta-análisis de Erqou y colaboradores publicado en 2014 [28]. Este trabajo, tan solo incluyó los datos de 9 ensayos clínicos y encontró que la HbA1c media de los participantes en los ensayos fue mayor en aquellos asignados al grupo en tratamiento con estatinas, con un aumento del 0,12% [IC 95%: 0,04-0,20] [28].
  - En 2015, Rius y colaboradores [29], publicaron una revisión y análisis sobre las diferencias de las estatinas respecto a su diabetogenicidad. Como resultado concluyeron que existía un aumento del riesgo de diabetes asociado a una mayor dosis y duración del tratamiento. Sin embargo, la pitavastatina resultó disminuir el riesgo de aparición de esta patología [20].
  - En 2016 se publicaron dos meta-análisis de interés para el objetivo de este trabajo. En el primero de ellos, se estudió de qué manera está relacionada una variación en el control glucémico con el uso de estatinas de alta potencia reductora de LDL. Este trabajo mostró la HbA1c aumentaba de media 0,10% en el grupo de terapia con estatinas para una reducción intensiva de LDL; mientras que, en el conjunto de ensayos clínicos revisados con cualquier estatinas, el aumento era 0,07% y significativamente menor que en las de alta potencia [30].

- El segundo meta-análisis de interés encontrado en el 2016, incluyó 29 ensayos clínicos y 1.663.039 pacientes, e intentaban buscar datos que confirmaran el riesgo de producción de diabetes por estatinas además de identificar las diferencias entre los fármacos del grupo. Los resultados asocian un mayor peligro de desarrollo de diabetes a la utilización de atorvastatina 80 mg (OR 1,12; [IC 95%: 1,05–1,21]), seguida en segundo lugar de la rosuvastatina (OR: 1,17; [IC 95%: 1,02–1,35]), siendo ambas consideradas de alta potencia. Por el otro extremo, concluyen que pitavastatina, incluso consigue un menor riesgo de aparición de diabetes (OR: 0,74; [IC 95%: 0,31–1,77]) [31].
- En 2017, Wang y colaboradores procuraron identificar si la disminución del LDL-colesterol podría ser un buen indicador del riesgo de aparición de diabetes [32]. Realizaron un meta-análisis que englobó 14 ensayos clínicos. Fueron estudiados 95.102 pacientes no diabéticos, distribuyéndose según el descenso obtenido de LDL. En el grupo de mayor cantidad de pacientes, la reducción se encontró entre un 10-20%. El número de pacientes fue disminuyendo conforme la reducción de colesterol era mayor. 10-20% > 20-30% > 30-40% > 40-50%. Hubo ensayos clínicos donde las estatinas no lograron la reducción LDL objetivo, (menor de 100 mg/dL, o reducción de LDL como mínimo del 30%), quedando finalmente 8 ensayos para el meta-análisis con un total de 60.287 pacientes, de los cuales 4.559 desarrollaron diabetes, con un riesgo de incidencia de diabetes del 11% (OR = 1,11; [IC 95%: 1,03–1,20]). Al separar en subgrupos, se comprobó que con una estatina de intensidad moderada (donde la reducción del colesterol se encuentra en 30-40%), los nuevos casos de diabetes aumentaban en un 13% (OR = 1,13; [IC 95%: 1,01–1,26]) y se situaba en un 29% (OR= 1,29; [IC 95%: 1,13–1,47]) si la reducción era de LDL de un 40-50%. Sin embargo, con aquellas estatinas donde la disminución de LDL menor del 20%, el peligro de diabetes no era significativo. (OR = 1,07; [IC 95%: 0,93–1,22]). Concluyen los autores, que a partir de reducciones de LDL del 30%, sería conveniente valorar la glucemia en los pacientes para detectar la aparición de diabetes [32].
- Por otro lado, Cui y colaboradores en 2018, realizan un meta-análisis, con un total de 23 ensayos clínicos de una duración no inferior a 12 semanas [33]. A diferencia del realizado por Wang et al. [32], se centraron en ensayos que incluyeron pacientes diabéticos en tratamiento con estatinas, ya que su objetivo era conocer si el tratamiento con estatinas dificultaba el control glucémico. Para dar una conclusión se apoyaron en los valores obtenidos de HbA1c y glucosa plasmática en ayunas (GPA). Las diferencias estándar de la media (DME) de la HbA1c aumentaron en comparación con el placebo. (DME: 0,11; [IC95%: 0,01-0,21]). Sin embargo, en los ensayos con pitavastatina, a diferencia del resto, se obtuvo una disminución significativa de Hb1Ac. Por otro lado, el aumento de la glucosa en ayunas fue lo suficientemente heterogéneo como para no poder afirmar que sea un indicador de que las estatinas influyan en el control glucémico. (DME: 0,04; [IC 95%: -0,07-0,16]). A excepción de pitavastatina, que parece disminuirla significativamente en relación al placebo. (DME: -0,55; [IC 95%: -1,08 - -0.02]) [33].
- Ya en 2019, se lleva a cabo otro meta-análisis que incorporó 15 estudios observacionales y 23 ensayos clínicos que no incluyeran pacientes en prevención secundaria. Entre los criterios de inclusión de los ensayos se encontraban: un seguimiento mínimo de un año, pacientes con una edad mayor a 30 años y con un mínimo del 50% de ellos sin enfermedades cardiovasculares. En los estudios observacionales, los pacientes estudiados tenían una edad inferior, 57.4 años vs 63.6 años de los ensayos clínicos aleatorizados. Este meta-análisis concluye que existe un aumento de la incidencia de diabetes tanto en los ensayos clínicos (RR = 1,11 [IC 95%: 1,00–1,22]), como en los estudios observacionales (RR = 1,55 [IC 95%: 1,39–1,74]), teniendo estos últimos un porcentaje de riesgo mayor. Este riesgo aumentaba cuando la población era más joven y cuando la cantidad de LDL basal era menor [34].
- Por último, también en 2019, Hammad y colaboradores, llevan a cabo un meta-análisis que incluye 12 ensayos clínicos aleatorizados y 184 estudios observacionales con un gran

tamaño de muestra (2.752.990 pacientes) [35]. En los resultados de los ensayos clínicos se documentó un aumento del riesgo de diabetes (RR: 1,03; [IC 95%: 0,89-1,19]), aunque hubo controversias en la pravastatina, que al contrario que el resto, disminuía el riesgo de diabetes. Sin embargo, este meta-análisis no incluyó ningún estudio con pitavastatina, la otra molécula cuyos resultados había incluso mostrado cierto efecto protector frente al desarrollo de diabetes y un mejor control glucémico en los individuos ya diabéticos. En uno de los estudios observacionales se concluyó que las estatinas de mayor intensidad producían mayores casos de diabetes. Finalmente, el meta-análisis afirma que las variaciones de aumento de la HbA1c son relativamente bajas, destacando a la atorvastatina con un crecimiento mayor [35].

## Discusión

### *Mecanismos de aparición de diabetes*

Como muestran los datos aportados, existe un mayor riesgo de aparición de diabetes tipo 2 en los pacientes que son tratados con estatinas (con diferencias entre los distintos fármacos del grupo). Sin embargo, el mecanismo por el cual consiguen este efecto no está completamente definido. En 2015, un meta-análisis de 43 estudios genéticos con un total de 223.463 pacientes, mostró que al disminuir la actividad de la enzima HMG-CoA reductasa (objetivo farmacológico de las estatinas), el riesgo a desarrollar diabetes aumentaba. (OR 1,12: [95% IC: 1,06–1,18]) [36]. Este resultado es importante debido a que la reducción de la HMG-CoA reductasa es el principal efecto buscado con las estatinas. Por tanto, el riesgo de diabetes es un efecto adverso que no podría ser aminorado si se mantiene la efectividad del fármaco.

Existen datos que concluyen que las estatinas podrían contribuir a empeorar la resistencia a la insulina [37]. Atorvastatina fue capaz de impedir la diferenciación de fibroblastos 3T3-L1 a adipocitos y redujo la expresión del gen SLC2A4 que codifica el transportador de glucosa GLUT4 [38]. Como consecuencia de la menor expresión de GLUT4 en tejido muscular y adiposo, se produce una resistencia a la acción de la insulina [39].

Pero además de esta menor expresión de GLUT4, hay datos que muestran que las estatinas podrían tener otros efectos como el bloqueo de los canales de calcio en las células beta. Al disminuir la HMG-CoA reductasa, la cantidad de mevalonato también disminuye, y como consecuencia, la de isoprenoides. Esto hace que se bloqueen los canales de calcio en las células beta y por lo tanto se produzca una menor secreción de insulina. De la misma forma, al disminuir la cantidad de este metabolito, la cantidad de glucosa por parte de los adipocitos, también estará disminuida [40]. Tampoco se puede descartar que un retraso en la producción de ATP en las células beta del páncreas causado por las estatinas, pueda reducir la producción de insulina [41].

### *Factores que favorecen la aparición de diabetes*

Una de los aspectos más interesantes del estudio de esta posible reacción adversa de las estatinas, es el conocimiento de los factores que favorecen su aparición. Estos factores pueden estar relacionados con el paciente (edad, sexo, índice de masa corporal o IMC...) o con el medicamento (dosis, molécula, pauta posológica...). A lo largo de la revisión ya se han mencionado algunos de los factores identificados en los meta-análisis, pero a continuación se resumirán los aspectos confirmados hasta el momento y los que todavía son objeto de debate.

Entre los factores propios del paciente que pueden favorecer la aparición de diabetes consecuencia del tratamiento con estatinas, destaca en primer lugar la edad de los pacientes. Según el meta-análisis realizado por Sattar y colaboradores [23], en personas mayores de 60 años, la probabilidad de tener una enfermedad cardiovascular es mayor y por tanto, el riesgo de diabetes asociado a estatinas se ve incrementado exponencialmente. Otro meta-análisis destaca que el riesgo aumentó cuando el IMC era elevado (personas con sobrepeso u obesidad), en prediabéticos, enfermedad renal crónica y población con alto riesgo cardiovascular, ya que, dentro de la población de prevención secundaria, donde están incluidos algunos supervivientes de enfermedades cardiovasculares, el riesgo de estos aumentaba en 5 o 6 veces en comparación con personas sanas de la misma edad [35]. Sin embargo, otros dos trabajos [23, 27], concluyen

que tanto el IMC como la cantidad de LDL basal no influyen de manera significativa en la aparición de diabetes. Por el contrario, la asociación entre el sexo femenino y la aparición de diabetes sí queda demostrada en la meta-regresión publicada en 2013 por Goodarzi y colaboradores [26].

Si bien las características del paciente tienen una repercusión en el diagnóstico de diabetes, parece bastante claro que el efecto no es igual de probable para todas las estatinas. Dos trabajos han comparado el riesgo (calculado como "hazard ratio", HR) para diferentes moléculas del grupo.

Un trabajo observacional publicado en 2013 [42], atribuye a las estatinas hidrófilas, pravastatina, fluvastatina y rosuvastatina, menor riesgo de producción de diabetes. Por el contrario, los pacientes tratados con simvastatina y atorvastatina, más lipófilas, presentaban un mayor riesgo de aparición de diabetes. Si bien otros trabajos confirman la menor diabetogenicidad de pravastatina y fluvastatina [29], rosuvastatina se muestra como una de las estatinas de mayor potencial diabetogénico en diferentes análisis [29, 31]. Pitavastatina, la estatina de más reciente introducción, no presenta una asociación con la aparición de diabetes, e incluso, algunos estudios le atribuyen un efecto protector [20].

Otro factor que influye en el desarrollo de diabetes, es la dosis de estatina empleada. El efecto parece ser dosis-dependiente, arrojando

los siguientes valores de riesgo expresado como HR y tomando como referencia para el valor 1 el riesgo de las dosis bajas: HR dosis altas, 1,30 (IC 95%: 1,20 – 1,40) y HR dosis moderadas, 1,22 (IC 95%: 1,19 – 1,26) [29].

Un concepto más útil, y que engloba la dosis y la molécula, es el de estatinas de alta, media y baja potencia y que se relaciona con la capacidad para reducir el LDL. También se ha calculado el riesgo diabetogénico en estos grupos tomando como referencia pravastatina. La tabla 2 muestra los resultados calculados por Rius y colaboradores [29] y que ponen de manifiesto como la terapia intensiva (con atorvastatina o rosuvastatina a dosis altas), si bien es más efectiva en la reducción de LDL, también presenta una mayor probabilidad de generar diabetes en los pacientes que reciben el tratamiento.

*Importancia clínica*

Muchos de los pacientes que presentan un alto riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, presentan otros factores de riesgo cardiovascular, entre los que destacan las altas concentraciones de LDL y colesterol total. Por tanto, es frecuente que los pacientes que más ventajas pueden obtener del tratamiento con estatinas, sean también los que mayor riesgo de desarrollo de esta reacción adversa presentan.

En 2014, un conjunto de autores, desarrollaron una guía clínica para el abordaje de estos pacientes [43]. Estos autores, señalan que, sobre todo, el peso de la reducción del riesgo cardiovascular

**Tabla 2.** Clasificación de las estatinas según su potencia y potencial diabetogénico calculado [29] (HR, Hazard Ratio)..

Potencia	Reducción LDL	Estatina, dosis	HR diabetes
<b>Baja</b>	< 30%	Lovastatina 20 mg Pitavastatina 1 mg Fluvastatina 20-40 mg Simvastatina 10 mg Pravastatina 10-20 mg	0,97 (IC 95%: 0,87 – 1,09)
<b>Moderada</b>	30 – 50 %	Atorvastatina 10-20 mg Rosuvastatina 5-10 mg Lovastatina 40 mg Pitavastatina 2 mg Fluvastatina 40-80 mg Simvastatina 20-40 mg Pravastatina 40-80 mg	1,11 (IC 95%: 1,04 – 1,18)
<b>Alta</b>	> 50%	Atorvastatina 40-80 mg Rosuvastatina 20-40 mg	1,22 (IC 95%: 1,15 – 1,29)

y la reducción de la mortalidad en prevención secundaria, logrados por las estatinas, superan como beneficios al riesgo de desarrollar diabetes. Por lo que, el balance beneficio-riesgo se considera positivo, sobre todo en individuos con alto riesgo cardiovascular. Para reducir el riesgo de aparición de diabetes, sugieren que se debería valorar al paciente antes de iniciar la terapia con estatinas (para lo que sugieren emplear el test de FINDRISK [44]), mostrar al paciente cuales son los riesgos e iniciar una acción educativa con el objetivo de reforzar su capacidad de reducir dicho riesgo mediante cambios en sus hábitos de vida. Asimismo, los autores sugieren que los pacientes en tratamiento con estatinas y con un alto riesgo de diabetes, deben monitorizar con frecuencia sus valores de HbA1c y tener un apoyo intensivo para modificar sus hábitos de vida. Los pacientes que desarrollen diabetes, deben mantener el tratamiento con estatinas [43].

## Conclusiones

Los diferentes estudios revisados muestran que en general, existe un riesgo de desarrollo de diabetes tipo 2, que dependiendo de diferentes factores los estudios sitúan como máximo entre el 10 y 14%. En estas mismas condiciones, las estatinas presentan un balance beneficio – riesgo positivo por conseguir una importante reducción de la mortalidad por causa cardiovascular.

La terapia intensiva con atorvatatina y rosuvastatina es la que en más estudios presenta un mayor riesgo. Pravastatina, pitavastatina y fluvastatina presentan menor riesgo de diabetes. Además, el sexo femenino y una mayor edad de los pacientes, son factores que pueden favorecer la acción diabetogénica.

Se propone evaluar el riesgo de diabetes de los pacientes antes la prescripción de estatinas y reforzar el cambio de hábitos dietéticos y de vida para prevenir la aparición de diabetes y mejorar la efectividad de las estatinas, sin tener que emplear las dosis máximas.

## Referencias bibliográficas

1. Mazón P. Del concepto de estatinas de alta potencia a los efectos extralipídicos de las Estatinas. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2015;15(A):22-7. doi: 10.1016/S1131-3587(15)70121-4
2. Farrall D. Managing Diabetic Dyslipidemia: Aggressive Approach. *J Am Osteopath Assoc.* 2009;109(1):S2-S7.
3. Pintó X, Formiga F. Hipercolesterolemia. Las estatinas, el riesgo de diabetes y el tratamiento de la en la población anciana. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2012;47(6):243. doi: 10.1016/j.regg.2012.05.005
4. Hatanaka T. Clinical pharmacokinetics of pravastatin: mechanisms of pharmacokinetic events. *Clin Pharmacokinet.* 2000;39(6):397-412. doi: 10.2165/00003088-200039060-00002
5. Saito Y. Pitavastatin: an overview. *Atheroscler Suppl.* 2011;12(3):271-6. doi: 10.1016/S1567-5688(11)70886-8
6. Olsson AG, McTaggart F, Raza A. Rosuvastatin: a highly effective new HMG-CoA reductase inhibitor. *Cardiovasc Drug Rev.* 2002;20(4):303-28. doi: 10.1111/j.1527-3466.2002.tb00099.x.
7. Wensel TM, Waldrop BA, Wensel B. Pitavastatin: a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Ann Pharmacother.* 2010;44(3):507-14. doi: 10.1345/aph.1M624.
8. Lekuona I. ¿Cómo seleccionar la estatina? ¿Son todas iguales? Tratamiento individualizado de pacientes de alto riesgo en las guías europeas y norteamericana. *SEC Monogr.* 2014;2(1):9-18.
9. Fernández D. Factores de elección de estatinas para los algoritmos de prescripción. *Rev O.F.I.L.* 2014;24(2):115-30.
10. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic effects of statins on cardiovascular system. *Circ Res.* 2017;120(1):229-43. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308537
11. Fleitas, A. Current trends of the use of statins for dyslipidemias and other extra lipid effects. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc.* 2017;18(2):178-91.

12. Suazo J, Rigotti A. Riesgo de diabetes mellitus tipo 2 asociado al uso de estatinas: evidencias y posibles mecanismos. *Rev Méd Chile*. 2014;142(2):222-8. doi: 10.4067/S0034-98872014000200011
13. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2195-207. doi: 10.1056/NEJMoa0807646
14. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2248-61. doi: 10.1056/NEJMoa0706201.
15. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2002;360:1623-30. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11600-X
16. Keech A, Colquhoun D, Best J, Kirby A, Simes RJ, Hunt D, Hague W, Beller E, Arulchelvam M, Baker J, Tonkin A; LIPID Study Group. Secondary prevention of cardiovascular events with long-term pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose—results from the LIPID trial. *Diabetes Care*. 2003;26:2713-21. DOI: 10.2337/diacare.26.10.2713
17. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I, Isles C, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ, Shepherd J, Gaw A. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2001;103:357-62. doi: 10.1161/01.cir.103.3.357
18. GISSI Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico). Results of the low-dose (20 mg) pravastatin GISSI Prevenzione trial in 4271 patients with recent myocardial infarction: do stopped trials contribute to overall knowledge? *Ital Heart J*. 2000;1:810-20.
19. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9374):2005-16. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13636-7.
20. Yamazaki T, Kishimoto J, Ito C, Noda M, Odawara M, Terauchi Y, Shiba T, Kitazato H, Iwamoto Y, Akanuma Y, Kadowaki T. Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance (the J-PREDICT study): rationale, study design, and clinical characteristics of 1269 patients. *Diabetol Int*. 2011;2:134-40. doi: 10.1007/s13340-011-0032-0
21. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149-58. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12948-0.
22. Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, Barzilai N, Alderman M, Ridker PM. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2009;32:1924-9. doi: 10.2337/dc09-0738
23. Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375:735-42. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61965-6.
24. Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, Eyawo O, Guyatt G, Berwanger O, Briel M. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170 255 patients from 76 randomized trials. *QJ Med*. 2011;104:109-24. doi: 10.1093/qjmed/hcq165
25. Preiss D, Seshasai SRK, Welsh P et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(24):2556-64. doi: 10.1001/jama.2011.860.
26. Goodarzi M, Li X, Krauss R, Rotter J, Chen Y. Relationship of sex to diabetes risk in statin trials. *Diabetes Care*. 2013;36:100-1. doi: 10.2337/dc13-0490
27. Zhou Y, Yuan Y, Cai RR, Huang Y, Xia WQ, Yang Y, Wang P, Wei Q, Wang SH. Statin therapy on

- glycaemic control in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14:1575-84. doi: 10.1517/14656566.2013.810210
28. Erqou S, Lee CC, Adler AI. Statins and glycaemic control in individuals with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2014;57:2444-52. doi 10.1007/s00125-014-3374-x
  29. Rius J, Millán J, Pedro-Botet J, Pintó X. La diabetogenicidad de las estatinas. ¿Son todas iguales? Estado de la cuestión. *Clin Invest Arterioscl.* 2015;27(3):148-58. doi: 10.1016/j.arteri.2015.02.001
  30. Cai R, Yuan Y, Sun J, Xia W, Huang R, Tian S, Dong X, Shen Y, Wang S. Statins worsen glycaemic control of T2DM in target LDL-c level and LDL-c reduction dependent manners: a meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;14:1839-49. doi: 10.1080/14656566.2016.1220539
  31. Thakker D, Nair S, Pagada A, Jamdade V, Malik A. Statin use and the risk of developing diabetes: a network meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016;25(10):1131-49. doi: 10.1002/pds.4020
  32. Wang S, Cai R, Yuan Y, Varghese Z, Moorhead J, Ruan XJ. Association between reductions in low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy and the risk of new-onset diabetes: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7:39982. doi: 10.1038/srep39982.
  33. Cui J, Zhou R, Han S, Wang T, Wang L, Xie X. Statin therapy on glycaemic control in type 2 diabetic patients: A network meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2018;43(4):556-70.
  34. Engeda J, Stackhouse A, White M, Lund JL, Keyserling TC, Avery CL. Evidence of heterogeneity in statin-associated type 2 diabetes mellitus risk: A meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;151:96-105. doi: 10.1016/j.diabres.2019.04.005.
  35. Hammad MA, Abdo MS, Mashaly AM, Sulaiman SA, Alghamdi S, Mangi AA, Noor DA. The statins effects on HbA1c control among diabetic patients: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and clinical trials. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(4):2557-64. doi: 10.1016/j.dsx.2019.07.005
  36. Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB et al. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and body-weight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet.* 2015;385(9965):351-61. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61183-1.
  37. Suazo J, Rigotti A. Riesgo de diabetes mellitus tipo 2 asociado al uso de estatinas: evidencias y posibles mecanismos. *Rev Méd Chile.* 2014;142(2):222-8. doi: 10.4067/S0034-98872014000200011
  38. Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I, Matsuoka H, Ishibashi S, Yada T. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control. *Diabetologia.* 2006;49(8):1881-92. doi: 10.1007/s00125-006-0269-5.
  39. Sun B, Zhong Z, Wang F et al. Atorvastatin impaired glucose metabolism in C2C12 cells partly via inhibiting cholesterol-dependent glucose transporter 4 translocation. *Biochem Pharmacol.* 2018;150:108-19. doi: 10.1016/j.bcp.2018.01.021.
  40. Sasaki J, Iwashita M, Kono S. Statins: beneficial or adverse for glucose metabolism. *J Atheroscler Thromb.* 2006;13:123-9. doi: 10.5551/jat.13.123.
  41. Han KH. Functional Implications of HMG-CoA Reductase Inhibition on Glucose Metabolism. *Korean Circ J.* 2018;48(11):951-63. doi: 10.4070/kcj.2018.0307
  42. Danaei G, García L, Cantero O, Hernán M. Statins and Risk of Diabetes: An analysis of electronic medical records to evaluate possible bias due to differential survival. *Diabetes Care.* 2013;36(5):1236-40. doi: 10.2337/dc12-1756.
  43. Sattar NA, Ginsberg H, Ray K et al. The use of statins in people at risk of developing diabetes mellitus: Evidence and guidance for clinical practice. *Atherosclerosis Supp.* 2014;15:1-15. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.001.
  44. Schwarz PEH, Li J, Lindstrom J, Tuomilehto J. Tools for predicting the risk of type 2 diabetes in daily practice. *Horm Metab Res.* 2009;41(2):86-97. doi: 10.1055/s-0028-1087203.

Este trabajo debe ser citado como:

Hidalgo-Luque EM, Álvarez de Sotomayor M. Estatinas y riesgo de diabetes tipo 2: resumen de las evidencias clínicas y factores que podrían favorecer la incidencia. *Rev Esp Cien Farm.* 2020;1(2):183-95.



Revisión

## Nuevos horizontes para la enfermedad celiaca: terapias no dietéticas

### New horizons for celiac disease: non-dietary therapies

Segura V, Ruiz-Carnicer A, Sousa C, Moreno ML\*

Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla. Sevilla. España.  
Correspondencia: lmoreno@us.es

Recibido: 23.12.20; aceptado: 13.01.21

**Resumen:** En la actualidad, el único tratamiento existente para la enfermedad celiaca (EC) es la dieta sin gluten (DSG) estricta y de por vida que conlleva numerosas limitaciones en el paciente celiaco. Todo ello deriva en transgresiones dietéticas frecuentes lo que implica daño intestinal y posibles complicaciones importantes a largo plazo. Resulta por tanto incuestionable la necesidad de alternativas a la DSG para evitar el daño inducido por posibles contaminaciones cruzadas involuntarias o transgresiones dietéticas voluntarias. En los últimos años, se han desarrollado y estudiado diferentes terapias y tratamientos para la EC basados en la degradación de gluten en la luz intestinal, la regulación de la respuesta inmune, la modulación de la permeabilidad intestinal y en la inducción de la tolerancia inmunológica. En esta revisión se evalúan las líneas terapéuticas en investigación para la EC con especial énfasis en los que están siendo estudiados en ensayos clínicos de fase I y II, algunos de ellos con resultados prometedores.

**Abstract:** To date, the only treatment for celiac disease (CD) consists of following a strict gluten-free diet (GFD), which involves numerous limitations in celiac patients. For this reason, dietary transgressions are frequent, implying intestinal damage and possible long-term important complications. There is unquestionable need for GFD alternatives to avoid the damage induced by involuntary contamination or voluntary dietary transgressions. In recent years, different therapies and treatments for CD have been developed and studied based on the degradation of gluten in the intestinal lumen, the regulation of the immune response, the modulation of intestinal permeability and the induction of immunological tolerance. In this review, therapeutic lines for CD are evaluated with special emphasis on those with phase I and II clinical trials, some of them with promising results.

**Palabras clave:** Enfermedad celiaca, dieta sin gluten, gluten, gliadina, péptidos inmunogénicos de gluten, terapias no dietéticas. **Keywords:** Celiac disease, gluten-free diet, gluten, gliadin, gluten immunogenic peptides, non-dietary therapies.

---

### 1. Introducción

La enfermedad celiaca (EC) es un trastorno crónico sistémico, inmunomediado, provocado por la ingesta de gluten y que afecta a individuos genéticamente susceptibles [1, 2].

El gluten es el principal complejo estructural de las proteínas del trigo, la cebada, el centeno y la avena, y es el responsable de sus propiedades viscoelásticas, contribuyendo a la calidad panadera de estos cereales [3, 4].

La digestión gastrointestinal permite que el gluten ingerido sea degradado parcialmente a péptidos. Las gliadinas, que son la fracción del gluten que contienen la mayor parte de los componentes inmunogénicos para los celíacos, son ricas en glutamina y prolina y esto impide que sean digeridas totalmente por las enzimas gástricas y pancreáticas hasta aminoácidos, persistiendo de esta forma en el intestino [5]. El modelo más aceptado para explicar la inmunopatogenia de la EC establece que el gluten tiene un efecto dual mediado por la inmunidad innata debido al efecto tóxico directo del gluten sobre el epitelio intestinal y por la inmunidad adaptativa, a través de la activación de los linfocitos T CD4+ de la lámina propia [6, 7].

La EC se caracteriza por la presencia de manifestaciones intestinales y extraintestinales, elevación de anticuerpos específicos como la anti-gliadina y la anti-transglutaminasa (anti-TTG) y por la presencia de haplotipos HLA-DQ2/DQ8 [8-11]. La EC tiene una prevalencia mundial del 1%, aunque se ha producido un aumento notable en los últimos 50 años así como un aumento en la tasa de diagnóstico en los últimos 10 años [5, 12-14].

En la actualidad, el único tratamiento existente para la EC es una dieta sin gluten (DSG) estricta y de por vida. La restricción dietética es una terapia segura y eficaz cuando el paciente la mantiene; sin embargo, no es ideal ni muy efectiva en la práctica. Se ha demostrado que al menos un tercio de los pacientes con EC están expuestos al gluten a pesar de sus mejores esfuerzos por eliminarlo de la dieta [15-20].

Entre las principales causas de la falta de adherencia a la DSG se encuentra la naturaleza ubicua del gluten, la contaminación cruzada de los alimentos y el efecto psicológico y socialmente desafiante debido a su naturaleza restrictiva [21]. A todo esto, se suma que la legislación actual sobre el etiquetado de los productos sin gluten tanto en Estados Unidos como en la Unión Europea (UE) están basados en la limitación de 20 partes por millón (ppm) de gluten [22, 23]; sin embargo, el umbral para desencadenar sintomatología tiene variabilidad

interindividual [24]. Por otro lado, los alimentos sin gluten son caros y la distribución es compleja y no adecuada en muchos países, disminuyendo así significativamente la adherencia a la dieta y afectando por tanto a la calidad de vida de estos pacientes [25].

En base a todas las razones anteriormente expuestas se ha generado una demanda creciente de tratamientos alternativos no dietéticos para la EC. Actualmente existen nuevas terapias no dietéticas potenciales que persiguen esencialmente cuatro estrategias generales: 1) la eliminación de los péptidos tóxicos del gluten antes de que lleguen al intestino, 2) la inhibición o reducción de los efectos inmunoestimuladores de los péptidos tóxicos del gluten, 3) la inhibición de la entrada de gluten a la barrera intestinal y, 4) la inducción de tolerancia inmunológica. Algunas de estas terapias están siendo evaluadas mediante ensayos clínicos y se postulan como tratamientos prometedores para la patogenia de la EC [26-30].

## 2. Métodos

La búsqueda se realizó en las bases de datos PubMed, MEDLINE y SCOPUS. Las palabras clave utilizadas fueron: "enfermedad celíaca", "terapias no dietéticas para la enfermedad celíaca", "glutenasas", "dieta sin gluten" y "gluten". Los criterios de selección o filtros utilizados fueron: review, free full text, 10 years, clinical trial.

## 3. Resultados y discusión

En los últimos años se han realizado grandes esfuerzos en la investigación de nuevas terapias no dietéticas para el tratamiento de la EC. La Tabla 1 recoge los nuevos tratamientos que se encuentran actualmente en estudio y han sido agrupados en función de la estrategia y el objetivo que persiguen. Algunas de estas terapias, especialmente las encaminadas a la reducción de los efectos inmunoestimuladores, han sido descritas para otras patologías relacionadas y por su eficacia se ha extendido su indicación a la EC. Otras se encuentran en la actualidad en fase preclínica y/o han sido prometedores en las fases I y II de los ensayos clínicos.

**Tabla 1.** Estrategias terapéuticas no dietéticas para la EC agrupadas en función del objetivo patogénico hacia el que van dirigidas. TNF, factor de necrosis tumoral; IgA, inmunoglobulina A; Il-15, interleuquina 15; NK, Natural Killer; PEP, protil-endopeptidasa; HEMA-co-ss (poly-hydroxyethylmethacrylate-co-styrene sulfonate).

Estrategia	Objetivo	Terapia	Cita	
Eliminación de los péptidos tóxicos del gluten antes de que lleguen al intestino	Modificación de los péptidos tóxicos	Harinas de trigo modificadas genéticamente	31-33	
	Enmascaramiento de la capacidad antigénica del gluten	Pretratamiento con bacterias probióticas del género <i>Lactobacillus</i> (VSL#3)	34	
		Pretratamiento con transglutaminasa microbiana y N-metil-lisina	35	
	Fijación del gluten con polímeros	Resinas poliméricas HEMA-co-ss	36-37	
	Degradación enzimática del gluten	Prolil endopeptidasas	<i>Flavobacterium meningosepticum</i> (FM-PEP)	38-40
			<i>Myxococcus xanthus</i> (MX-PEP)	40
			<i>Sphingomonas capsulata</i> (SC-PEP)	41-42
			<i>Aspergillus niger</i> (AN-PEP)	43
		Cóctel de enzimas hidrolíticas	SC-PEP y EPB-2 (ALV003)	44
			FM-PEP y EPB-2	45
		Subtilisina derivada de <i>Rothia mucilaginosa</i> (Sub-A)	46	
		Cisteína-endopeptidasa derivada de <i>Hordeum vulgare</i> (EP-B2)	47	
	Elastasa derivada de <i>Homo sapiens</i> (CEL-3B)	48		
Inhibición o reducción de los efectos inmunostimuladores de los péptidos tóxicos del gluten	Regulación de la respuesta inmune	Inhibición la transglutaminasa (ZED 1227)	30	
		Bloqueante de la unión HLA DQ con las células T	49	
		Bloqueante de la activación de los linfocitos NK: Antagonistas receptor NKG2D	50	
		Bloqueante del reclutamiento de linfocitos	anti- $\alpha 4$ integrin (Natalizumab)	51
			anti-integrin $\alpha 4\beta 7$ (Vedolizumab)	
			Inhibidores de la unión CD40-CD40L	
	Inhibidores de la unión CXCL10- CXCR3			
	Anti-citocinas	anti-IL-15 (AMG714)	30, 52	
		anti-TNF- $\alpha$ (Infliximab y adalimumab)		
		anti-TNF- $\gamma$ (Fontolizumab)		
Inhibición de la cascada proinflamatoria	Antiinflamatorios (corticoides genéricos, budesonida, mesalazina)	53		
Inhibición de la entrada de gluten a la barrera intestinal	Bloqueo de la permeabilidad intercelular	Acetato de larazótido (AT-1001)	54-55	
Inducción de tolerancia inmunológica	Inmunomodulación y tolerancia al gluten	Vacuna Nexvax2	56-57	
		Anticuerpos IgA aviares	58	
		Infección por anquilostomas ( <i>Necator americanus</i> )	59	
		Tolerancia de la mucosa por modificación genética	60	

### 3.1. Eliminación de los péptidos tóxicos del gluten antes de que lleguen al intestino

Las terapias encaminadas a la eliminación de la toxicidad del gluten se basan en alterar las proteínas del gluten de los alimentos antes de su comercialización o bien enmascarar la capacidad antigénica antes de llegar a la mucosa del intestino.

#### 3.1.1. Modificación genética de los cereales que contienen gluten

Una de las claves en el manejo de la EC es la completa eliminación de las proteínas de gluten presentes en los cereales dado que, curiosamente, las variantes de trigo utilizadas actualmente se consideran más inmunogénicas que las variantes ancestrales o salvajes como el *Tritordeum* o el *Triticum* [61, 62]. Los avances en el mejoramiento genético de plantas han permitido la producción de líneas de trigo con un contenido de gluten muy bajo.

Se ha demostrado exitosamente la hibridación de especies de trigo para la selección de variantes con un contenido reducido de epítomos inmunogénicos. Un ejemplo son las cepas de trigo hexaploide generado a partir de la hibridación de especies de trigo diploide y tetraploide de más de miles de años de antigüedad. Algunas cepas de trigo hibridadas carecen por completo o presentan una cantidad limitada de péptidos inmunogénicos de gluten, y además también presentan una menor proporción de gliadinas  $\alpha$ ,  $\gamma$ , y  $\omega$ . Sin embargo, son especies difíciles de cultivar y de desarrollar [63-65].

Por otro lado, entre las estrategias de ingeniería genética utilizadas se encuentran la interferencia de ARN para silenciar la expresión de las proteínas del gluten que contienen epítomos inmunogénicos para la EC [66]. Se ha demostrado que la tecnología CRISPR/Cas9 se puede utilizar para reducir de manera precisa y eficiente la cantidad de  $\alpha$ -gliadinas en el grano de la semilla, proporcionando líneas de pan y trigo duro con inmunorreactividad reducida para el colectivo celiaco [32]. Sin embargo, es probable que los genes eliminados de las gliadinas puedan necesitar ser reemplazados por variantes de gliadinas no inmunogénicas para obtener una adecuada elasticidad.

#### 3.1.2. Enmascaramiento de la capacidad antigénica del gluten

En este grupo de terapias se incluyen tratamientos para eliminar la toxicidad del gluten durante el procesamiento de los alimentos, con el fin de que cuando llegue a la mucosa intestinal tenga disminuida o anulada la capacidad antigénica de los péptidos tóxicos de gluten. La mayoría de estos tratamientos se encuentran en fase preclínica. Podemos citar la utilización de diferentes especies del género *Lactobacillus* que contienen proteasas capaces de hidrolizar péptidos de gluten ricos en glutamina y prolina una vez que se añaden a la masa madre para la fermentación. Por tanto, con este método de panificación se podrían obtener panes seguros para los celíacos [67, 68]. Se ha demostrado que el preparado probiótico VSL#3 hidroliza las gliadinas *in vitro* y, por tanto, podría reducir el contenido de las gliadinas en una predigestión durante el procesamiento de alimentos [34]. Además, el uso de probióticos constituido por especies de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* como *B. lactis*, *L. casei* o bien *B. infantis*, se ha utilizado en cultivos celulares en modelos de ratón, produciendo una reducción de la inmunogenicidad [69-71].

Otro enfoque terapéutico investigado ha sido el pretratamiento de harinas o masas madre con la transglutaminasa microbiana (m-TG) y la N-metil-lisina que se encuentra en fase preclínica. El tratamiento previo de harina o masa madre con N-metil lisina y m-TG derivado de *Streptomyces mobaraensis* hace que el gluten sea modificado y pierda afinidad por la molécula HLA-DQ2 lo que conlleva a una menor activación de los linfocitos T a nivel intestinal. Además, la eficacia del uso de la m-TG sobre masa para fabricación de pastas fue probada con sueros de pacientes con EC, aunque su uso en la preparación de alimentos sigue siendo un tema en debate [35].

#### 3.1.3. Fijación del gluten con polímeros

La terapia enzimática oral está enfocada a la inactivación de los péptidos de gluten en el tracto gastrointestinal humano. Se han identificado enzimas degradadoras del gluten en bacterias, hongos, plantas e incluso en insectos (Tabla 2). Estas enzimas, también conocidas como glutenasas, son principalmente endopeptidasas,

aunque también se han descrito interesantes exopeptidasas [86]. Las endopeptidasas se subdividen a su vez dependiendo de su mecanismo catalítico. Las prolil-endopeptidasas (PEP) son especialmente eficaces en la hidrólisis de enlaces peptídicos en el lado carboxilo de los residuos internos de la prolina hasta formar oligopéptidos del gluten [40]. Las PEP suelen hidrolizar péptidos menores de 30 residuos [87] y, a pesar de que se han caracterizado PEP de membrana, en general la mayoría son citosólicas [88].

Entre las enzimas capaces de degradar el gluten podemos destacar las PEP producidas por *Flavobacterium meningosepticum* [39, 40], *Sphingomonas capsulata* [41, 42] y *Myxococcus xanthus* [40]. Todas han demostrado su potencial siendo capaces de degradar con éxito las secuencias inmunogénicas del gluten. Sin embargo, uno de los principales problemas derivados de los ensayos en ratones es que algunas enzimas son sensibles a la acidez y por ello deberían ser protegidas del ambiente gástrico con una cubierta entérica, siendo liberadas al lumen intestinal cuando llegan al duodeno. Asimismo, es necesario comprobar que las PEP activas en condiciones gástricas son resistentes a la pepsina y las que ejercen su

acción proteolítica en condiciones duodenales son estables frente a las proteasas presentes en el intestino.

Se ha demostrado que el empleo de otras glutenasas distintas de las PEP podría aumentar la capacidad detoxificadora. La combinación de una enzima producida por *Aspergillus niger* denominada aspergilopepsina [43] y la dipeptidil-peptidasa IV (DPP-IV) de *Aspergillus oryzae* degradaron con éxito pequeñas cantidades de gluten *in vitro* [79]. Además, se ha demostrado que una mezcla de la cisteína endoproteasa de cebada EP-B2 [47] y la PEP de *Sphingomonas capsulata*, conocido el cocktail enzimático como ALV003 [44], degradó con éxito fragmentos de gluten inmunogénicos en el estómago [44]. La enzima sintética llamada KumaMax mostró resultados *in vitro* similares a los de ALV003 aunque siguen en desarrollo [89]. Estudios recientes han revelado una PEP altamente activa de *Chryseobacterium taeanense* que reduce específicamente los dominios de gluten inmunogénicos [72]. Además de estas enzimas, otros suplementos dietéticos basados principalmente en DPP-IV están disponibles en el mercado para ayudar a eliminar la toxicidad del gluten a pesar de su actividad limitada [86].

**Tabla 2.** Resumen de glutenasas utilizadas como terapia enzimática y clasificadas según origen de aislamiento, organismo productor y mecanismo catalítico. ND, no determinado.

Fuente de enzimas	Tipo de peptidasa	Organismo	Enzima aislada	Cita
Peptidasas bacterianas	Prolil endopeptidasa	<i>Sphingomonas capsulata</i>	SC-PEP	41
		<i>Myxococcus xanthus</i>	MX-PEP	40
		<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	FM-PEP	39
		<i>Chryseobacterium taeanense</i>	PEP 2RA3	72
	Subtilisina	<i>Rothia aeria</i>	ND	73
		<i>Rothia mucilaginoso</i>	Sub-A	73
		<i>Bacillus licheniformis</i>	ND	74
	Pseudolisina	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	lasB	75
	Termolisina	<i>Bacillus thermoproteolyticus</i>	ND	74
	Serina peptidasa	<i>Bacillus tequilensis</i>	ND	76
	ND	<i>Bacillus spp</i> GS 188	ND	67
Serina-carboxil peptidasa	<i>Actinoallomurus A8</i>	E40	78	
Peptidasas fúngicas	Prolil endopeptidasa	<i>Aspergillus niger</i>	AN-PEP	43
	Aspergilopepsina	<i>Aspergillus niger</i>	ASP	79
	Exopeptidasa	<i>Aspergillus oryzae</i>	AO-DPP-IV	80

**Tabla 2** (sigue). Resumen de glutenasas utilizadas como terapia enzimática y clasificadas según origen de aislamiento, organismo productor y mecanismo catalítico. ND, no determinado.

Fuente de enzimas	Tipo de peptidasa	Organismo	Enzima aislada	Cita
Peptidasas vegetales	Cisteina-endopeptidasa	<i>Hordeum vulgare</i>	EP-B2	81
		<i>Carica papaya</i>	Caricain	82
		<i>Triticum aestivum</i>	Triticain- $\alpha$	83
		<i>Hordeum vulgare</i>	HvPap-6 CysProt	47
Peptidasas de insectos	Prolil peptidasa	<i>Rhizopertha dominica</i>	ND	84
	Prolidasa	<i>Tenebrio molitor</i>	ND	85
Peptidasas humanas	Elastasa	<i>Homo sapiens</i>	CEL3B	48
		<i>Homo sapiens</i>	CEL2A	48
	Carboxipeptidasa	<i>Homo sapiens</i>	CBPA1	48

### 3.2. Inhibición o reducción de los efectos inmunostimuladores de los péptidos tóxicos del gluten

Existen varias terapias dirigidas a evitar la inflamación gastrointestinal crónica que podrían aplicarse en la EC. Algunas se dirigen a vías específicas relacionadas con la patogenia de la EC y otras son mediadores inflamatorios comunes a otras patologías gastrointestinales.

#### 3.2.1. Regulación de la respuesta inmune

La TTG posee un papel crítico en la patogenia de la EC a través de la desamidación y transamidación de los péptidos del gluten lo que conducen a la respuesta inmunitaria caracterizada por la inflamación de la mucosa del intestino delgado [90, 91]. Por tanto, si se inhibe la transglutaminasa tisular (TTG) se puede prevenir la presentación de péptidos de gluten por HLA-DQ2/DQ8 y con ello la respuesta inmunitaria. Se han desarrollado una gran cantidad de inhibidores competitivos, reversibles e irreversibles de la TTG. Uno de los primeros estudios ha consistido en el empleo del denominado ZED1227 que es una molécula de bajo peso molecular que bloquea la TTG y que se encuentra en desarrollo clínico en los países de la UE en voluntarios sanos [30]. Sin embargo, dado que la TTG juega un papel fundamental en la inflamación y la cicatrización de heridas en el intestino, la seguridad y eficacia de estos fármacos necesita un estudio más profundo [28].

Otra diana terapéutica atractiva para prevenir la activación de la respuesta inmune por parte del gluten es el bloqueo de las moléculas HLA-DQ2.

Con este concepto se han desarrollado moléculas similares al gluten, que no suscitan una respuesta inmune: la sustitución de los residuos de prolina por azidoprolinas redujo la respuesta inmune en células T aisladas de individuos con EC [49]. También se han desarrollado péptidos cíclicos y diméricos con la capacidad de ligar DQ2, bloqueando parcialmente la proliferación de células T y con presentación de antígenos [90]. No obstante, estas moléculas no bloquean plenamente la activación de las células T y, por tanto, actualmente se están estudiando otros antagonistas no tóxicos, con alta afinidad por el HLA-DQ2, altamente específicos y no inmunogénicos para poder evaluar su eficacia y su utilidad.

Diferentes estudios han resaltado el papel de la interleucina 15 (IL-15) y el receptor activador NKG2D y otros factores solubles de la respuesta inmunitaria como dianas de los tratamientos para la EC. La IL-15 es una citoquina que presenta una función crítica en la activación de los linfocitos intraepiteliales (LIE) y participa en las respuestas innata y adaptativa en la EC. El receptor NKG2D está presente en los linfocitos T y en las células Natural Killer (NK) [92]. Por ello, otra de las terapias en desarrollo está dirigida al control de la expresión de IL-15 y a la activación de NKG2D [50]. Se han desarrollado anticuerpos monoclonales como el AMG714, que tiene la función de bloquear la transpresentación de IL-15 [52]. Sin embargo, en un ensayo clínico en fase IIa con pacientes con EC refractaria tipo 2 (ECR-2) no se han obtenido resultados concluyentes de efectividad. Otro anticuerpo investigado es el fontolizumab implicado en la patogenia

de la EC, cuya diana es el factor de necrosis tumoral (TNF- $\gamma$ ) que es secretado por las células T en respuesta al gluten. Fontolizumab fue desarrollado inicialmente para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y se propone para la EC, aunque aún no se han registrado ensayos clínicos para esta indicación. Otros anticuerpos monoclonales que se dirigen al TNF- $\alpha$  como son el infliximab y el adalimumab, han sido usados en la práctica clínica en la EII y podrían ser útiles en la ECR [30, 93].

Por último, se incluye en este grupo de tratamientos una terapia cuyo objetivo es el bloqueo del reclutamiento de linfocitos. Los linfocitos T expresan la integrina  $\alpha 4 \beta 7$  la cual se une a la adhesina mucosa favorecedora de la adhesión (MAdCAM-1) que permite la migración de los linfocitos a la mucosa intestinal. El natalizumab que es un anti- $\alpha 4$ , se ha utilizado en la enfermedad de Crohn y podría ser útil en la EC aunque sus efectos secundarios son muy elevados [51, 94]. Vedolizumab, que es un anti  $\alpha 4 \beta 7$  y bloquea la migración de leucocitos, está previsto que inicie estudios en fase II [95]. Además, también se han estudiado inhibidores de quimiocina-receptor como son, CXCR3 y sus ligandos específicos CXCL10 y CXCL11 [51]. Estas moléculas se encuentran entre los principales determinantes en el reclutamiento de células inmunes a la lámina propia intestinal y están implicados en la captación de los linfocitos en presencia de péptidos de gliadina, por lo que se pueden abrir nuevas vías terapéuticas. Otro inhibidor estudiado es el CCL25 y su receptor CCR9, el cual parece ser una alternativa terapéutica en el futuro, aunque por ahora solo se ha estudiado en modelos animales para la enfermedad de Crohn [96, 97].

### 3.2.2. Inhibición de la cascada proinflamatoria

Para el tratamiento de la clínica en la ECR se suelen usar corticoides por vía general y budesonida. Asimismo, se ha descrito el uso de mesalazina, aunque hay que recordar que la mayoría de estas formulaciones están preparadas para liberarse en el colon y la inflamación en la EC afecta a intestino delgado [98]. Sin embargo, estudios recientes demuestran que la mesalazina tiene un efecto beneficioso sobre las moléculas y los mediadores biológicos de la inflamación que sobrevienen en la mucosa de los enfermos con EC [53].

### 3.3. Inhibición de la entrada de gluten a la barrera intestinal

El tratamiento basado en la inmunoterapia se encuentra en fase inicial aunque presenta resultados prometedores. El acetato de larazótido (AT-1001) es el fármaco experimental más avanzado y ha demostrado una reducción de los síntomas, así como de los anticuerpos anti-TTG. El AT-1001 tiene como objetivo impedir el paso de los péptidos de gluten a la lámina propia mediante el cierre de las uniones intercelulares de los enterocitos, lo que podría contribuir a evitar el desarrollo de la cascada inmunitaria patológica característica de los pacientes celíacos. Dado su excelente perfil de seguridad y su eficacia para reducir los síntomas en pacientes con ECR a dosis bajas, se espera que el acetato de larazótido avance a un estudio de registro de fase III para esta indicación [29, 54, 55].

### 3.4. Inducción de tolerancia inmunológica

La terapia con vacunas para la EC se basa en la inmunización con epítopos de gluten lo que induciría la expansión de las células T reguladoras, restaurando la tolerancia oral al gluten [63]. La vacuna desarrollada se denomina Nexvax2 (ImmusanT, Cambridge, MA) y superó los ensayos clínicos de fase Ib. Sin embargo, se ha paralizado la investigación dado que los resultados de Nexvax2 mostraron un buen perfil de seguridad, aunque su eficacia aún debe demostrarse. Esta terapia requiere de inyecciones intradérmicas repetidas de tres péptidos de gluten para inducir tolerancia solamente en individuos portadores de HLA-DQ2 [56, 57]. Por tanto, otra vacuna debería ser investigada frente a los pacientes con el genotipado HLA-DQ8 [27].

Por otra parte, se han desarrollado anticuerpos antigliadina de clara de huevo. Las ventajas de una inmunoterapia pasiva por vía oral son el bajo coste, la facilidad de la administración y la accesibilidad a fenómenos inmunes en tracto digestivo. Los anticuerpos IgY son fáciles de obtener y efectivos en la producción de inmunidad pasiva. Además, los preparados de IgY han demostrado resistencia a las condiciones del estómago y su efectividad en la neutralización de la gliadina y su absorción. Sin embargo, por ahora se dispone solo de resultados in vitro [99].

Basado en la teoría de que nuestro sistema inmunitario necesita exponerse a organismos exógenos para funcionar correctamente y dado que en la actualidad han desaparecido los parásitos intestinales de los humanos residentes en los países desarrollados, existen estudios muy recientes con el parásito *Necator americanus*. La supervivencia de este parásito en el intestino se basa en su capacidad para interferir con la respuesta inmunitaria del huésped, similares a los que se usan para regular las enfermedades autoinmunitarias. En un estudio con un pequeño grupo de personas con EC en DSG se probó infectar con *Necator americanus* para comprobar si inhibía la respuesta inmunitaria Th1 frente al gluten al inducir una respuesta Th2. Se demostró la ausencia de lesiones histológicas llamativas e incluso la disminución de los niveles de anticuerpos anti-TTG tras la administración de larvas infecciosas [59]. Aunque parece que por sí mismo no consigue evitar la DSG, parece influir en las reacciones inmunes ya que los pacientes toleraron la provocación con gluten y disminuyeron los síntomas digestivos en comparación con los controles además de experimentar menos inflamación y menos daño en la mucosa intestinal. Este estudio está en fase IIa, pero podría ser un problema de aceptación por parte de la población ya que es difícil imaginar el uso clínico de rutina de *Necator americanus* en el manejo de EC [99, 100].

Por último, se encuentran en fase inicial de investigación estudios basados en la tolerancia de la mucosa por modificación genética, concretamente de los organoides derivados del intestino humano proporcionando un modelo para estudiar la respuesta al gluten y los efectos de las moléculas derivadas de la microbiota en la EC [60].

#### 4. Conclusiones

A pesar de que la DSG ha demostrado ser segura y eficaz en la mayoría de los pacientes con EC,

las limitaciones que ocasiona la restricción de gluten en la dieta y las elevadas tasas de incumplimiento plantean la necesidad de desarrollar nuevas terapias para la EC.

Actualmente están en fase de desarrollo y en investigación clínica diferentes estrategias terapéuticas no dietéticas que podrían ser una opción útil a medio o a largo plazo en la EC. Hasta la fecha, el acetato de larazótido es el fármaco experimental más avanzado que ha demostrado una reducción de los síntomas y de los anticuerpos anti-TTG. El campo de la inmunoterapia con el AMG 714 ha demostrado ser prometedor en el ensayo clínico de fase II. El uso de glutenasas como preprocesamiento de los alimentos ha demostrado ser muy efectivo. Sin embargo, todos los esfuerzos están ahora realizándose para valorar la efectividad de estas enzimas como suplemento de la DSG, siendo los resultados en fase II de AVL003 muy prometedores. Por último, muchas moléculas interesantes se encuentran en las primeras fases de investigación, como los inhibidores de TIG, los bloqueadores de HLA y los probióticos.

Aunque los nuevos enfoques aumentan la esperanza de que los celíacos puedan ingerir ciertas cantidades de gluten, por el momento, los resultados obtenidos con las nuevas terapias sugieren que podrían tener un papel complementario como “adyuvante” a la DSG y no ser sustitutos de la DSG. Además, algunas de estas terapias podrían ser también efectivos en otras patologías relacionadas con el gluten.

**Contribuciones de los autores:** Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito. Conceptualización, MLM; escritura-preparación del borrador, VS, AR-C y MLM; escritura: revisión y edición, VS, AR-C, CS y MLM y; adquisición de fondos, CS.

**Financiación:** Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad (SAF2017-83700-R).

**Conflicto de interés:** Los autores no declaran ningún conflicto de intereses.

#### Referencias bibliográficas

1. Lebowhl B, Cao Y, Zong G, Hu FB, Green PHR, Neugut AI, Rimm EB, Sampson L, Dougherty LW, Giovannucci E, Willett WC, Sun Q, Chan AT. Long term gluten consumption in adults without celiac disease and risk of coronary heart disease: prospective cohort study. *BMJ*. 2017;357:j1892.

2. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, Mulder CJ, Lundin KEA. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(5):583-613.
3. Mena MC, Sousa C. Analytical Tools for Gluten Detection. Policies and Regulation. En: Arranz E, Fernández-Bañares F, Rosell CM, Rodrigo L, Peña AS, editores. *Advances in the Understanding of Gluten Related Pathology and the Evolution of Gluten-Free Foods*. OmniaScience; 2015. p. 527-64.
4. Lebowohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet*. 2018;391(10115):70-81.
5. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, Fasano A. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Medicine*. 2019;17(1):142.
6. Sharma N, Bhatia S, Chunduri V, Kaur S, Sharma S, Kapoor P, Kumari A, Garg M. Pathogenesis of celiac disease and other gluten related disorders in wheat and strategies for mitigating them. *Front Nutr*. 2020;7:6.
7. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, Lundin KEA, Makharia GK, Mearin ML, Murray JA, Verdu EF, Kaukinen K. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):3.
8. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54:136-60.
9. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA; American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):656-76;quiz 677.
10. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, Green PH, Hadjivassiliou M, Holdaway A, van Heel DA, Kaukinen K, Leffler DA, Leonard JN, Lundin KE, McGough N, Davidson M, Murray JA, Swift GL, Walker MM, Zingone F, Sanders DS; BSG Coeliac Disease Guidelines Development Group; British Society of Gastroenterology. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014;63:1210-28.
11. Fasano A, Sapone A, Zevallos V, Schuppan D. Nonceliac gluten sensitivity. *Gastroenterology*. 2015;148(6):1195-204.
12. Ludvigsson JF, Murray JA. Epidemiology of celiac disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019;48(1):1-18.
13. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, Kelly CP, Ahuja V, Makharia GK. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(6):823-36.e2.
14. Glissen JRB, Singh P. Coeliac disease. *Paediatr Int Child Health*. 2019;39(1):23-31.
15. Comino I, Fernández-Bañares F, Esteve M, Ortigosa L, Castillejo G, Fombuena B, Ribes-Koninckx C, Sierra C, Rodríguez-Herrera A, Salazar JC et al. Fecal gluten peptides reveal limitations of serological tests and food questionnaires for monitoring gluten-free diet in celiac disease patients. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:1456-65.
16. Moreno ML, Cebolla Á, Muñoz-Suano A, Carrillo-Carrion C, Comino I, Pizarro Á, León F, Rodríguez-Herrera A, Sousa C. Detection of gluten immunogenic peptides in the urine of patients with coeliac disease reveals transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing. *Gut*. 2017;66(2):250-7.
17. Comino I, Segura V, Ortigosa L, Espín B, Castillejo G, Garrote JA, Sierra C, Millán A, Ribes-Koninckx C, Román E et al. Prospective longitudinal study: use of faecal gluten immunogenic peptides to monitor children diagnosed with coeliac disease during transition to a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(12):1484-92.
18. Ruiz-Carnicer A, Garzón-Benavides M, Fombuena B, Segura V, García-Fernández F, Sobrino-Rodríguez S, Gómez-Izquierdo L, Montes-Cano MA, Rodríguez-Herrera A, Millán R et al. Negative predictive value of the repeated absence of gluten immunogenic peptides in the urine of treated celiac patients in predicting mucosal healing: new proposals for follow-up in celiac disease. *Am J Clin Nutr*. 2020;112(5):1240-51.

19. Silvester JA, Comino I, Kelly CP, Sousa C, Duerksen DR, the DOGGIE BAG study group. Most patients with celiac disease on gluten-free diets consume measurable amounts of gluten. *Gastroenterology*. 2020a;158(5):1497-9.e1
20. Silvester JA, Comino I, Rigaux LN, Segura V, Green KH, Cebolla Á, Weiten D, Dominguez R, Leffler A, Leon F, et al. Exposure sources, amounts and time course of gluten ingestion and excretion in patients with coeliac disease on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020b;52(9):1469-79.
21. Wolf RL, Lebwohl B, Lee AR, Zybert P, Reilly NR, Cadenhead J, Amengual C, Green PHR. Hypervigilance to a gluten-free diet and decreased quality of life in teenagers and adults with celiac disease. *Dig Dis Sci*. 2018;63(6):1438-48.
22. Rashtak S, Murray JA. Review article: coeliac disease, new approaches to therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(7):768-81.
23. Koerner TB, Cleroux C, Poirier C, Cantin I, La Vieille S, Hayward S, Dubois S. Gluten contamination of naturally gluten-free flours and starches used by Canadians with celiac disease. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 2013;30(12):2017-21.
24. Akobeng AK, Thomas AG. Systematic review: Tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. *Aliment Pharm Ther*. 2008;27:1044-52.
25. Fernández A, Mills ENC, Koning F, Moreno FJ. Allergenicity Assessment of Novel Food Proteins: What Should Be Improved? *Trends Biotechnol*. 2021;39(1):4-8.
26. Wungjiranirun M, Kelly CP, Leffler DA. Current status of celiac disease drug development. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(6):779-86.
27. Vaquero L, Rodríguez-Martín L, León F, Jorquera F, Vivas S. Nuevas terapias en la enfermedad celiaca y sus complicaciones. *Gastroenterol Hepatol*. 2018a;41(3):191-204.
28. Alhassan E, Yadav A, Kelly CP, Mukherjee R. Novel nondietary therapies for celiac disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2019;8(3):335-45
29. Serena G, Kelly CP, Fasano A. Nondietary Therapies for Celiac Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019;48(1):145-63.
30. Lähdeaho ML, Scheinin M, Vuotikka P, Taavela J, Popp A, Laukkanen J, Koffert J, Koivuova OP, Pesu M, Kivelä L et al. Safety and efficacy of AMG 714 in adults with coeliac disease exposed to gluten challenge: a phase 2a, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(12):948-59.
31. Tanner GJ, Blundell MJ, Colgrave ML, Howitt CA. Creation of the first ultra-low gluten barley (*Hordeum vulgare* L.) for coeliac and gluten-intolerant populations. *Plant Biotechnol J*. 2016;14(4):1139-50.
32. Sánchez-León S, Gil-Humanes J, Ozuna CV, Giménez MJ, Sousa C, Voytas DF, Barro F. Low-gluten, nontransgenic wheat engineered with CRISPR/Cas9. *Plant Biotechnol J*. 2018;16(4):902-10.
33. Syage JA, Green PHR, Khosla C, Adelman DC, Sealey-Voyksner JA, Murray JA. Latiglutenase treatment for celiac disease: symptom and quality of life improvement for seropositive patients on a gluten-free diet. *GastroHep*. 2019;1(6):293-301.
34. Francavilla R, De Angelis M, Rizzello CG, Cavallo N, Dal Bello F, Gobetti M. Selected probiotic lactobacilli have the capacity to hydrolyze gluten peptides during simulated gastrointestinal digestion. *Appl Environ Microbiol*. 2017;83(14):e00376-17.
35. Ruh T, Ohsam J, Pasternack R, Yokoyama K, Kumazawa Y, Hils M. Microbial transglutaminase treatment in pasta-production does not affect the immunoreactivity of gliadin with celiac disease patients' sera. *J Agric Food Chem*. 2014;62(30):7604-11.
36. Liang L, Pinier M, Leroux JC, Subirade M. Interaction of alpha-gliadin with poly (HEMA-co-SS): structural characterization and biological implication. *Biopolymers*. 2009;91(2):169-78.

37. Pinier M, Fuhrmann G, Galipeau HJ, Rivard N, Murray JA, David SH, Drasarova H, Tuckova L, Leroux JC, Verdu E. The copolymer P(HEMA-co-SS) binds gluten and reduces immune response in gluten-sensitized mice and human tissues. *Gastroenterology*. 2012;142(2):316-25.e1-12.
38. Chevallier S, Goeltz P, Thibault P, Banville D, Gagnon J. Characterization of a prolyl endopeptidase from *Flavobacterium meningosepticum*. Complete sequence and localization of the active-site serine. *J Biol Chem*. 1992;267(12):8192-9.
39. Diefenthal T, Dargatz H, Witte V, Reipen G, Svendsen I. Cloning of proline-specific endopeptidase gene from *Flavobacterium meningosepticum*: Expression in *Escherichia coli* and purification of the heterologous protein. *Appl Microbiol Biotechnol*. 1993;40(1):90-7.
40. Shan L, Marti T, Sollid LM, Gray GM, Khosla C. Comparative biochemical analysis of three bacterial prolyl endopeptidases: Implications for coeliac sprue. *Biochem. J*. 2004;383(Pt 2):311-8.
41. Kabashima T, Fujii M, Meng Y, Ito K, Yoshimoto T. Prolyl endopeptidase from *Sphingomonas capsulata*: Isolation and characterization of the enzyme and nucleotide sequence of the gene. *Arch Biochem Biophys*. 1998;358(1):141-8.
42. Xiao B, Zhang C, Song X, Wu M, Mao J, Yu R, Zheng Y. Rationally engineered prolyl endopeptidases from *Sphingomonas capsulata* with improved hydrolytic activity towards pathogenic peptides of celiac diseases. *Eur J Med Chem*. 2020;202:112499.
43. Knorr V, Wieser H, Koehler P. Production of gluten-free beer by peptidase treatment. *Eur Food Res Technol*. 2016;242,1129-40.
44. Lähdeaho ML, Kaukinen K, Laurila K, Vuotikka P, Koivuova OP, Kärjä-Lahdensuu T, Marcantonio A, Adelman DC, Mäki M. Glutenase ALV003 attenuates gluten-induced mucosal injury in patients with celiac disease. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1649-58.
45. Osorio CE, Wen N, Mejías JH, Mitchell S, von Wettstein D, Rustgi S. Directed-Mutagenesis of *Flavobacterium meningosepticum* Prolyl-Oligopeptidase and a Glutamine-Specific Endopeptidase From Barley. *Front Nutr*. 2020;7:11.
46. Darwish G, Helmerhorst EJ, Schuppan D, Oppenheim FG, Wei G. Pharmaceutically modified subtilisins withstand acidic conditions and effectively degrade gluten in vivo. *Sci Rep*. 2019;9:7505.
47. Martínez M, Gómez-Cabellos S, Giménez MJ, Barro F, Díaz I, Díaz-Mendoza M. Plant Proteases: from key enzymes in germination to allies for fighting human gluten-related disorders. *Front Plant Sci*. 2019;10:721.
48. Gutiérrez S, Pérez-Andrés J, Martínez-Blanco H, Ferrero MA, Vaquero L, Vivas S, Casqueiro J, Rodríguez-Aparicio LB. The human digestive tract has proteases capable of gluten hydrolysis. *Mol Metab*. 2017;6(7):693-702.
49. Kapoerchan VV, Wiesner M, Hillaert U, Drijfhout JW, Overhand M, Alard P, van der Marel GA, Overkleef HS, Koning F. Design, synthesis and evaluation of high-affinity binders for the celiac disease associated HLA-DQ2 molecule. *Mol Immunol*. 2010;47(5):1091-7.
50. Tang F, Sally B, Lesko K, Discepolo V, Abadie V, Ciszewski C, Semrad C, Guandalini S, Kupfer SS, Jabri B. Cysteinyl leukotrienes mediate lymphokine killer activity induced by NKG2D and IL-15 in cytotoxic T cells during celiac disease. *J Exp Med*. 2015;212(10):1487-95.
51. Haghbin M, Rostami-Nejad M, Forouzesh F, Sadeghi A, Rostami K, Aghamohammadi E, Asadzadeh-Aghdai H, Masotti A, Zali MR. The role of CXCR3 and its ligands CXCL10 and CXCL11 in the pathogenesis of celiac disease. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(25):e15949.
52. Cellier C, Bouma G, van Gils T, Khater S, Malamut G, Crespo L, Collin P, Green PHR, Crowe SE, Tsuji W et al. Safety and efficacy of AMG 714 in patients with type 2 refractory coeliac disease: a phase 2a, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(12):960-70.
53. Benedetti E, Viscido A, Castelli V, Maggiani C, d'Angelo M, Di Giacomo E, Antonosante A, Picarelli A, Frieri G. Mesalazine treatment in organotypic culture of celiac patients: Comparative study with gluten free diet. *J Cell Physiol*. 2018;233(6):4383-90.

54. Leffler DA, Kelly CP, Green PH, Fedorak RN, DiMarin, A, Perrow W, Rasmussen H, Wang C, Bercik P, Bachir NM, Murray JA. Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2015;148(7):1311-9. e6.
55. Khaleghi S, Ju JM, Lamba A, Murray JA. The potential utility of tight junction regulation in celiac disease: focus on larazotide acetate. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016;9(1):37-49.
56. Daveson AJM, Ee HC, Andrews JM, King T, Goldstein KE, Dzuris JL, MacDougall JA, Williams LJ, Treohan A, Cooreman MP et al. Epitope-specific immunotherapy targeting CD4-positive T cells in celiac disease: safety, pharmacokinetics, and effects on intestinal histology and plasma cytokines with escalating dose regimens of NEXVAX2 in a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 1 study. *EBioMedicine*. 2017;26:78-90.
57. Goel G, King T, Daveson AJ, Andrews JM, Krishnarajah J, Krause R, Brown GJE, Fogel R, Barish CF, Epstein R, et al. Epitope-specific immunotherapy targeting CD4-positive T cells in coeliac disease: two randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(7):479-93.
58. Stadlmann V, Harant H, Korschineck I, Hermann M, Forster F, Missbichler A. Novel avian single-chain fragment variable (scFv) targets dietary gluten and related natural grain prolamins, toxic entities of celiac disease. *BMC Biotechnol*. 2015;15:109.
59. Croese J, Giacomini P, Navarro S, Clouston A, McCann L, Dougall A, Ferreira I, Susianto A, O'Rourke P, Howlett et al. Experimental hookworm infection and gluten microchallenge promote tolerance in celiac disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(2):508-16.
60. Freire R, Ingano L, Serena G, Cetinbas M, Anselmo A, Sapone A, Sadreyev RI, Fasano A, Senger S. Human gut derived-organoids provide model to study gluten response and effects of microbiota-derived molecules in celiac disease. *Sci Rep*. 2019;9(1):7029.
61. Zanini B, Petroboni B, Not T, di Toro N, Villanacci V, Lanzarotto F, Pogna N, Ricci C, Lanzini A. Search for atoxic cereals: a single blind, cross-over study on the safety of a single dose of *Triticum monococcum*, in patients with celiac disease. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:92.
62. Vaquero L, Comino I, Vivas S, Rodríguez-Martín L, Giménez MJ, Pastor J, Sousa C, Barro F. Tritordeum: a novel cereal for food processing with good acceptability and significant reduction in gluten immunogenic peptides in comparison with wheat. *J Sci Food Agric*. 2018b;98(6):2201-9.
63. Tye-Din JA, Stewart JA, Dromey JA, Beissbarth T, van Heel DA, Tatham A, Henderson K, Mannering SI, Gianfrani C, Jewell DP, Hill AV, McCluskey J, Rossjohn J, Anderson RP. Comprehensive, quantitative mapping of T cell epitopes in gluten in celiac disease. *Sci Transl Med*. 2010;2(41):41ra51.
64. Ozuna CV, Iehisa JCM, Giménez MJ, Alvarez JB, Sousa C, Barro F. Diversification of the celiac disease -gliadin complex in wheat: A 33-mer peptide with six overlapping epitopes, evolved following polyploidization. *Plant J*. 2015;82:794-805.
65. Ruiz-Carnicer Á, Comino I, Segura V, Ozuna CV, Moreno ML, López-Casado MÁ, Torres MI, Barro F, Sousa C. Celiac Immunogenic Potential of  $\alpha$ -Gliadin Epitope Variants from *Triticum* and *Aegilops* Species. *Nutrients*. 2019;11(2):220.
66. Troncone R, Auricchio R, Granata V. Issues related to gluten-free diet in coeliac disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11:329-33.
67. Picozzi C, Mariotti M, Cappa C, Tedesco B, Vigentini I, Foschino R, Lucisano M. Development of a Type I gluten-free sourdough. *Lett Appl Microbiol*. 2016;62(2):119-25.
68. Håkansson Å, Andrén Aronsson C, Brundin C, Oscarsson E, Molin G, Agardh D. Effects of *Lactobacillus plantarum* and *Lactobacillus paracasei* on the peripheral immune response in children with celiac disease autoimmunity: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Nutrients*. 2019;11(8):1925.
69. Lindfors K, Blomqvist T, Juuti-Uusitalo K, Stenman S, Venäläinen J, Mäki M, Kaukinen K. Live probiotic *Bifidobacterium lactis* bacteria inhibit the toxic effects induced by wheat gliadin in epithelial cell culture. *Clin Exp Immunol*. 2008;152(3): 552-8.

70. D'Arienzo R, Maurano F, Luongo D, Mazzarella G, Stefanile R, Troncone R, Auricchio S, Ricca E, David C, Rossi M. Adjuvant effect of *Lactobacillus casei* in a mouse model of gluten sensitivity. *Immunol Lett.* 2008;119(1-2):78-83.
71. Smecuol E, Hwang HJ, Sugai E, Corso L, Chernavsky AC, Bellavite FP, González A, Vodánovich F, Moreno ML, Vázquez H et al. Exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effects of *Bifidobacterium infantis* natrene life start strain super strain in active celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47(2):139-47.
72. Moreno ML, Arévalo-Rodríguez M, Mellado E, Martínez-Reyes JC, Sousa C. A new microbial gluten-degrading prolyl endopeptidase: Potential application in celiac disease to reduce gluten immunogenic peptides. *PLoS One.* 2019;14(6):e0218346.
73. Tian N, Wei G, Schuppan D, Helmerhorst EJ. Effect of *Rothia mucilaginosa* enzymes on gliadin (gluten) structure, deamidation, and immunogenic epitopes relevant to celiac disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2014;307(8):G769-776.
74. Socha P, Mickowska B, Urminska D, Kacmarova K. The use of different proteases to hydrolyze gliadins. *J Microbiol Biotechnol Food Sci.* 2015;4(special issue 2):101-4.
75. Wei G, Tian N, Valery AC, Zhong Y, Schuppan D, Helmerhorst EJ. Identification of pseudolysin (lasB) as an aciduric gluten-degrading enzyme with high therapeutic potential for celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(6):899-908.
76. Wagh SK, Gadge PP, Padul MV. Significant hydrolysis of wheat gliadin by *Bacillus tequilensis* (10bT/HQ223107): a Pilot Study. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2018;10(4):662-7.
77. Rashmi BS, Gayathri D, Vasudha M, Prashantkumar CS, Swamy CT, Sunil KS, Somaraja PK, Prakash P. Gluten hydrolyzing activity of *Bacillus* spp isolated from sourdough. *Microb Cell Fact.* 2020;19(1):130.
78. Cavaletti L, Taravella A, Carrano L, Carezzi G, Sigurta A, Solinas N, De Caro S, Di Stasio L, Piscascia S, Laezza M, Troncone R, Gianfrani C, Mamone G. E40, a novel microbial protease efficiently detoxifying gluten proteins, for the dietary management of gluten intolerance. *Sci Rep.* 2019;9(1):13147.
79. Ehren J, Morón B, Martin E, Bethune MT, Gray GM, Khosla C. A foodgrade enzyme preparation with modest gluten detoxification properties. *PLoS One.* 2009;4(7):e6313.
80. Janssen G, Christis C, Kooy-Winkelaar Y, Edens L, Smith D, van Veelen P, Koning F. Ineffective degradation of immunogenic gluten epitopes by currently available enzyme supplements. *PLoS One.* 2015;10(6):e0128065.
81. Bethune MT, Ribka E, Khosla C, Sestak K. Transepithelial transport and enzymatic detoxification of gluten in gluten-sensitive rhesus macaques. *PLoS One.* 2008;3(3):e1857.
82. Cornell HJ, Doherty W, Stelmasiak T. Papaya latex enzymes capable of detoxification of gliadin. *Amino Acids.* 2009;38(1):155-65.
83. Savvateeva LV, Gorokhovets NV, Makarov VA, Serebryakova MV, Solovyev AG, Morozov SY, Serebryakova MV, Solovyev AG, Morozov SY, Reddy VP, Zernii EY, Zamyatnin AA Jr, Aliev G. Glutenase and collagenase activities of wheat cysteine protease Triticain- $\alpha$ : Feasibility for enzymatic therapy assays. *Int J Biochem Cell Biol.* 2015;62:115-24.
84. Mika N, Zorn H, Rühl M. Prolyl-specific peptidases for applications in food protein hydrolysis. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2015;99(19):7837-46.
85. Tereshchenkova VF, Goptar IA, Zhuzhikov DP, Belozersky MA, Dunaevsky YE, Oppert B, Filippova IY, Elpidina EN. Prolidase is a critical enzyme for complete gliadin digestion in *Tenebrio molitor* larvae. *Arch Insect Biochem Physiol.* 2017;95(4).
86. Krishnareddy S, Stier K, Recanati M, Lebowhl B, Green PH. Commercially available glutenases: a potential hazard in coeliac disease. *Therap Adv Gastroenterol.* 2017;10(6):473-81.
87. Polgar L. The prolyl oligopeptidase family. *Cell Mol Life Sci.* 2002;59:349-62.

88. Rea D, Fülöp V. Structure-function properties of prolyl oligopeptidase family enzymes. *Cell Biochem Biophys*. 2006;44(3):349-65.
89. Mitea C, Havenaar R, Drijfhout JW, Edens L, Dekking L, Koning F. Efficient degradation of gluten by a prolyl endoprotease in a gastrointestinal model: implications for coeliac disease. *Gut*. 2008;57(1):25-32.
90. Xia J, Bergseng E, Fleckenstein B, Siegel M, Kim CY, Khosla C, Sollid LM. Cyclic and dimeric gluten peptide analogues inhibiting DQ2-mediated antigen presentation in celiac disease. *Bioorg Med Chem*. 2007;15(20):6565-73.
91. Esposito C, Caputo I, Troncone R. New therapeutic strategies for coeliac disease: tissue transglutaminase as a target. *Curr Med Chem*. 2007;14(24):2572-80.
92. Sollid LM, Khosla C. Novel therapies for coeliac disease. *J Intern Med*. 2011;269(6):604-13.
93. Reinisch W. How to manage loss of response to anti-TNF in Crohn's disease?. *Curr Drug Targets*. 2010;11(2):152-5.
94. Phan-Ba R, Lambinet N, Louis E, Delvenne P, Tshibanda L, Boverie J, Moonen G, Belachew S. Natalizumab to kill two birds with one stone: a case of celiac disease and multiple sclerosis. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(6):E62-3.
95. Rath T, Billmeier U, Ferrazzi F, Vieth M, Ekici A, Neurath FM, Atreya R. Effects of anti-integrin treatment with vedolizumab on immune pathways and cytokines in inflammatory bowel diseases. *Front Immunol*. 2018;9:1700.
96. Saruta M, Yu QT, Avanesyan A, Fleshner PR, Targan SR, Papadakis KA. Phenotype and effector function of CC chemokine receptor 9-expressing lymphocytes in small intestinal Crohn's disease. *J Immunol*. 2007;178(5):3293-300.
97. Walters MJ, Wang Y, Lai N, Baumgart T, Zhao BN, Dairaghi DJ, Bekker P, Ertl LS, Penfold ME, Jaen JC, Keshav S, Wendt E, Pennell A, Ungashe S, Wei Z, Wright JJ, Schall TJ. Characterization of CCX282-B, an orally bioavailable antagonist of the CCR9 chemokine receptor, for treatment of inflammatory bowel disease. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010;335(1):61-9.
98. Polanco I, editor. *Enfermedad celíaca. Presente y futuro*. Madrid: Ergon; 2013. 145 p.
99. Sánchez-Valverde F, Zarikian S, Etayo V. Nuevas estrategias terapéuticas en la enfermedad celíaca. En: Polanco I, editor. *Enfermedad celíaca: presente y futuro*. Madrid: Ergon; 2013. p. 127-34.
100. Daveson AJ, Jones DM, Gaze S, McSorley H, Clouston A, Pascoe A, Cooke S, Speare R, Macdonald GA, Anderson R, McCarthy JS, Loukas A, Croese J. Effect of hookworm infection on wheat challenge in celiac disease-a randomised double-blinded placebo controlled trial. *PLoS One*. 2011;6(3):e17366.

Este trabajo debe ser citado como:

Segura V, Ruiz-Carnicer A, Sousa C, Moreno ML. Nuevos horizontes para la enfermedad celiaca: terapias no dietéticas. *Rev Esp Cien Farm*. 2020;1(2):196-209.



*Caso clínico*

## Disminución de la actividad de la insulina por posible rotura de la cadena de frío

Decrease in insulin activity due to possible breakage of the cold-chain storage

González-Rodríguez ML

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Sevilla. Sevilla. España

\*Correspondencia: malugoro@us.es

Recibido: 09.12.20; aceptado: 21.12.20

**Resumen:** En el presente artículo se pone en evidencia la importancia de la intervención del farmacéutico en el seguimiento farmacoterapéutico a un paciente que mostraba descompensación de sus valores de glucemia. Se apreció que era debido a la pérdida de la cadena del frío de la insulina con la que se estaba tratando el paciente.

**Abstract:** This paper highlights the importance of the pharmacist's intervention in the pharmacotherapeutic follow-up of a patient who showed decompensation of his glycemic values. It was appreciated that it was due to the loss of the cold chain of the insulin with which the patient was being treated.

**Palabras clave:** Cadena de frío, insulina, diabetes, antihiper glucémico, hipoglucemiante. **Keywords:** Cold-chain storage, insulin, diabetes, antihyperglycemic, hypoglycemic.

La diabetes mellitus (DM) se ha convertido en las últimas décadas en un importante problema de salud pública que afecta en la actualidad a más de 400 millones de personas en todo el mundo [1] y se estima que alcanzará a unos 642 millones en 2040. En un reciente informe, la OMS indica que la diabetes se convertirá en la séptima causa más importante de mortalidad en 2030 [2].

Se trata de un trastorno metabólico crónico que altera los niveles de glucosa en sangre, que puede ser causado por la incapacidad de las células  $\beta$  pancreáticas para producir insulina (DM tipo I) o bien por la producción reducida de insulina por el páncreas o por la acción defectuosa de la insulina (resistencia a la insulina) en los tejidos (DM tipo II). Este trastorno metabólico conduce progresivamente a complicaciones crónicas, tanto microvasculares (retinopatía,

nefropatía y neuropatía) como macrovasculares (enfermedades cardiovasculares y accidentes cerebrovasculares), que se traducen en una reducción de la calidad de vida de los pacientes.

La estrategia de tratamiento de los pacientes con DM tipo II se basa en la utilización de antihiper glucémicos orales, siempre combinada con el control de la dieta y la actividad física [3]. En ocasiones también se administra insulina en combinación con estos fármacos. Se propone comúnmente metformina como fármaco de primera elección, el cual aumenta la sensibilidad tisular a la insulina. Los medicamentos de segunda línea utilizados para tratar la DM tipo II incluyen sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliclazida), meglitinidas (mitiglinida, nateglinida y repaglinida) pero también se pueden recomendar como

medicamentos opcionales de primera línea en caso de que el paciente no sea obeso o sea sensible a la insulina. Las glitazonas, como pioglitazona o rosiglitazona, se pueden utilizar como estrategia de tratamiento de segunda o tercera línea, pero no se utilizan mucho debido a sus efectos secundarios. Los inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa (acarbose, miglitol y voglibosa) y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) (linglaptina, sitagliptina, vidagliptina, saxagliptina) constituyen otra clase de antihiperoglucémicos que también se pueden utilizar como terapia de segunda o tercera línea. Las glifozinas (empagliflozina, canagliflozina, dapagliflozina, ipragliflozina, luseogliflozina y tofogliflozina) son los nuevos y atractivos antihiperoglucémicos disponibles que funcionan mejorando la excreción de glucosa en la orina mediante la prevención de la reabsorción de este azúcar en la sangre por los riñones [4].

RGR es un paciente de 75 años que fue diagnosticado hace 2 años y medio de DM tipo II. El tratamiento inicial con metformina (850 mg dos veces al día) tuvo que ser complementado con aporte de insulina de acción prolongada (Lantus® 100 u/mL) [5] para controlar adecuadamente los niveles de glucemia. Pocas semanas después se tuvo que proceder a la sustitución del antihiperoglucemiante debido a la aparición de reacciones adversas en el paciente, como diarreas y dolor abdominal. Actualmente se trata con sitagliptina (Januvia® 50 mg), dos veces al día, complementado con insulina (Lantus®, 16 u) por la noche después de la cena. Con esta pauta posológica de administración de insulina, el paciente llevaba controlados de forma satisfactoria los niveles de glucemia durante muchos meses.

Durante el periodo de confinamiento a raíz de la pandemia por coronavirus (marzo a junio de 2020), el paciente experimentó un incremento en los valores de glucemia, achacables a la disminución de la actividad física. Pero en el mes de julio, sorprendentemente, se empezaron a disparar notablemente los valores de glucemia alcanzando niveles un 30% más elevados de lo habitual.

En base a esta situación, su médico de atención primaria le incrementó la dosis de insulina pasando de administrarse 18 unidades al día a 22 y controlando también de forma mucho más estricta de lo habitual tanto su alimentación diaria, como el ejercicio físico.

La esperada mejoría en los niveles de glucemia no se producía por lo cual se indagaron otras posibles causas que pudieran explicar la ausencia de disminución de la glucemia tras aplicar las medidas correctoras anteriormente descritas.

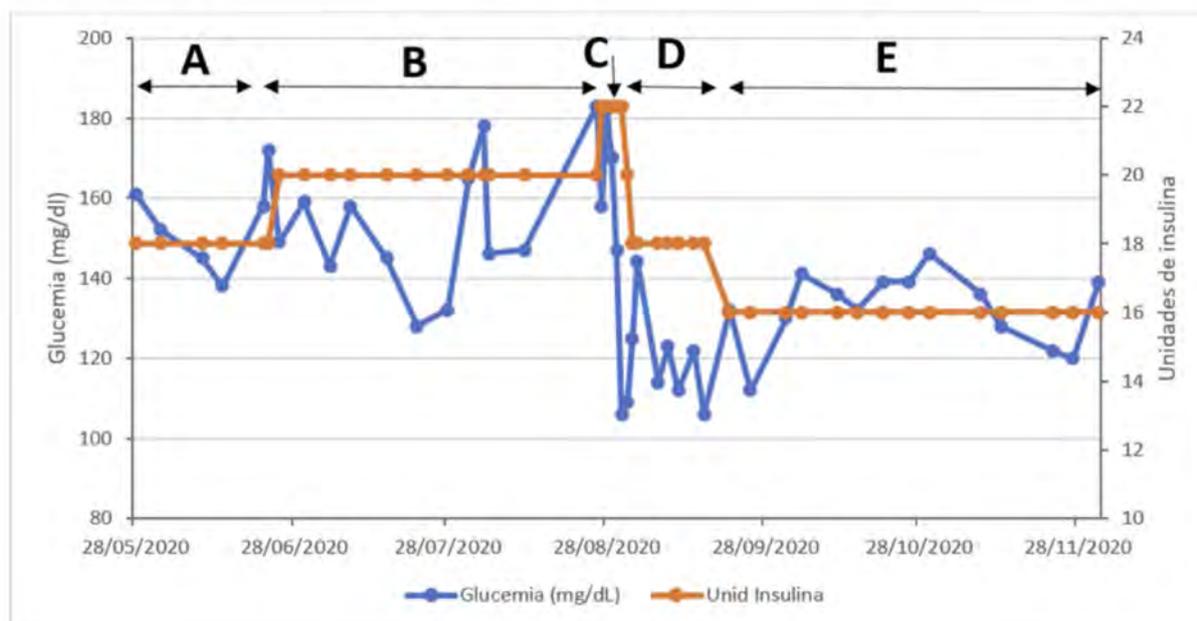
Entre estas posibles causas se indagó sobre el comportamiento del paciente en lo referente a su modo de vida. RGR vive habitualmente en la ciudad, pero con motivo de las vacaciones de verano se desplaza periódicamente con su familia a una casa en el campo.

El desplazamiento entre la ciudad y el campo, unos 115 km, se hacía los fines de semana, saliendo los viernes a las 13,30 h y regresando los domingos a las 18 horas, por lo que la insulina se encontraba fuera del frigorífico unas dos horas en cada uno de los dos trayectos, si bien iba convenientemente protegida en envase isotérmico siguiendo las instrucciones dadas por su farmacéutica. Durante estos dos meses de verano, la temperatura es bastante alta en esta zona, pudiendo alcanzar en algunas ocasiones los 40 grados [6, 7].

Por todo ello, se pensó que una posible rotura de la cadena de frío de la insulina pudiera haber ocasionado una pérdida parcial de su actividad. Se le propone al paciente tirar el envase remanente de insulina en un punto SIGRE, sustituir la pluma de Lantus® por otra nueva y extremar las precauciones de conservación.

Este estudio se ha podido llevar a cabo gracias a la excelente labor de recopilación de datos que ha efectuado el paciente desde que se le diagnosticó la enfermedad, quedando registrados las dosis administradas, así como los valores de glucemia en una hoja de Excel y en un grupo de WhatsApp que tiene con la familia.

Los valores que disponemos permiten diferenciar las etapas que se muestran en la Figura 1:



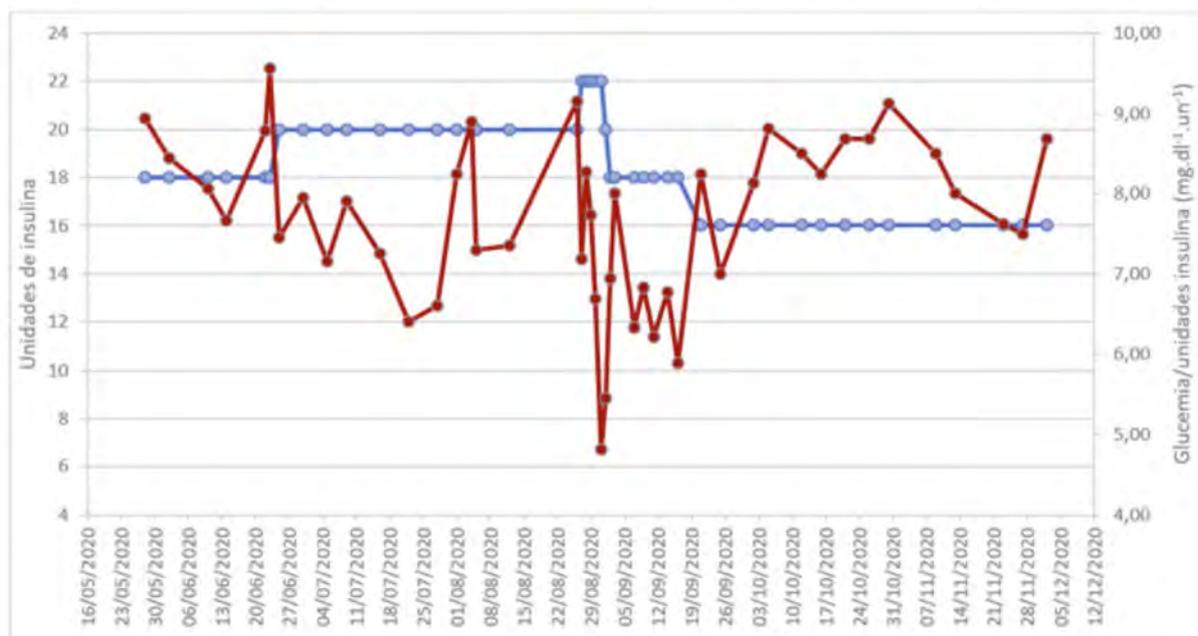
**Figura 1.** Dosis administradas de Lantus® (unidades) y valores de glucemia (mg/dl) en el periodo estudiado. A) Glucemia controlada, aunque con valores un poco altos, debido a la realización de menos ejercicio físico debido al confinamiento. B) El 23 de junio se alcanza un valor de glucemia de 172, por lo que se aumenta de 18 a 20 unidades. Con esta corrección se mantienen los valores controlados, durante unos 2 meses, entre 128 y 159. C) El 26 de agosto sube a 183, por lo que se aumenta a 22 unidades, bajando la glucemia el 27 de agosto a 158. D) El 30 de agosto se compra un envase nuevo de insulina y el 31 de agosto se aprecia una bajada brusca hasta 106. Por lo tanto, el 1 de septiembre se disminuye de 22 a 20 unidades, y posteriormente el día 3, hasta 18. Los valores de glucemia se sitúan entre 106-123. E) El 21 de septiembre se vuelve a bajar de 18 a 16 unidades, encontrándose el paciente controlado hasta la fecha (5 de diciembre) con valores comprendidos entre 112 y 140.

Los resultados obtenidos muestran un claro descenso en la glucemia del paciente el día que sustituyó, por indicación de su farmacéutica, el envase de insulina por uno nuevo (etapa D), ya que ella presuponía, como explicación a los valores anómalos obtenidos, una posible rotura de la cadena de frío, con la consiguiente disminución en la actividad de la insulina.

Como es bien sabido, la insulina, al igual que otras proteínas, posee propiedades específicas como elevado peso molecular, características anfipáticas, plegamiento, estabilidad conformacional, etc., que hacen que pierda la

estabilidad debido a múltiples factores, entre ellos la temperatura [8], por lo que se hace crítico mantener unas estrictas condiciones de almacenamiento y transporte [9].

Cuando se representa la relación de valores de glucemia/unidades de insulina y se analiza juntamente con las unidades administradas, se aprecia un descenso significativo de este parámetro en la fecha en que se produjo la sustitución del envase. Con ello se pone en evidencia la efectividad de la insulina, retornando de nuevo el paciente a la relación entre 7 y 10 mg.dl<sup>-1</sup>.unidad<sup>-1</sup>, aproximadamente.



**Figura 1.** Representación de los valores de glucemia/unidades de insulina (Glu/Uni) y unidades de insulina en el periodo de estudio.

Como conclusión, ponemos en evidencia el papel del fármaco en el seguimiento y control del tratamiento de los pacientes. También destacamos la importancia de registrar los datos de salud relacionados con su enfermedad y medicación con el fin de optimizar los tratamientos, máxime cuando se trata de pacientes polimedicados y

tratamientos algo complejos como este caso. Asimismo, hay que fomentar en el paciente su interés por registrar sus datos con el fin de que todo esté bien documentado a la hora de detectar cualquier problema en la evolución de su enfermedad y tratamiento.

### Referencias bibliográficas

1. Khursheeda R, Singha SK, Wadhwa S, Kapoor B, Gulatia M, Kumara R, Ramanunnya AK, Awasthia A, Dua K. Treatment strategies against diabetes: success so far and challenges ahead. *Eur J Pharmacol.* 2019;862:172625. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172625>
2. Ng LC, Gupta M. Transdermal drug delivery systems in diabetes management: a review. *Asian J Pharm Sci.* 2020;15:13-25. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2019.04.006>
3. Smyth A, Jenkins M, Dunham M, Kutzer Y, Taheri S, Whitehead L. Systematic review of clinical practice guidelines to identify recommendations for sleep in type 2 diabetes mellitus management. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 (en prensa). <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108532>
4. Padhi S, Nayak AK, Behera A. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. *Biomed Pharmacother.* 2020;131:110708. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110708>
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS. Lantus, INN-insulin glargine. Disponible en [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/00134033/FT\\_00134033.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/00134033/FT_00134033.pdf) (consultado 05.12.20).
6. Agencia Estatal de Meteorología. Avance climatológico mensual (abreviado). Mes de julio de 2020 en Extremadura. Disponible en [http://www.aemet.es/documentos/es/serviciosclimaticos/vigilancia\\_clima/resumenes\\_climat/cca/extremadura/avance\\_climat\\_ext\\_jul\\_2020.pdf](http://www.aemet.es/documentos/es/serviciosclimaticos/vigilancia_clima/resumenes_climat/cca/extremadura/avance_climat_ext_jul_2020.pdf) (consultado 04.12.20).

7. Agencia Estatal de Meteorología. Avance climatológico mensual (abreviado). Mes de agosto de 2020 en Extremadura. Disponible en [http://www.aemet.es/documentos/es/serviciosclimaticos/vigilancia\\_clima/resumenes\\_climat/cca/extremadura/avance\\_climat\\_ext\\_ago\\_2020.pdf](http://www.aemet.es/documentos/es/serviciosclimaticos/vigilancia_clima/resumenes_climat/cca/extremadura/avance_climat_ext_ago_2020.pdf) (consultado 04.12.20).
8. Wang W. Instability, stabilization, and formulation of liquid protein pharmaceuticals. *Int J Pharm.* 1999;185:129-88. [https://doi.org/10.1016/s0378-5173\(99\)00152-0](https://doi.org/10.1016/s0378-5173(99)00152-0)
9. Chauhana VM, Zhangb H, Dalby PA, Aylott JW. Advancements in the co-formulation of biologic therapeutics. *J Control Release.* 2020;327:397-405. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.08.013>.

Este trabajo debe ser citado como:

González-Rodríguez ML. Disminución de la actividad de la insulina por posible rotura de la cadena de frío. *Rev Esp Cien Farm.* 2020;1(2):210-4.



Caso clínico

## Intervención farmacéutica en terapia antidepresiva de un paciente con Enfermedad de Parkinson: a propósito de un caso

### Pharmaceutical intervention in antidepressive therapy of a patient with Parkinson's disease: report of clinical case

Ortega D

Farmacia comunitaria

Correspondencia: domingoortega@redfarma.org

Recibido: 24.12.20; aceptado: 13.01.21

**Resumen:** La enfermedad de Parkinson idiopática (EPI) cursa generalmente asociada a síntomas no motores como la depresión. En numerosas ocasiones los síntomas depresivos asociados a EPI suelen estar subestimados e infratratados, en parte por las reacciones adversas asociadas a la medicación. En el caso que presentamos, ponemos de manifiesto la importancia de optimizar la farmacoterapia de estos pacientes para mejorar los síntomas asociados a la depresión, y cómo con intervenciones desde la farmacia comunitaria podemos mejorar la calidad de vida de los pacientes con EPI.

**Abstract:** Idiopathic Parkinson's disease (IPD) is usually associated with non-motor symptoms such as depression. The depressive symptoms associated with IPD are often underestimated and undertreated, in part because of the adverse reactions associated with medication. In this case, we highlight the importance of medicines optimisation for these patients in order to improve the symptoms associated with depression, and how interventions from the community pharmacy can help improve the quality of life of patients with IPD.

**Palabras clave:** Enfermedad de Parkinson; Depresión; Síndrome serotoninérgico; Optimización de la farmacoterapia. **Keywords:** Parkinson's disease; Depression; Serotonin syndrome; medicines optimisation.

La enfermedad de Parkinson idiopática (EPI) está considerada como la enfermedad neurodegenerativa más prevalente después de la enfermedad de Alzheimer.

Es una enfermedad crónica que va evolucionando a través de una serie de fases. Su sintomatología es diversa, compleja, para la que actualmente no hay cura ni se conoce la causa que la desencadena. Su curso lentamente progresivo, se caracteriza por una degeneración de la pars compacta de la sustancia negra y la presencia de inclusiones neuronales denominadas cuerpos de Lewy, que están compuestos principalmente por

la proteína alfa-sinucleína. Las personas con EPI pueden experimentar síntomas motores como temblor en reposo, rigidez muscular, lentitud de movimiento o desequilibrio, y también otros no motores como alteraciones del sueño, problemas digestivos, alteraciones sensoriales o cambios emocionales y cognitivos. El mayor factor de riesgo es la edad [1].

Dentro de los síntomas no motores se encuentra la depresión que está asociada a cambios neurológicos en el proceso de la propia enfermedad. Los pacientes de EPI muestran anomalías en el sistema límbico y otras áreas

del cerebro asociadas a los procesos depresivos y a la producción de monoaminas [2].

Se estima que la depresión suele aparecer entre el 20% y el 50% de estos enfermos y contribuye muy significativamente a la discapacidad funcional, que afecta fundamentalmente a aspectos sociales. Por ello una terapia óptima para tratar la depresión y la ansiedad debe ser objetivo prioritario para mejorar la calidad de vida de estos pacientes [3].

Antonio es un paciente de 73 años que fue diagnosticado hace 20 años de EPI. Tratado con Levodopa 100 mg / Carbidopa 25 mg (3-2-2-3) y Selegilina 5 mg (1-0-1), además, tiene prescrito:

- Tamsulosina 400 mcg / solifenacina 6 mg (0-0-1) para hiperplasia benigna de próstata.
- Enalapril 20 mg (1-0-0) para hipertensión arterial.
- Metformina 850 (1-0-1) para diabetes mellitus II.
- Isosorbida mononitrato 20 mg (1-0-1) para una angina de pecho que sufrió.
- Ácido acetilsalicílico 100 mg (1-0-0) para prevención de accidente vascular.
- Bisoprolol hemifumarato 2,5 mg (1-0-0)
- Omeprazol 20 mg (1-0-0)
- Pitavastatina 1 mg (0-0-1)

Su hija, que es su cuidadora, nos comenta que ha empeorado ostensiblemente su estado de ánimo. Refiere que se ha visto agravado tras la etapa de confinamiento consecuencia de la pandemia de COVID-19. No quiere salir de casa, le cuesta conciliar el sueño, se encuentra muy triste y ha perdido el apetito. Observamos que también tiene prescrito:

- Desvenlafaxina comprimidos de liberación modificada 100 mg (1-0-0)
- Trazodona 100 mg (0-0-1)
- Alprazolam 500 mcg (a demanda).

Nos comenta que, de estos últimos medicamentos, sólo toma trazodona recetada por su médico de atención primaria para conciliar el sueño.

Alprazolam, prescrita como ansiolítico, le

deja “muy flojo” durante el día y abandonó desvenlafaxina a los pocos días de empezar a tomarla porque le produjo sudoración intensa, náuseas, mareos, taquicardias y agitación. Intentó al menos tres veces instaurar el tratamiento, con idéntico resultado.

Nos encontramos con un paciente de EPI con un trastorno depresivo que necesita tratamiento, pero que el indicado le ha propiciado una reacción adversa compatible con un síndrome serotoninérgico; un desorden inducido por fármacos caracterizado por alteración de la vigilia, de la actividad neuromuscular y del sistema nervioso autónomo. Los síntomas son inespecíficos y se vinculan con el aumento de la concentración de serotonina en las terminales axonales postsinápticas del sistema nervioso. Los medicamentos que pudieran estar involucrados son:

Desvenlafaxina: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN). Alcanza una concentración máxima al cabo de 75 horas y un estado de equilibrio a los 4-5 días, lo que coincide con la aparición de las reacciones adversas descritas por la cuidadora. En pacientes mayores de 65 años, hay tendencia al acúmulo de este fármaco, observándose un aumento en función de la edad. En mayores de 75 años la C<sub>max</sub> aumenta en un 32% y el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas (AUC) un 55%, por lo que hay que tener una mayor preocupación con los efectos adversos en este tipo de pacientes [4].

Trazodona: inhibidor moderado de la recaptación de serotonina y un agonista 5-HT<sub>1</sub>. Se describe una interacción clínicamente relevante con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina, como es el caso de la desvenlafaxina [4].

Selegilina: inhibidor irreversible de la monoaminoxidasa B (IMAO-B), produce un aumento de la concentración de dopamina en los segmentos cerebrales nigroestriados. Como consecuencia, mejora la función motora. Además, prolonga y refuerza el efecto de la levodopa, administrada simultáneamente al paciente. Selegilina suprime el efecto oxidante asociado al metabolismo de la dopamina, el cual puede favorecer la muerte celular a través de los radicales libres [4]. Es un

inhibidor selectivo que a partir de 10 mg/día empieza a perder su selectividad [5]. Aunque no se recomienda asociar con fármacos serotoninérgicos, el síndrome ocurre raramente y la combinación de IMAO-B con inhibidores de recaptación de monoaminas se tolera bien generalmente. Su uso concomitante tiene beneficios que superan los riesgos. Para evitar efectos adversos hay que tener en cuenta no superar la dosis de 10 mg diarios de selegilina y utilizar la mínima dosis eficaz de antidepresivos [6].

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), indicados en el tratamiento de la depresión de los pacientes con EPI, permiten mejorar las actividades cotidianas y las funciones motoras, pero los efectos secundarios hacen abandonar el tratamiento con frecuencia. Los IRSN son los más seguros, con alta eficacia en el tratamiento de la depresión y pocos efectos secundarios [2]. El SAD-PD TRIAL proporciona un alto nivel de evidencia en que la paroxetina y la venlafaxina, en liberación modificada, son efectivas en el tratamiento de la depresión en pacientes que cursan con EPI [7].

Entendemos que el uso concomitante de selegilina, trazodona y desvenlafaxina aumenta las concentraciones sinápticas de serotonina a niveles que el paciente podría no estar tolerando. Por tanto, y en base a lo anteriormente expuesto, proponemos el siguiente plan de actuación:

1. Suspender trazodona, sustituyéndola por una benzodiazepina (alprazolam p.e.) para inducir el sueño en caso necesario.

2. Usar un IRSN de liberación prolongada en menor dosis (venlafaxina retard 37,5 mg) para minimizar los efectos secundarios.
3. Elevar la dosis de antidepresivo en función de la respuesta.
4. Control de los valores de presión arterial del paciente de alto riesgo cardiovascular, ya que la introducción de IRSN se relaciona con aumentos de la presión arterial, para lo que proponemos realizar un AMPA.

Su médico acepta nuestra intervención y, tras dos meses con el nuevo tratamiento antidepresivo, ha mejorado su estado de ánimo y su calidad de vida con un buen control de su presión arterial. A día de hoy no ha sido necesario aumentar la dosis de antidepresivo.

Como conclusión, recalcar la importancia de optimizar el tratamiento antidepresivo en pacientes diagnosticados con EPI desde la farmacia. Fundamentalmente al instaurar dicho tratamiento, ya que durante los primeros días es cuando se determina la adherencia y el control de la enfermedad. Los trastornos del estado de ánimo se subestiman en este tipo de pacientes, puesto que los síntomas se superponen con las características motoras y funcionales de la EPI [3]. Un mal control de la depresión incide en una mayor dependencia del paciente, una evolución más rápida del deterioro cognitivo, altos ratios de ansiedad, mayor mortalidad y un incremento del impacto de la enfermedad sobre los cuidadores y familiares.

## Referencias bibliográficas

1. Zhuo C, Xue R, Luo L, Ji F, Tian H, Qu H, Lin X, Jiang R, Tao R. Efficacy of antidepressive medication for depression in Parkinson disease: a network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(22):e6698. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006698>
2. Mills KA, Greene MC, Dezube R, Goodson C, Karmarkar T, Pontone GM. Efficacy and tolerability of antidepressants in Parkinson's disease: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018;33(4):642-51. <https://doi.org/10.1002/gps.4834>
3. Ray S, Agarwal P. Depression and anxiety in Parkinson disease. *Clin Geriatr Med*. 2020;36(1):93-104. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.09.012>
4. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx>
5. Ryan M, Eatmon CV, Slevin JT. Drug treatment strategies for depression in Parkinson disease. *Expert Opinion Pharmacother*. 2019;20(11):1351-63. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1612877>

6. Aboukarr A, Giudice M. Interaction between Monoamine Oxidase B Inhibitors and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Can J Hosp Pharm.* 2018;71(3):196-207.
7. Richard IH, McDermott MP, Kurlan R, Lyness JM, Como PG, Pearson N, Factor SA, Juncos J, Serrano Ramos C, Brodsky M, Manning C, Marsh L, Shulman L, Fernández HH, Black KJ, Panisset M, Christine CW, Jiang W, Singer C, Horn S, Pfeiffer R, Rottenberg D, Slevin J, Elmer L, Press D, Hyson HC, McDonald W; SAD-PD Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease. *Neurology.* 2012;78(16):1229-36. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182516244>

Este trabajo debe ser citado como:

Ortega D. Intervención farmacéutica en terapia antidepresiva de un paciente con Enfermedad de Parkinson: a propósito de un caso. *Rev Esp Cien Farm.* 2020;1(2):215-8.



