

# rescifar

REVISTA  
ESPAÑOLA DE  
CIENCIAS  
FARMACÉUTICAS

REV ESP CIEN FARM., VOL 2, Nº 1 (JUNIO 2021)





# 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>Formulaciones para la cicatrización de heridas, presente y futuro</b>	
<i>Formulations for wound healing: present and future</i>	
Laseca-Arranz A, Sánchez-Dengra B, Bermejo-Sanz M, González-Álvarez I, González-Álvarez M .....	1-12
 <b>Efecto de los complementos alimenticios con propóleo en <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Escherichia coli</i> aislados de la microbiota de personas sanas</b>	
<i>Effect of food supplements with propolis on Staphylococcus aureus and Escherichia coli isolated from the microbiota of healthy people</i>	
Berlanga M, de Grau G, Marqués AM .....	13-22
 <b>Opciones terapéuticas en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer</b>	
<i>Therapeutic options in the treatment of Alzheimer's disease</i>	
Alonso M, Villa-Hermosilla MC, Fraguas-Sánchez AI, Fernández-Carballido A, Barcia E .....	23-31
 <b>Potencial terapéutico de <i>Cannabis sativa</i> (L. Cannabaceae): papel del cannabidiol en el tratamiento de la epilepsia refractaria infantil</b>	
<i>Therapeutic potential of Cannabis sativa: role of cannabidiol (L. Cannabaceae) in the treatment of childhood refractory epilepsy</i>	
Múrez-Díaz M, Moreno-Navarro IM .....	32-45
 <b>Desarrollo e implementación de un protocolo de actuación farmacéutica en Dermofarmacia</b>	
<i>Development and implementation of a protocol for pharmaceutical action in Dermopharmacy</i>	
Herrerías G, Rodríguez-Dalí I, Lucero MJ .....	46-53
 <b>Atención farmacéutica en el paciente crónico polimedicado</b>	
<i>Pharmaceutical care in the chronic polymedicated patient</i>	
Soria-Soto M, Trives C, Aguilar-Ros A, Montejo C .....	54-58
 <b>Aula de la salud: el farmacéutico como educador en salud</b>	
<i>Health classroom: the pharmacist as a health educator</i>	
Sánchez S, Díaz R, López F, Rivera MC, García MD .....	59-67
 <b>Nuevas estrategias terapéuticas para la reparación cardíaca tras un infarto de miocardio</b>	
<i>New therapeutic strategies for cardiac repair after myocardial infarction</i>	
Gil-Cabrerizo P, Garbayo E, Blanco-Prieto MJ .....	68-78

**Desarrollo y validación de un método analítico por HPLC para la determinación de vitaminas hidrosolubles (tiamina, riboflavina, nicotinamida, piridoxina y ácido ascórbico) en un jarabe, en la empresa Neofármaco Cia. Ltda.**

*Development and validation of an analytical method by HPLC for the determination of water-soluble vitamins (thiamine, riboflavin, nicotinamide, pyridoxine and ascorbic acid) in a syrup at Neofármaco Cia. Ltda.*

Dávila C, Santillán R, Pazmiño C.....79-97

# 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

**Referencias bibliográficas.** Se incluirán todas las citas que hayan sido utilizadas en la elaboración del artículo para que quede constancia de ellas. Deberán ser ordenadas según su aparición en el texto y ser incluidas dentro del mismo entre corchetes y con números arábigos.

Las referencias seguirán el modelo avalado por la National Library of Medicine (NLM), basado en las normas de Vancouver, que viene recogido en la página web <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>.

En el siguiente enlace se puede obtener más información sobre el modo de redactar las referencias bibliográficas, con [ejemplos concretos](#).

**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. 2021;2(1).

## 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



Revisión

## Formulaciones para la cicatrización de heridas, presente y futuro

### Formulations for wound healing: present and future

Laseca-Arranz A, Sánchez-Dengra B, Bermejo-Sanz M, González-Álvarez I\*, González-Álvarez M

Departamento de Ingeniería: Área de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad Miguel Hernández, España

\*Correspondencia: isabel.gonzalez@umh.es

Recibido: 05.07.21; aceptado: 12.07.21

**Resumen:** Las heridas son una alteración de la integridad de la piel a nivel estructural, morfológico y anatómico que se produce como consecuencia de un traumatismo, una intervención quirúrgica u otras razones y que, dependiendo de su envergadura, pueden presentar distintos grados de gravedad. El proceso de cicatrización consta de tres fases claramente diferenciadas: la fase inflamatoria, la proliferativa y la fase de remodelación que tienen como finalidad arrastrar patógenos y tejido dañado y regenerar el tejido para ir reduciendo la herida progresivamente. En la última fase, la de remodelación, se genera una costra debido el proceso de producción de colágeno es mayor que el proceso de degradación del mismo; el final del proceso de formación de la costra viene marcado por la acción de las metaloproteinasas de la matriz, las colagenasas, cuya función es degradar el colágeno. El proceso de cicatrización puede verse dificultado por diferentes factores como la desecación de la herida, la contaminación bacteriana, la aparición de necrosis, presión, trauma o edema u otros factores lo cual tiene como consecuencia la aparición de procesos de cicatrización no satisfactorios que dan lugar a cicatrices contracturas/normotróficas, atróficas, hipertóxicas o queloides. Para favorecer y facilitar el proceso de cicatrización se utilizan diversos grupos de principios activos como agentes antibióticos, reepitelizantes, etc. Sin embargo la forma farmacéutica tiene una gran relevancia para optimizar el proceso de cicatrización y reducir los signos visibles tras la conclusión del proceso. Los apósitos deben reunir una serie de requisitos como esterilidad, biocompatibilidad con la piel, deben ser capaces absorber el exceso de exudado y toxinas para evitar la maceración y contaminación, deben mantener un grado óptimo de humedad entre la herida y el apósito, deben proteger la herida de la contaminación bacteriana, prevenir el exceso de calor, tener una adecuada permeabilidad a los gases y se debe poder aplicar y retirar sin causar daños en la herida ni dolor. Recientemente se han prestado gran atención a los apósitos inteligentes aplicando tecnología sofisticada para optimizar el proceso de cicatrización al máximo.

**Abstract:** Wounds are defined as physical alterations in the structural, morphological and anatomical integrity of the skin tissue, which can be due to a trauma or a specific medical or physiological condition that can have different degrees of severity. In the wound healing process, three phases are distinguished: inflammatory, proliferative and remodeling, which aim to drag out pathogens and damaged tissue and regenerate the tissue to progressively reduce the wound. Finally, in the remodeling phase, the formation of a crust occurs because the synthesis of collagen exceeds its degradation; matrix metalloproteinases, such as collagenases, degrade collagen and mark the end of scab formation. Wound healing can be hampered by various factors such as desiccation, infection or abnormal bacterial pre-

sence, maceration, necrosis, pressure, trauma and edema resulting in unsatisfactory healing processes resulting in contractures/normotrophic, atrophic or hypertrophic scars or keloids. To promote and facilitate the healing process, various groups of active principles are used such as antibiotic agents or re-epithelializing agents. However, the pharmaceutical formulation has great relevance to optimize the healing process and reduce the visible signs after its end. Dressings must have a number of requirements such as sterility, biocompatibility with skin, must be able to absorb the excess of exudate and toxins to prevent maceration and contamination, must maintain an optimal degree of humidity between the wound and the dressing, must protect the wound from bacteria or excess heat, have adequate gas permeability and the application and removal must be performed without causing damage to the wound or pain. Recently, a lot of attention has been paid to smart dressings applying sophisticated technology to optimize the healing process to the maximum..

**Palabras clave:** Cicatrización de heridas; Regeneración tisular; Piel; Dermofarmacia. **Keywords:** Wound healing; Tissue regeneration; Skin; Dermopharmaceutical.

## 1. Introducción

La cicatrización es el proceso fisiológico que tiene lugar para resolver la pérdida de continuidad de la piel producida por una herida. En este complejo proceso están implicados varios tipos celulares que actúan de forma secuencial y superpuesta atraídos por citoquinas y se ve condicionado por factores generales como la circulación sanguínea, la nutrición o las patologías previas, así como por factores locales como la contaminación de la zona afectada, la temperatura o la deshidratación.

### 1.1. Fases de la cicatrización

El proceso se puede dividir en tres etapas: inflamación, proliferación y maduración, tal y como muestra la figura 1, cada una de ellas caracterizada por un tipo celular predominante y lleva unas citoquinas asociadas.

### a) Inflamación

La creación de todo tipo de herida origina en primer lugar vasoconstricción de los vasos para detener el sangrado, proceso de hemostasia. El contenido celular liberado fruto del daño es detectado por las células de Langerhans de la piel, que activan la respuesta inmune atrayendo a monocitos, neutrófilos y eosinófilos a través de sustancias quimioattractivas.

Paralelamente se produce la agregación plaquetaria y la activación de la cascada de la coagulación cuyo fin es generar un trombo de fibrina, que se une a la pared de los vasos formando una malla entrecruzada que impide la salida de sangre y actúa de matriz provisional para la migración posterior de los fibroblastos. El factor de Willebrand liberado por las células endoteliales es el responsable de la unión entre las plaquetas y el colágeno endoteliales [1].



Figura 1. Esquema de las fases del proceso de cicatrización de heridas.

A continuación, comienza la inflamación en sí, con vasodilatación y aumento de la permeabilidad para favorecer la llegada de fibroblastos y células inmunitarias. Las primeras células que llegan al lugar de la lesión son los neutrófilos, en las primeras 24 horas, también son los más abundantes, estos destruyen el tejido dañado a través de las enzimas elastasas y colagenasas y fagocitan las bacterias si las hubiera [1-3]. Aproximadamente a los tres días llegan los macrófagos, que pasan a ser las células principales del proceso. Su función es desbridar la herida y segregar las citoquinas necesarias para la cicatrización, estimulando a los fibroblastos y células epidérmicas, entre ellas el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento de transformación alfa y beta (TGF- $\alpha$  y TGF- $\beta$ ), la interleucina 1 (IL-1) y el factor de crecimiento insulínico (IGF). Adicionalmente estas sustancias son quimiotácticas y angiogénicas [2, 4].

#### b) Proliferación

El PDGF y las citoquinas segregadas por los macrófagos estimulan la migración de fibroblastos al lugar de la lesión para formar la matriz extracelular y epitelizar la herida desde los bordes. Estas células son necesarias para sintetizar el colágeno y la sustancia fundamental, compuesta por ácido hialurónico y proteoglicanos [1, 3]. Los fibroblastos cuentan con receptores de fibronectina que les permiten migrar por el coágulo e ir generando el tejido de granulación, compuesto por fibras de colágeno tipo I, II, III y la sustancia fundamental, simultáneamente el coágulo está siendo reabsorbido por los macrófagos. El tejido de granulación debe su nombre al aspecto que presenta, es rojizo por la vascularización y de aspecto granular. Los propios fibroblastos siguen estimulando la angiogénesis para asegurar la llegada de oxígeno y nutrientes, lo que les permitirá seguir sintetizando colágeno [4, 5].

El TGF- $\beta$ , da lugar a una matriz secundaria más estable, los fibroblastos sufren un cambio estructural y reducen la síntesis de ácido hialurónico, aumentando la de colágeno tipo I, III, V, elastina y preteoglicanos. Algunos

fibroblastos se transforman en miofibroblastos, y adquieren la capacidad de contraer la herida en torno a 0,6 mm al día [1, 5].

El siguiente paso es la formación de nueva epidermis. El factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento transformante alfa (TGF- $\alpha$ ), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y el factor de crecimiento queratocítico (KGF) liberados por las células epiteliales del borde de la herida promueven la proliferación de queratinocitos desde los bordes hacia el centro. Los queratinocitos migran por el tejido de granulación maduro, camino facilitado gracias a que los macrófagos van degradando la fibrina. En este momento el aspecto de la herida cambia, los bordes adquieren una coloración rosada y la herida se queda al mismo nivel que el resto de la piel [1, 4].

#### c) Maduración

Esta última fase es la más larga, pudiendo prolongarse hasta los dos años [1, 6]. Alrededor de la tercera semana se produce una reorganización de las fibras de colágeno, los capilares creados en la angiogénesis se necrosan y son reabsorbidos por los macrófagos, sustituyéndose por más colágeno. Las metaloproteinasas, especialmente la colagenasa tipo I, destruyen el colágeno desnaturalizado, tipo III, y los proteoglicanos. Este proceso se acompaña de un cambio de aspecto en el tejido cicatricial, disminuye su grosor y adquiere progresivamente una apariencia homogénea con la piel sana circundante, está poco vascularizado, e inicialmente es lampiño y sin glándulas sebáceas ni sudoríparas. Sin embargo, un defecto a tener en cuenta es que nunca se recupera por completo la resistencia contráctil de la zona reparada, que aproximadamente alcanza un 80 % de la resistencia inicial a los seis meses [1, 4, 5].

#### 1.2. Defectos en la cicatrización

El complejo proceso de cicatrización se ve influenciado tanto por factores locales, como la colonización bacteriana, la hipoxia por aporte deficiente de sangre o la ubicación de la lesión en la que la tensión de la zona dificulta la reparación; como por factores sistémicos como

la edad, las comorbilidades, especialmente diabetes, enfermedades cardiovasculares o estados de inmunodepresión, la malnutrición, el tabaquismo o medicamentos como los corticosteroides, que afectan negativamente al proceso. Entre las complicaciones más habituales que retrasan el proceso, están las infecciones bacterianas, en las que la diabetes, la obesidad, la inmunodepresión y las alteraciones circulatorias juegan un papel predisponente y hacen que esté justificado el uso de antibioterapia tanto por vía tópica como sistémica [1, 7, 8].

Por otro lado, se dan cicatrices defectuosas o viciosas y patológicas. Las primeras hacen referencia a anomalías anatómicas que resultan en un acabado poco estético, son de carácter estable, no inflamatorio, y pueden ser debidas al empleo de una técnica inadecuada, como una sutura imperfecta o a una mala evolución de la herida por traumatismos o infección [9].

Las cicatrices patológicas que conducen a un crecimiento anormal por exceso se clasifican en hipertróficas y queloides, ambas son tumores fibrosos benignos en los que hay un exceso de proteínas de matriz extracelular, fundamentalmente colágeno y fibrosis, pero presentan diferencias estructurales y moleculares [7, 10]. Las cicatrices hipertróficas son eritematosas, pruriginosas, y con relieve pero no se extienden más allá de la superficie de la herida inicial. Son más frecuentes en zonas sometidas a estiramientos, crecen con rapidez durante 3-6 meses y con el tiempo, alrededor de 2 años, tienden a aplanarse. Los queloides se induran y crecen sobrepasando los límites de la herida. Pueden aparecer años después del trauma con un crecimiento más lento pero duradero, no se aplanan e incluso reaparecen a pesar de su exéresis. pueden aparecer en áreas no traccionadas y son más frecuentes en las razas africana y asiática [7, 10, 11]. Los fibroblastos en ambos casos están sobreactivados y esto hace que las proteínas de la matriz extracelular, fibronectina, colágeno y ácido hialurónico estén aumentadas, siendo la cantidad de colágeno 7 y 20 veces mayor en cicatrices hipertróficas y queloides respecto a la piel sana. La relación entre el colágeno tipo I y III también se encuentra alterada, especialmente en los queloides con una relación 17:1 cuando lo normal sería de 5:1. Respecto a la actividad enzimática

también difieren, en los queloides la actividad colagenasa es mucho menor, por los elevados niveles de los inhibidores de su actividad como la  $\alpha$ -2 macroglobulina y la  $\alpha$ -1 antitripsina [7, 10, 12]. Estructuralmente la disposición de las fibras es distinta, situándose en paralelo a la superficie epitelial en las hipertróficas y en forma de haces gruesos conectados al azar y dispuestos aleatoriamente en los queloides. Por otra parte, el principal causante de la fibrosis es la respuesta anómala al TGF- $\beta$ 1 que se da en la cicatrices hipertróficas y un mecanismo de apoptosis dañado en los queloides [10, 12]. Los tratamientos de primera línea de estas anomalías son los corticoides intralesionales y las láminas de silicona por ser los menos agresivos [7].

Cuando la cicatrización es anormal pero por defecto el resultado es una cicatriz atrófica, en la que la síntesis de colágeno ha sido incompleta o bien un exceso de actividad enzimática ha degradado el colágeno y la grasa subcutánea y el resultado se manifiesta como una cicatriz deprimida, hundida respecto a la piel sana circundante. Son frecuentes tras el acné u otros procesos inflamatorios e infecciosos como la viruela, y en caso de requerir tratamiento los más extendidos son el láser y el relleno con ácido hialurónico [13].

### 1.3. Objetivo

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión sobre los principales tratamientos y formulaciones disponibles para favorecer el proceso de cicatrización y evitar los defectos mencionados previamente.

## **2. Material y métodos**

La siguiente revisión se ha desarrollado empleando las bases de datos Medline, Web of Science y Google Scholar y las siguientes palabras clave: "Cicatrización de heridas", "Regeneración tisular", "Piel", "Sistemas de Liberación de Medicamentos" y "Tecnología Farmacéutica", entre otras. Además, se han consultado los productos disponibles en España para la cicatrización en el catálogo del Centro de Información de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y, de la información recuperada, a continuación, se incluye aquella considerada de mayor relevancia y actualidad.

### 3. Resultados y discusión

#### 3.1. Formulaciones tópicas disponibles para la cicatrización de heridas

La causa y el tipo de herida es determinante a la hora de decidir el tratamiento más adecuado, ya que no tarda lo mismo ni requiere los mismos cuidados una úlcera por presión, una diabética, una quemadura, una intervención quirúrgica o un rasguño, pero sí hay una serie de principios activos que son de uso común en el tratamiento de estas lesiones. Los medicamentos de uso tópico y productos sanitarios empleados contienen antisépticos, antibióticos, desbridantes, y emolientes solos o en combinación en su composición.

La elección del tipo de cura no está exenta de polémicas, a día de hoy sigue habiendo discrepancias y la elección del procedimiento depende en gran medida de la experiencia del profesional sanitario. Sin embargo, hace años se procedía a la cura tradicional o en ambiente seco, en la que se limpiaba y secaba la herida con gasas estériles (apósitos pasivos) y se aplicaban antisépticos y antimicrobianos realizando curas a diario, lo cual retrasaba la cicatrización ya que disminuía la temperatura y la humedad del lecho de la lesión, y exponía a la herida a la contaminación exterior [8]. Este procedimiento quedó descartado y actualmente se tiende a la cura en ambiente húmedo, mediante apósitos activos de frecuencia de cambio variable según el tipo de lesión. La evidencia actual avala este tipo de cura ya que evita la desecación, la oclusión previene la infección y acelera el desbridamiento, se estimula la granulación y aumenta el confort del paciente, ya que las condiciones fisiológicas de la herida son semejantes a las de la epidermis inferior, por lo que todo esto promueve la cicatrización [8, 14].

Entre la gama de productos usados para la cura en ambiente húmedo se encuentran los hidrocoloides, espumas de poliuretano, alginatos, e hidrogeles impregnados con distintos principios activos, entre ellos antisépticos, antibióticos, desbridantes, y emolientes solos o en combinación en su composición. Estos apósitos deben ser biocompatibles, semipermeables al agua y al oxígeno para promover la renovación tisular e hipoalergénicos para no provocar una respuesta inmune que retrase la curación [15].

A modo de resumen, el primer paso y más importante siempre es la limpieza de la herida, con solución salina al 0,9 %, isotónica y con el mismo pH que el plasma [15], con presión suficiente como para arrastrar partículas, restos de curas previas y tejido necrótico, y, a continuación, secar cuidadosamente por presión. En este momento, con la herida abierta, están contraindicados los antisépticos povidona, clorhexidina o peróxido de hidrógeno por ser citotóxicos y perjudicar al crecimiento de las células sanas, retrasando la cicatrización. Tampoco se debe usar ningún producto que tiña la superficie, tipo violeta de genciana ya que enmascararía el aspecto de la lesión [8, 15].

A continuación se procede al desbridamiento, que consiste en retirar el tejido necrótico o desvitalizado compuesto por células muertas, gérmenes, detritus o esfacelos, que suponen una barrera mecánica en la resolución de la herida [15]. En función de la gravedad, el aspecto de la lesión y los condicionantes particulares del paciente, el desbridamiento puede ser quirúrgico, enzimático, autolítico, osmótico o mecánico [15–17].

- Desbridamiento quirúrgico: es el método más rápido y selectivo para eliminar el tejido desvitalizado. Se realiza con bisturí por profesionales con experiencia debido al riesgo de hemorragia, infección bacteriana, daño a estructuras colindantes y dolor ocasionado. Está especialmente indicado ante signos de infección, zonas de necrosis extensas, escaras gruesas adherentes y úlceras profundas; requiere terapia analgésica y está contraindicado en pacientes anticoagulados, úlceras tumorales e inmunodeprimidos [15–17].
- Desbridamiento enzimático: Implica la ruptura de cadenas proteicas, degradando el colágeno desnaturalizado y la elastina por la acción de enzimas desbridantes exógenas de acción local, como colagenasa, tripsina y fibrinolisisina, su acción está condicionada por el pH y pueden resultar desactivadas por la acción de otros agentes medicamentosos empleados en las curas [15–17].
- Desbridamiento autolítico: Es el mecanismo más fisiológico que existe ya que potencia las capacidades naturales del organismo para

deshacerse de los tejidos que dificultan la reparación con la mera aplicación de apósitos de hidrogel o hidrocoloides oclusivos que mantienen la hidratación, promueven la fibrinólisis y la acción de enzimas endógenas sobre el tejido necrótico, aunque el proceso es más lento que otros métodos y menos eficaz en caso de necrosis extensas [15].

- Desbridamiento osmótico: Se basa en el intercambio selectivo de fluidos de densidades diferentes aplicando soluciones hiperosmolares hidrófilas que absorben el exudado [15, 16].
- Desbridamiento mecánico: Es un proceso no selectivo y con frecuencia doloroso, que elimina el tejido necrótico por hidroterapia, con agua irrigada a presión, o mediante el proceso húmedo-seco que consiste en aplicar una gasa humedecida (en solución salina al 0,9 %) sobre la herida dejándola secar para después retirarla y eliminar el tejido que ha quedado adherido [15–17].

Un aspecto muy relevante para decidir el tipo de apósito a emplear es la presencia de exudado. En caso de heridas exudativas se debe optar por apósitos absorbentes capaces de absorber los fluidos generados para evitar la maceración, el mal olor y la infección. Entre los existentes en el mercado están los hidrocoloides, cuyo componente principal es la carboximetilcelulosa sódica que al absorber el exudado forma un gel idóneo para mantener las condiciones de cura húmeda en caso de baja cantidad de exudado y ausencia de infección. En exudados de mayor volumen se aplican apósitos de espumas de poliuretano (foams, apósitos hidroactivos, o hidrocapilares), que mantienen la humedad, pero tampoco son adecuados en caso de infección. Por último, los de mayor absorción son los alginatos, compuestos por sales de calcio y sodio, también poseen acción hemostática

y su característica diferencial respecto a los anteriores es que pueden emplearse en úlceras infectadas [16]. En cambio, si no hay exudado, el apósito óptimo es aquel que hidrata la zona. En este caso se emplean hidrogeles, que son redes tridimensionales de polímeros hidrófilos que absorben y retienen gran cantidad de agua en su interior. Los polímeros empleados se clasifican según su origen en naturales o sintéticos y en función de su carga en catiónicos, aniónicos o no iónicos [18].

### 3.2. Principios activos empleados en la cura de heridas

Entre los compuestos utilizados en el manejo de heridas está la alantoína, que desde hace más de 60 años se usa para prevenir, tratar y reducir cicatrices [19, 20]. Es una urea hidantoína de bajo peso molecular (158,12 g/mol), con una solubilidad de 5,26 mg/ml, presente en múltiples cosméticos por sus propiedades hidratantes, queratolíticas y antiirritantes [21, 22]. Su papel curativo en la cicatrización se debe a su capacidad para favorecer la eliminación del tejido necrótico, estimular la mitosis celular y la epitelización. Hace unos años, el ensayo *in vivo* de Araújo et al. [20] mostró que la mera hidratación con una emulsión O/A ya mejoraba el proceso, pero el mecanismo de alantoína era la modulación de la de la inflamación y la estimulación de fibroblastos, y aunque no se observase mayor contracción de la herida, se sintetizaba antes el colágeno consiguiendo mayor organización del tejido neoformado. Las formulaciones comerciales contienen entre un 2 y un 5 % de alantoína, en forma de pomadas, cremas, hidrogeles o parches de distinta composición y combinada con otros agentes hidratantes, antiinflamatorios o antibióticos [19–21]. Entre las formulaciones más utilizadas en España están Antigrietum®, Polaracrem® y Urgo Cicatrices®, cuya concentración y posología se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Concentración de alantoína de las formulaciones comercializadas.

Marca comercial	C (mg/g)	Posología
Antigrietum®	20	Cada 12 horas
Polaracrem®	5	Cada 6-12 horas
Urgo Cicatrices®	No disponible	Cada 12-24 horas

Ante la presencia de signos de infección local como son la presencia de edema, bordes eritematosos, aumento de la temperatura, inflamación, dolor, o mal olor así como para prevenir su aparición en heridas con riesgo de infección se recurre a la terapia antibiótica. Las bacterias que con mayor frecuencia causan infección son *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*, aunque no se suele realizar estudio microbiológico y el tratamiento es empírico [23]. Cuando la causa de la pérdida de continuidad de la piel es una quemadura, los microorganismos responsables de la infección suelen ser *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*. La vía de administración es preferentemente tópica con mupirocina, ácido fusídico o bacitracina entre otros, reservando la antibioterapia sistémica para los casos más graves, ya que con la administración local se consiguen altas concentraciones de fármaco en el sitio concreto de infección evitando la aparición de resistencias que conlleva la pauta sistémica, además son de fácil aplicación, su absorción es escasa y suelen ser bien tolerados salvo casos de irritación local o alergias [23, 24].

Otra familia de antibióticos tópicos son los aminoglucósidos, como neomicina y gentamicina. La neomicina se obtiene del cultivo de *Streptomyces fradiae*, es bactericida, se une irreversiblemente a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano inhibiendo la síntesis proteica, aunque también puede inhibir la ADN polimerasa bacteriana. Su amplio espectro de acción le hace útil contra bacterias aerobias Gram positivas, especialmente estafilococos, Gram negativos y *Mycobacterium tuberculosis*. Sin embargo, es inactiva frente a anaerobias, poco eficaz contra estreptococos y *P. aeruginosa* es resistente a su acción. Para mejorar su acción frente a Gram positivos se suele combinar con bacitracina, y con polimixina B para Gram negativos. Se formula como neomicina sulfato, que no se absorbe a través de la piel intacta pero lo hace rápidamente cuando esta se encuentra lesionada [24, 25]. Se indica en infecciones superficiales de heridas menores y postquirúrgicas, como adyuvante en quemaduras y en dermatosis crónicas. Un inconveniente común de los aminoglucósidos es su potencial oto y nefrotóxico, aunque es poco probable, con la aplicación local podría darse el caso si se aplicase de forma continua y sobre zonas muy extensas, lo que sí es más frecuente

es que produzca dermatitis por contacto, con una prevalencia que oscila del 1-6 %, e incluso mayor en caso de piel ulcerada [24, 26]. No se formula en monoterapia, si no que se combina con otros antibióticos o corticosteroides tópicos para reducir la inflamación y calmar el dolor que puede darse en el proceso de reparación epitelial. Las presentaciones comercializadas en España son en forma de pomada o crema, en concentraciones de 3,5 a 7,2 mg/g, algunas de ellas son Menaderm Neomicina<sup>®</sup>, Antihemorroidal Cinfa<sup>®</sup>, Rinobanedif<sup>®</sup>, Tisuderma Irujol Neo<sup>®</sup> (con clostripeptidasa), Positon<sup>®</sup>, Abicrem<sup>®</sup>, Aldoderma<sup>®</sup>, Blastostimulina<sup>®</sup>, Dermo hubber<sup>®</sup>, Midacina<sup>®</sup>, Synalar<sup>®</sup> y Pomada antibiótica Liade<sup>®</sup> (triple antibiótico) [27].

En cuanto al uso de antiinflamatorios en la cicatrización, se tiende a incluir corticosteroides en las formulaciones tópicas, reservando la administración sistémica de AINES y corticosteroides en casos de dolor moderado o grave. Tradicionalmente la aplicación tópica de antiinflamatorios emplea AINES para el alivio del dolor y la inflamación asociado a alteraciones musculoesqueléticas, reservando los corticoides tópicos a casos de dermatosis con hiperproliferación y eccemas, cuya potencia antiinflamatoria se basa en su capacidad de producir vasoconstricción cutánea [28, 29]. Es por ello que las formulaciones disponibles para alteraciones de la piel, combinan corticoides y no AINES con antibióticos; sin embargo, los corticoides tópicos tienen efectos adversos como el adelgazamiento de la epidermis, la inhibición de los melanocitos, la atrofia dérmica al actuar sobre los fibroblastos con producción de estrías, la fragilidad cutánea que se manifiesta con hematomas producidos con microtraumatismos y el retraso en la cicatrización de heridas. Además, en ocasiones se produce un uso abusivo, y el hecho de que la piel esté lesionada hace que según la zona en la que se aplique su absorción sea mayor, por ello y para reservar su uso en aquellos procesos en los que sean verdaderamente necesarios, la sustitución de los mismos por AINES puede resultar beneficiosa.

Formulaciones previas a base de espumas de poliuretano con liberación sostenida de ibuprofeno, fueron testadas en heridas crónicas que cursan con dolor persistente, mostrando un efecto local favorable en el lecho de la herida,

que mostraba alta concentración de fármaco en el exudado con niveles sistémicos indetectables. Este efecto local se consiguió con dosis más bajas a las utilizadas por vía oral, 50 mg por apósito de 10x10 cm. Otra cosa a tener en cuenta es que pacientes con deterioro vascular, como los pacientes diabéticos que adolecen de úlceras cutáneas, pueden tener un efecto menor del antiinflamatorio y/o analgésico oral debido a su mala perfusión, para ellos sería especialmente adecuado el empleo de formulaciones locales [30].

Por otra parte, destaca un compuesto cuyas utilidades han sido explotadas más recientemente, el factor de crecimiento epidérmico o EGF por sus siglas en inglés. El EGF es un polipéptido de 53 aminoácidos que cuenta con 6 residuos de cisteína con los que forma 3 puentes disulfuro, esenciales para su afinidad por el receptor. De manera fisiológica se encuentra en plaquetas, macrófagos y fluidos como orina, saliva, leche o plasma. Inicialmente fue purificado de las glándulas submandibulares de roedores y mamíferos y se le atribuyeron propiedades de mantenimiento de la mucosa gastroesofágica [31, 32]. Su unión al receptor transmembrana, REGF, es saturable y tiene actividad cinasa de tirosina; sin embargo, en un ambiente de inflamación continua como el de las heridas crónicas se regula a la baja. Actúa a nivel molecular aumentando la síntesis de ácido hialurónico, fibronectina, RNA y DNA, estimula la proliferación y migración de queratinocitos, induciendo al mismo tiempo la acción de fosfatasa duales específicas que reducen su propia señal; actúa como citoprotector estimulando la diferenciación celular y la regeneración de nervios periféricos y sobre los fibroblastos en los que promueve su multiplicación aumentando la síntesis de colágeno tipo I y la fuerza tensil [31, 33]. Se emplea en formulaciones tópicas al 0,01 % p/p solo o en combinación con otros principios activos como la sulfadiazina argéntica (Herbemin®), el ácido hialurónico o el colágeno y no solo en el proceso de cicatrización y úlceras cutáneas, también en úlceras mucosas, en cicatrices queloides, quemaduras, dermatitis y alopecias inducidas por quimioterapia, y a nivel cosmético muestra efectos antimelanogénicos y anti-aging [31–33].

### 3.3. Formulaciones novedosas para la cicatrización de heridas

Además de todos los tratamientos disponibles mencionados en los apartados anteriores, la cicatrización de heridas es un ámbito ampliamente investigado por el gran coste económico y social que se deriva de la atención de pacientes con heridas crónicas que no cicatrizan [34]. Entre las formulaciones novedosas más estudiadas se encuentran los nanosistemas de liberación de fármacos, ya que permiten una liberación controlada de las moléculas activas, así como su protección de la degradación [35]. Algunos ejemplos de estas formulaciones novedosas son los siguientes:

- **Liposomas:** son vesículas bicapa de naturaleza anfipática constituidas por fosfolípidos especialmente adecuadas para albergar moléculas hidrófilas en su interior, y capaces de transportar fármacos hidrófobos en la bicapa. Esta estructura protege al fármaco de la degradación y permite la cobertura de la herida mientras crea un ambiente húmedo favorecer de la cicatrización. Las innovaciones en este ámbito conducen a la aparición de liposomas deformables (transfersomas), que incorporan un activador de borde, como el colato de sodio o el Tween 80, lo que les confiere mayor flexibilidad y la capacidad de atravesar el estrato córneo [35]. A modo de ejemplo, se pueden citar los liposomas deformables preparados en 2017 por Kianvash y colaboradores cargados de curcumina y administrados una vez al día durante 18 días, mostraron: acortar el proceso de inflamación, prevenir la infección, promover la fibrosis, la angiogénesis, la reepitelización y la contracción de la herida [36].
- **Nanopartículas poliméricas:** estos sistemas coloidales elaborados a partir de polímeros protegen al fármaco de las proteasas presentes en el lecho de la herida y permiten su liberación controlada, disminuyendo la frecuencia de aplicación. Como polímero estrella destaca el ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA) seguido de alginato, gelatina o quitosán. Numerosas publicaciones muestran las propiedades de estos sistemas cuando se cargan con fármacos antimicrobianos y factores de crecimiento, así como su influencia en la regulación de

la inflamación, la neovascularización y la organización de la zona reepitelizada [35].

- Nanopartículas inorgánicas: son aquellas cuya matriz está constituida por compuestos inorgánicos, como las nanopartículas metálicas, de carbono y de cerámica. Entre las más estudiadas destacan las nanopartículas de plata y las de peróxido de zinc, que reúnen propiedades antimicrobianas y promotoras de la cicatrización [35]. Un estudio llevado a cabo en conejos a los que se les provocó una herida por quemadura infectada con *P. aeruginosa* (PA6) y *A. niger* (AN4) mostró que las nanopartículas de peróxido de zinc aumentaban la velocidad de cicatrización en comparación con los animales control y con aquellos tratados con sulfadiazina argéntica [37].
- Nanopartículas lipídicas: incluyen nanopartículas lipídicas sólidas (SLN) y vehículos lipídicos nanoestructurados (NLC), surgen con el objetivo de superar a los liposomas, se elaboran habitualmente a partir de lípidos fisiológicos y no se emplean solventes orgánicos en su preparación. La diferencia entre los dos tipos de nanopartículas lipídicas está en su estructura, las SLN son redes cristalinas sin imperfecciones, constituidas a partir de lípidos sólidos a temperatura ambiente y con pequeños huecos sobre los que se carga el fármaco, mientras que los NLC presentan una estructura imperfecta que les permite aumentar el grado de carga y están constituidos por una mezcla de lípidos sólidos y líquidos, lo que mejora su solubilidad respecto a los sólidos [35, 38]. Un estudio del año 2014 en el que se empleaban ambas nanopartículas lipídicas (SLN y NLC) cargadas con factor de crecimiento epidérmico (EGF) demostró que, tras ser administradas dos veces a la semana, eran capaces de mejorar el cierre de la herida y su reepitelización [39].
- Estructuras nanofibrosas: están constituidas a partir de cadenas de poliméricas continuas naturales y artificiales que forman láminas para poder emplearse en ingeniería de tejidos. Entre sus características está su similitud con la matriz extracelular y su capacidad para aumentar la interacción célula-fármaco. Se elaboran habitualmente por la técnica del

electrohilado obteniéndose nanofibras con una relación área/volumen elevada que permite aumentar la transferencia de los fármacos que portan [35, 40]. En algunas ocasiones, estas estructuras nanofibrosas se emplean para encapsular otras nanoestructuras como hicieron en 2016 Zhang y colaboradores que introdujeron nanopartículas magnéticas de  $Fe^3O_4$  en una red tridimensional de policaprolactona-polietilenglicol-policaprolactona, que resultó no ser citotóxica y aumentar la adhesión celular in vitro [39].

- Nanohidrogeles: son redes poliméricas tridimensionales y porosas con propiedades idóneas favorecedoras de la cicatrización debido a su capacidad de absorción de fluidos acuosos, que permite mantener las condiciones de cura húmeda, evitar la deshidratación, permitir la oxigenación y proporcionar confort al paciente gracias a tener una textura suave. Estas propiedades hacen que sean considerados como una formulación ideal en el tratamiento de heridas [35]. Nanohidrogeles de quitosán con aloe vera en una proporción 1:3 demostraron aumentar el grado de cicatrización en ratas a los 3 y 7 días tras provocar la herida. Además, estos fueron capaces de regular la presencia de macrófagos en la misma [41].

Por otro lado, los progresos en el campo de la impresión 3D, han permitido un gran avance en la bioimpresión para la regeneración tisular, la cual sería especialmente interesante en el tratamiento de heridas profundas para evitar la aparición de cicatrices. No obstante, se necesita un mayor estudio antes de que esta técnica pueda considerarse clínicamente relevante, ya que, además, de las propias células epiteliales en una piel funcional sería necesario incluir vasos sanguíneos, folículos pilosos y glándulas sudoríparas [42].

Los parches con micro o nanoagujas también suponen una terapia innovadora para la cicatrización de heridas, que, siendo mínimamente invasivos y dolorosos, son capaces de liberar su contenido directamente bajo las capas más superficiales de la epidermis [34, 43]. Por citar un ejemplo, Chi y colaboradores, publicaron en 2020 una investigación en la que empleaban un parche de quitosán con

microagujas que resultó ser eficaz para prevenir la infección bacteriana y para promover la cicatrización mediante la liberación controlada del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) [44].

Finalmente, varios investigadores han tratado de desarrollar dispositivos inteligentes capaces de monitorizar la evolución del proceso de cicatrización a partir de datos como el pH de la herida, su temperatura o la presencia de glucosa [34]. En 2018, Mostafalu y colaboradores publicaron el desarrollo de un nuevo apósito inteligente para el tratamiento de heridas crónicas. Este dispositivo estaba constituido por un hidrogel cargado con micropartículas sensibles a la temperatura, un pequeño calentador y sensores de pH y temperatura, todo ello conectado a un pequeño módulo electrónico capaz de comunicarse por bluetooth con un dispositivo móvil, de forma que, el personal sanitario, sería capaz de saber cuál es el estado de la herida y controlar la temperatura del calentador para provocar una mayor o una menor liberación de fármaco según interese [45].

#### 4. Conclusiones

De la siguiente revisión puede concluirse que son muchas las formulaciones disponibles o en desarrollo para el tratamiento de heridas, las cuales van mucho más allá de la tradicional cura en ambiente seco. Además, puede apreciarse que el estudio de nuevos dispositivos inteligentes y de liberación controlada hace que la obtención del apósito “ideal” se encuentre cada vez más cerca. Aunque, se debe seguir trabajando en esta línea para lograr dispositivos seguros, eficaces y aprobados por las agencias reguladoras.

#### Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el proyecto: “Modelos in vitro de evaluación biofarmacéutica” [SAF2016-78756 (AEI/FEDER, EU)] de la Agencia Estatal Investigación y la Unión Europea a través de FEDER (Fondo Europeo de Desarrollo Regional). Bárbara Sánchez-Dengra recibió una beca del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades de España [FPU17/00530].

#### Contribuciones de los autores

Todos los autores han contribuido a la redacción de este manuscrito.

#### Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

#### Referencias bibliográficas

1. Lucha-Fernández V, Muñoz-Mañez V, Fornes-Pujalte B, Garcia-Garcerá M. La cicatrización de las heridas. *Enferm Dermatol.* 2008;2:8–15.
2. Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, Gurtner GC. Wound healing: A cellular perspective. *Physiol Rev.* 2019;99:665–706. <https://doi.org/10.1152/physrev.00067.2017>.
3. Landén NX, Li D, Stähle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73:3861–85. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2268-0>.
4. Ozgok MK, Regan JP. Wound Healing. *StatPearls [Internet]*, StatPearls Publishing; 2021.
5. Singh S, Young A, McNaught CE. The physiology of wound healing. *Surg (United Kingdom).* 2017;35:473–7. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2017.06.004>.
6. Negut I, Grumezescu V, Grumezescu AM. Treatment strategies for infected wounds. *Molecules.* 2018;23. <https://doi.org/10.3390/molecules23092392>.
7. Herranz P. Pautas de cicatrización de heridas. *Cicatrices, guía valoración y Trat.*, 2012, p. 3–34.
8. Comisión de curas, cuidados de enfermería. *Manual de protocolos y procedimientos en el cuidado de las heridas.* 2a edición. Madrid: Hospital universitario de Móstoles; 2017.
9. Chaput B, Courtade-Saïdi M, de Bonnezeze G, Eburdery H, Crouzet C, Chavoïn JP, et al. Anomalías de la cicatrización. *EMC - Cirugía Plástica Reparadora y Estética.* 2012;20:1–13. [https://doi.org/10.1016/S1634-2143\(12\)62746-0](https://doi.org/10.1016/S1634-2143(12)62746-0).

10. Karppinen SM, Heljasvaara R, Gullberg D, Tasanen K, Pihlajaniemi T. Toward understanding scarless skin wound healing and pathological scarring. *F1000Research*. 2019;8:787. <https://doi.org/10.12688/f1000research.18293.1>.
11. Son D, Harijan A. Overview of surgical scar prevention and management. *J Korean Med Sci*. 2014;29:751–7. <https://doi.org/10.3346/jkms.2014.29.6.751>.
12. Rippa AL, Kalabusheva EP, Vorotelyak EA. Regeneration of Dermis: Scarring and Cells Involved. *Cells*. 2019;8:607. <https://doi.org/10.3390/cells8060607>.
13. Artzi O, Cohen S, Koren A, Niv R, Friedman O. Dual-plane hyaluronic acid treatment for atrophic acne scars. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19:69–74. <https://doi.org/10.1111/jocd.12991>.
14. Reyes-Rocha BL, Álvarez-Aguirre A, Arciniega-Vega KF, Barajas-Pozos A. Cost-effective therapy in wet environment versus traditional therapy: the case of a patient with lower limb ulcer. *Gerokomos*. 2016;27(2):85–8.
15. Colenci R, Abbade LPF. Fundamental aspects of the local approach to cutaneous ulcers. *An Bras Dermatol*. 2018;93:859–70. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20187812>.
16. Servicio Madrileño de Salud. Recomendaciones para el tratamiento local de úlceras cutáneas crónicas de la comunidad de Madrid. Madrid: Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.; 2010.
17. Rojas-Álvarez A, Rufián-Martínez B, Rubio-Gómez M. Tipos de desbridamiento de heridas. *Técnica enfermera. PortalesMedicosCom*. 2018;13:203.
18. Martínez-Martínez M. Desarrollo y aplicaciones de hidrogeles para la administración y liberación modificada de fármacos [Tesis Doctoral]. Valencia: Universidad de Valencia; 2017.
19. Prager W, Gauglitz GG. Effectiveness and Safety of an Overnight Patch Containing Allium cepa Extract and Allantoin for Post-Dermatologic Surgery Scars. *Aesthetic Plast Surg*. 2018;42:1144–50. <https://doi.org/10.1007/s00266-018-1172-4>.
20. Araújo LU, Grabe-Guimarães A, Mosqueira VCF, Carneiro CM, Silva-Barcellos NM. Profile of wound healing process induced by allantoin. *Acta Cir Bras*. 2010;25:460–6. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502010000500014>.
21. Forero-Doria O, Polo E, Marican A, Guzmán L, Venegas B, Vijayakumar S, et al. Supramolecular hydrogels based on cellulose for sustained release of therapeutic substances with antimicrobial and wound healing properties. *Carbohydr Polym*. 2020;242:116383. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116383>.
22. National Center for Biotechnology Information. PubChem 2021. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.
23. García-Arenzana JM. Manejo de las infecciones cutáneas bacterianas en el ámbito ambulatorio. *Farmakoter Inf Inf Farmacoter*. 2018;26:57–64.
24. Martínez-Chamorro M. Antibioterapia tópica en pediatría. Grupo de Patología Infecciosa de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. 2019:1–25.
25. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Irujol Neo pomada 2015. [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/51376/51376\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/51376/51376_ft.pdf).
26. Roé E, Dalmau J, García X, Corella F, Puig L. Antibioterapia. *Farm Prof*. 2006;20:51–5.
27. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA. Centro de información de medicamentos. Madrid. 2021. <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
28. Benedí J, Romero C. Terapia antiinflamatoria tópica. *Farm Prof*. 2006;20:58–63.
29. Shukla SK, Sharma AK, Gupta V, Yashavarddhan MH. Pharmacological control of inflammation in wound healing. *J Tissue Viability*. 2019;28:218–22. <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2019.09.002>.
30. Price P, Fogh K, Glynn C, Krasner DL, Osterbrink J, Sibbald RG. Why combine a foam dressing with

- ibuprofen for wound pain and moist wound healing? *Int Wound J.* 2007;4:1–3. <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2007.00310.x>.
31. Esquirol-Caussa J, Herrero-Vila E. Factor de crecimiento epidérmico, innovación y seguridad. *Med Clin (Barc).* 2015;145:305–12. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2014.09.012>.
  32. Esquirol-Caussa J, Herrero-Vila E. Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) y geles de silicona en el abordaje de heridas, quemaduras y cicatrices: revisión de la literatura. *Cir Plást Iberolatinoam.* 2017;43:387–94. <https://doi.org/10.4321/S0376-78922017000500009>.
  33. Gama-Méndez AM, Gómez-Villa R, Contreras-Ruiz J. Epidermal growth factor: Uses in clinical dermatology. *Dermat Cosmet Méd Quir.* 2014;12:128–32.
  34. Farahani M, Shafiee A. Wound Healing: From Passive to Smart Dressings. *Adv Healthc Mater.* 2021:2100477. <https://doi.org/10.1002/adhm.202100477>.
  35. Wang W, Lu KJ, Yu CH, Huang QL, Du YZ. Nano-drug delivery systems in wound treatment and skin regeneration. *J Nanobiotechnology.* 2019;17:82. <https://doi.org/10.1186/s12951-019-0514-y>.
  36. Kianvash N, Bahador A, Pourhajbagher M, Ghafari H, Nikoui V, Rezayat S, et al. Evaluation of propylene glycol nanoliposomes containing curcumin on burn wound model in rat: biocompatibility, wound healing, and anti-bacterial effects. *Drug Deliv Transl Res.* 2017;7:654–63. <https://doi.org/10.1007/S13346-017-0405-4>.
  37. Ali SS, Morsy R, El-Zawawy NA, Fareed MF, Bedaiwy MY. Synthesized zinc peroxide nanoparticles (ZnO<sub>2</sub>-NPs): a novel antimicrobial, anti-elastase, anti-keratinase, and anti-inflammatory approach toward polymicrobial burn wounds. *Int J Nanomedicine.* 2017;12:6059. <https://doi.org/10.2147/IJN.S141201>.
  38. Lamas-Pillo A. Desarrollo de sistemas micro y nano particulares de liberación sostenida para administración parenteral [Tesis Doctoral]. Madrid: Universidad Complutense; 2016.
  39. Gainza G, Pastor M, Aguirre JJ, Villullas S, Pedraz JL, Hernandez RM, et al. A novel strategy for the treatment of chronic wounds based on the topical administration of rhEGF-loaded lipid nanoparticles: In vitro bioactivity and in vivo effectiveness in healing-impaired db/db mice. *J Control Release.* 2014;185:51–61. <https://doi.org/10.1016/J.JCONREL.2014.04.032>.
  40. Mofazzal-Jahromi MA, Sahand-Zangabad P, Moosavi-Basri SM, Sahandi-Zangabad K, Ghamarypour A, Aref AR, et al. Nanomedicine and advanced technologies for burns: Preventing infection and facilitating wound healing. *Adv Drug Deliv Rev.* 2018;123:33–64. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.08.001>.
  41. Ashouri F, Beyranvand F, Boroujeni NB, Tavafi M, Sheikhan A, Varzi AM, et al. Macrophage polarization in wound healing: role of aloe vera/chitosan nanohydrogel. *Drug Deliv Transl Res.* 2019;9(6):1027–42. doi: 10.1007/s13346-019-00643-0.
  42. Van Kogelenberg S, Yue Z, Dinoro JN, Baker CS, Wallace GG. Three-Dimensional Printing and Cell Therapy for Wound Repair. *Adv Wound Care.* 2018;7:145–55. <https://doi.org/10.1089/wound.2017.0752>.
  43. Barnum L, Samandari M, Schmidt TA, Tamayol A. Microneedle arrays for the treatment of chronic wounds. *Expert Opin Drug Deliv.* 2020;17:1767–80. <https://doi.org/10.1080/17425247.2020.1819787>.
  44. Chi J, Zhang X, Chen C, Shao C, Zhao Y, Wang Y. Antibacterial and angiogenic chitosan microneedle array patch for promoting wound healing. *Bioact Mater.* 2020;5:253–9. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.02.004>.
  45. Mostafalu P, Tamayol A, Rahimi R, Ochoa M, Khalilpour A, Kiaee G, et al. Smart Bandage for Monitoring and Treatment of Chronic Wounds. *Small.* 2018;14:1703509. <https://doi.org/10.1002/smll.201703509>.

Este trabajo debe ser citado como:

Laseca-Arranz A, Sánchez-Dengra B, Bermejo-Sanz M, González-Álvarez I, González-Álvarez M. Formulaciones para la cicatrización de heridas, presente y futuro. *Rev Esp Cien Farm.* 2021;2(1):1-12.

Artículo original

## Efecto de los complementos alimenticios con propóleo en *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* aislados de la microbiota de personas sanas

Effect of food supplements with propolis on *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* isolated from the microbiota of healthy people

Berlanga M, de Grau G, Marqués AM\*

Laboratorio de Microbiología, Departamento de Biología Sanidad y Medio Ambiente. Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación. Universidad de Barcelona

\*Correspondencia: ammarques@ub.edu

Recibido: 09.04.21; aceptado: 30.05.21

**Resumen:** Los productos apícolas se usan como suplemento alimenticio por sus características nutritivas y sus efectos antimicrobianos, antiinflamatorios y antioxidantes. En este trabajo se estudia la actividad antimicrobiana de los complementos alimenticios Bechipropol, Bechiplus y Bechigola y el propóleo, componente base de dichas formulaciones, en *Staphylococcus aureus* (muestras nasales) y *Escherichia coli* (muestras de heces) aisladas de personas sanas y en bacterias lácticas (ej. *Lactobacillus* sp.). También se analiza la susceptibilidad de estas cepas a diferentes antibióticos y la interacción de los complementos alimenticios con estos antibióticos. Se ha observado que la mayoría de los aislados de la microbiota presentan un nivel elevado de sensibilidad tanto a los antibióticos como a los complementos alimenticios y al propóleo. No obstante, las cepas de *E. coli* estudiadas presentan menos susceptibilidad a los antibióticos que las cepas de *S. aureus*. Los complementos alimenticios mostraron mayor actividad antimicrobiana, respecto al propóleo solo. Este aumento de la actividad podría ser debido a los diferentes componentes de las fórmulas, siendo probablemente los extractos vegetales los responsables de este aumento en la actividad antimicrobiana. La combinación de Bechiplus con ampicilina no tiene ningún efecto sobre la susceptibilidad en las cepas estudiadas. Sin embargo, en el caso de la eritromicina, para todas las cepas estudiadas, se ha constatado un efecto antagónico, es decir que se necesita aumentar la concentración de antibiótico para poder observar la inhibición del crecimiento. Para la tetraciclina y ciprofloxacina, se observa el efecto antagónico con las cepas de *E. coli*. En cualquier caso, es recomendable no mezclar estos complementos alimenticios con un tratamiento antibiótico. Por otro lado, respecto a las bacterias lácticas no se observó actividad inhibitoria de los complementos alimenticios ni del propóleo, pudiendo indicar que no alteran la microbiota láctica beneficiosa que se encuentra en el tracto digestivo en las personas sanas.

**Abstract:** Bee products are used as food supplements (FS) due to their nutritional properties and their antimicrobial, anti-inflammatory and antioxidant effects. In this work, the antimicrobial activity of the FS Bechipropol, Bechiplus and Bechigola as well as propolis, an important component of these formulations, was studied in *Staphylococcus aureus* (nasal samples) and *Escherichia coli* (stool samples), isolated from healthy people, and lactic bacteria (e.g., *Lactobacillus* sp.). The effect of the FS on the susceptibility of these strains to different antibiotics was analyzed. Most of the isolated microbial strains were found to be highly sensitive to antibiotics as well as to the FS and propolis when these were applied separately, although *E. coli* was less susceptible to antibiotics than *S. aureus*. The FS showed

greater antimicrobial activity (lower MIC) than propolis alone, probably due to the plant extracts in their composition. The combination of Bechiplus with ampicillin had no effect on the susceptibility of the studied strains, but an antagonistic effect was found with all the strains when combined with erythromycin, that is, the inhibition of growth required a higher concentration of antibiotic. Such an antagonistic effect was also observed in *E. coli* strains with tetracycline and ciprofloxacin. Therefore, the mixing of these FS with an antibiotic treatment is not recommendable. Finally, no inhibitory activity of FS or propolis was observed on the beneficial lactic microbiota found in the digestive tract in healthy people.

**Palabras clave:** Complementos alimenticios, propóleo, susceptibilidad, antibióticos, antagonismo.  
**Keywords:** Dietary supplement, propolis, susceptibility, antibiotics, antagonism.

---

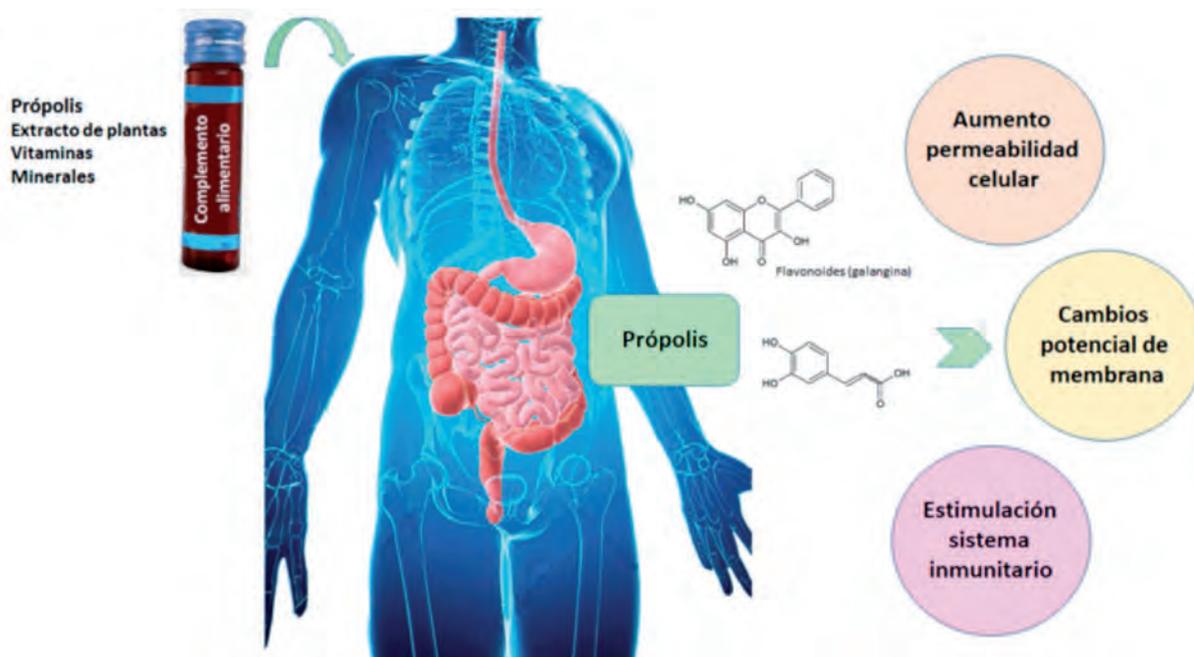
## 1. Introducción

Después del hambre, el segundo gran enemigo de la humanidad fueron las enfermedades infecciosas. En las últimas décadas, la incidencia e impacto de las epidemias infecciosas se han reducido espectacularmente. Este “milagro” se debe a los progresos sin precedentes de la medicina del siglo XX, que nos ha proporcionado vacunas, antibióticos y mejoras higiénicas en cuanto a potabilización del agua, condiciones higiénicas en los hospitales y medidas en la seguridad alimentaria. En 2010, la tasa de mortalidad por las enfermedades infecciosas se redujo al 3 % en los países industrializados [1, 2]. Simultáneamente, la esperanza de vida ha aumentado en los países industrializados de aproximadamente los 50 años en el siglo XIX, a unos 80 en la actualidad. La pandemia por el coronavirus CoV-SARS-2, causante de la enfermedad denominada Covid-19, es un giro “inesperado” de la creencia que las enfermedades infecciosas estaban controladas.

Comer y beber es la actividad que con más frecuencia se hace a lo largo de la vida. Actualmente vivimos en una sociedad muy avanzada tecnológicamente y en los países industrializados no se tiene “hambre” específica de nutrientes. Nunca hubo tanto donde escoger. Sin embargo, las sociedades de los países industrializados tienen una forma de vida que implica altos niveles de estrés, incorrectos hábitos alimentarios, falta de ejercicio, obesidad y otros factores que perjudican la salud [3, 4]. En este contexto, parte de la sociedad, es cada vez más consciente que uno de los factores que pueden influir en su estado de salud es la dieta. En este sentido, los complementos

alimenticios (CA) aportan vitaminas, minerales, ácidos grasos, antioxidantes, proteínas, fibras, extractos de plantas y otros nutrientes que no se obtienen mediante la alimentación convencional [5]. En situaciones de desnutrición o convalecencia pueden desempeñar un papel en el mantenimiento de la salud [6, 7]. Y también se pueden usar para equilibrar la dieta. Sin embargo, también se debe tener en cuenta que estos complementos administrados en altas dosis podrían ser perjudiciales para la salud, como el exceso de hierro [8]. Los CA no son medicamentos y no podrá atribuirles propiedades preventivas, curativas o de tratamiento de enfermos, pero si tienen efectos beneficiosos en la vitalidad, conciliación del sueño o como reguladores intestinales entre otros muchos efectos [9]. Así, los productos apícolas como la miel, el polen, el pan de abeja, la jalea real y el propóleo ganan importancia como complemento alimentario por sus características nutritivas que además pueden ayudar en la protección de la salud [10]. Las propiedades “promotoras” de la salud del propóleo se derivan de su composición química, que determina sus versátiles efectos farmacológicos, tales como antimicrobianos, antiinflamatorios, antiproliferativos, antioxidantes, cicatrizantes y conservantes [11-15] (Fig. 1).

La composición química del propóleo es muy variable y cambia según la región geográfica, el clima, el medio ambiente y época de cosecha. Hasta ahora se han identificado más de 420 compuestos químicos en muestras de propóleos procedentes de diversas regiones geográficas del mundo [12, 14]. Los principales grupos de compuestos químicos que se encuentran



**Figura 1.** El propóleo en los complementos alimenticios. El propóleo es una mezcla resinosa compleja producida por las abejas (*Apis mellifera*). A pesar de la gran diversidad de la composición química los diferentes propóleos se caracterizan por presentar similar actividad biológica siendo antimicrobianos, antiinflamatorios, antiproliferativos, antioxidantes, cicatrizantes y conservantes. En la imagen se muestra los posibles mecanismos relacionados con la actividad antimicrobiana [5]. Imagen del tracto digestivo de Sebastian Kaulitzki.

presentes en los propóleos son ceras, polifenoles (ácidos fenólicos y flavonoides) y terpenoides. Los propóleos de España contienen como principales compuestos flavonoides la pinocembrina, galangina, naringenina, acacetina y crisina y como principales ácidos fenólicos el ácido cafeico, p-coumárico y ferúlico [16].

La microbiota intestinal desempeña un papel crucial en el metabolismo de compuestos químicos derivados de los alimentos ingeridos, especialmente aquellos que no son digeridos en el intestino delgado [17]. La enorme cantidad de células bacterianas que habitan el intestino grueso forma un ecosistema complejo. La adecuada integración entre los componentes del entorno intestinal, la microbiota y el sistema inmunitario del huésped se consideran marcadores clave de salud. Cambios en el equilibrio entre estos componentes, conducen a la disbiosis y enfermedad [18]. Existen importantes diferencias interindividuales en las especies bacterianas que colonizan el tracto gastrointestinal [19, 20]. Esta diferenciación de la composición de la microbiota intestinal se debe a la influencia de diversos factores, tales como modo de nacimiento (parto natural vs. cesárea), tipo de alimentación durante los

primeros meses de vida (leche materna vs. leche de fórmula), la edad, la ubicación geográfica, el medio ambiente, los hábitos alimentarios (incluidos los probióticos), uso de antibióticos [19-21]. Sin embargo, a pesar de la gran diversidad de especies bacterianas, la mayoría de ellas pertenecen básicamente sólo cuatro filos bacterianos: Firmicutes (64 %), Bacteroidetes (23 %), Proteobacteria (8 %) y Actinobacteria (3 %) [21-23]. La microbiota intestinal, y su microbioma (conjunto de genes), está equipada con un gran conjunto de diferentes enzimas capaces de hidrolizar polisacáridos complejos, amidas, ésteres y lactonas, etc. La microbiota intestinal también interviene en la transformación de los polifenoles de la dieta (90-95 % de la ingesta total de polifenoles llegan al colon prácticamente intactos) en compuestos biológicamente activos absorbibles [24].

En este trabajo se presenta la actividad antimicrobiana de los complementos alimenticios Bechipropol, Bechiplus y Bechigola y el propóleo, componente base de dichas formulaciones (Tabla 1) en bacterias que forman parte de la microbiota en personas sanas, tales como *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y algunos *Lactobacillus* sp. Con dichas bacterias también

**Tabla 1.** Componentes, expresados en mg/10 mL, de los complementos alimenticios estudiados

<i>BECHIPROPOL</i>		<i>BECHIPLUS</i>		<i>BECHIGOLA</i>	
Jalea real	600	Vit E	6	Vit C	60
Acerola	720	Vit B6	0,7	Vit E	6
Propóleo	100	Vit B12	1,25	Beta-caroteno	10
Equinácea	100	Zinc	1,7	Manganeso	1,8
Vit C natural	60	Selenio	0,105	Cobre	1
Vit E	6	Manganeso	0,6	Rabo de gato	1000
Beta-caroteno	1	Cobre	0,500	(Aceites esenciales)	3
Vit B1	0,5	Acerola	120	Agrimonia	1000
Vit B2	1,4	(Vit C)	60	(Taninos)	100
Vit B6	0,7	Maitake	100	Equinácea	250
Vit B12	1,25	(Polifenoles)	30	(Aceites esenciales)	3,75
Cobre	0,5	Tomillo común	25	Rosa silvestre	86
Manganeso	0,6	(Aceite esencial)	1	(Vit C)	60,2
Magnesio	56,4	Menta piperita	25	Propóleo	100
		(Aceite esencial)	1,63		
		Jalea real	600		
		Jalea real liofilizada	200		
		Bioflavonoides cítricos	200		
		Ácido pangámico	100		
		Propóleo	100		
		Galangina	2,5		
		Quercetina	100		
		N-acetilcisteína	50		
		Coenzima Q10 (ubiquinona)	30		

se ha estudiado el nivel de susceptibilidad a diferentes antibióticos y la interacción positiva o negativa que pudieran tener los productos con propóleo y los antibióticos analizados.

### 1. Material y métodos

#### *Microorganismos estudiados*

Se han estudiado tres grupos de microorganismos: (1) 18 cocos grampositivos aislados en agar sangre (AS) y agar manitol hipersalino (MSA) a partir de muestras de las fosas nasales de individuos sanos e identificados como *Staphylococcus aureus* por pruebas bioquímicas tradicionales, dos cepas de origen hospitalario resistentes a la metilina (MRSA) y dos cepas de la colección ATCC, una sensible a la metilina (ATCC9144) y otra resistente (ATCC 43300). (2) Se han estudiado 19 bacilos gramnegativos aislados en agar MacConkey a partir de muestras de heces de individuos sanos e identificados como *Escherichia coli* por pruebas bioquímicas tradicionales, una cepa de origen hospitalario con elevada resistencia a beta-lactámicos (BLEA) y dos cepas de colección, *E. coli* ATCC 10536 y *E.*

*coli* O157:H7 CECT 4972. (3) Finalmente, se han estudiado 21 bacterias lácticas que pertenecen a la colección de nuestro laboratorio. El grupo de individuos escogidos para el aislamiento de *E. coli* y *S. aureus* fueron personas sanas entre 20–22 años, que se ofrecieron voluntariamente al estudio. Las muestras nasales y las de heces no pertenecen a los mismos individuos.

#### *Determinación de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI)*

Se ha estudiado la actividad antimicrobiana de tres CA, Bechipropol, Bechiplus y Bechigola (Bechinatural Nutrition S.L., Alicante, España), y propóleo (Bechinatural Nutrition S.L., Alicante, España) mediante la determinación de la CMI en medio sólido [25]. Se estableció la CMI como la concentración más baja del propóleo o CA que inhibía el crecimiento en la superficie del agar.

#### *Determinación de la sensibilidad a los antibióticos*

Se ha estudiado el nivel de sensibilidad a los antibióticos realizado un antibiograma [25] utilizando los siguientes discos de antibióticos

tetraciclina (30 µg, Oxoid), clindamicina (2 µg, Oxoid), oxacilina (1 µg, Oxoid), cefalotina (30 µg, Oxoid), eritromicina (15 µg, Oxoid), sulfafurazol (300 µg, Oxoid), tobramicina (10 µg, BioRad), ciprofloxacina (5 µg, BioRad), ampicilina (10 µg, BioRad), ticarcilina (75 µg, BioRad) y colistina (50 µg, BioRad) (BD Sensidisk, Canadá).

#### *Interacción entre la actividad antimicrobiana de los antibióticos y el Bechiprocol*

Se ha estudiado la interacción entre el Bechiprocol y la actividad antimicrobiana de cuatro antibióticos: ampicilina, tetraciclina, eritromicina y ciprofloxacina (Sigma-Aldrich, Alemania), según modificación de la técnica descrita por Regueira Neto et al., [14]. Los microorganismos utilizados en el estudio son cinco cepas de *S. aureus* con diferentes características (cepa 121 (sensible al Bechiprocol y resistente a los antibióticos), cepa 19 (sensible al Bechiprocol y antibióticos), dos cepas MRSA hospitalarias y *S. aureus* ATCC 9144). Seis cepas de *E. coli* (cepa 1 (resistente a los antibióticos), cepa 98 (resistencia intermedia a los antibióticos), cepa 131 (sensible a los antibióticos), *E. coli* ATCC10537, *E. coli* 0157:H7 CECT 4972 y *E. coli* BLEA).

Se determinó la CMI del antibiótico y Bechiprocol más antibiótico y se calculó el valor del índice de concentración inhibitoria fraccional (FIC). El valor del índice FIC tiene en cuenta la combinación de productos (en este caso un complemento alimentario y un antibiótico) que produce el mayor cambio de la CMI respecto al antibiótico individual. Cuando la combinación de ambos compuestos resulta en un FIC < 0,5, existe una interacción sinérgica (la combinación produce un aumento de la actividad inhibitoria respecto al compuesto individual). Entre 0,5–4, interacción indiferente, y > 4, antagonismo [26].

### **3. Resultados y discusión**

#### *Susceptibilidad a los antibióticos y actividad antimicrobiana de los CA frente a *S. aureus* y *E. coli* de la microbiota de personas sanas*

Se ha estudiado el nivel de sensibilidad a los antibióticos en los aislados de *S. aureus* procedentes de la microbiota nasal y *E. coli* de heces de personas sanas, además éstas se han comparado con cepas de colección y clínicas de origen hospitalario resistentes.

Se ha observado que la mayoría de los aislados de la microbiota presentan un nivel elevado de sensibilidad (Tabla 2) hecho que se puede asociar con ausencia de presión selectiva por uso de antibióticos en personas sanas. A pesar de ello, hay dos aislados tanto de *S. aureus* como *E. coli* con reducida sensibilidad, semejante a las cepas clínicas. En cualquier caso, las cepas de *E. coli* estudiadas son más resistentes a los antibióticos que las cepas de *S. aureus*. Esta mayor resistencia es habitual y se asocia con la mayor complejidad de la pared bacteriana de las bacterias gramnegativas. La membrana externa presente en los microorganismos gramnegativos es un impedimento remarcable para el acceso de los antibióticos a su lugar de acción intracelular.

Los complementos alimenticios, mostraron mayor actividad antimicrobiana (CMI más baja), respecto al propóleo solo. Este aumento de la actividad podría ser debido a los diferentes componentes de las fórmulas, siendo probablemente los extractos vegetales los responsables de este aumento en la actividad antimicrobiana. El CA con mayor actividad antimicrobiana es el Bechigola, especialmente en el caso de *S. aureus*. Las CMIs del propóleo y CA es prácticamente la misma independientemente del nivel de resistencia a los antibióticos de las cepas ensayadas. Este resultado puede indicar un mecanismo de actividad antimicrobiana diferente.

El extracto alcohólico de propóleo es más efectivo frente a bacterias grampositivas que bacterias gramnegativas. Este resultado está de acuerdo con trabajos previos [15]. La actividad antimicrobiana del propóleo y por tanto los CA que lo contienen, parece ser consecuencia de la acción de sus componentes, particularmente los flavonoides y se produciría a diferentes niveles afectando permeabilidad de la membrana, desestabilización de membranas con disipación del potencial de membrana, que afectaría a la formación de ATP, lo que afectaría al sistema de transporte activo de la célula y al movimiento. Por otra parte, el propóleo también estimula el sistema inmunitario lo que podría favorecer la destrucción del microorganismo. Esta acción múltiple dificulta la aparición de resistencias [11, 14, 27, 28]. No obstante, los componentes del propóleo pueden hidrolizarse en una suspensión bacteriana por enzimas hidrolíticos liberados por las bacterias [28].

**Tabla 2.** Número de antibióticos sensibles y CMI de los diferentes complementos alimenticios estudiados y del propóleo de los aislados de *S. aureus* y *E. coli*

Nº sensibilidades frente a antibióticos (nº aislados)	CMI Propóleo (mg/mL)	CMI Bechiprocol (mg/mL)	CMI Bechiplus (mg/mL)	CMI Bechigola (mg/mL)
<b><i>Staphylococcus aureus</i></b>				
<i>S. aureus</i> cepas microbiota				
10 (3)	5	1,2*	1,2*	0,3*
9 (5)	5	1,2 (2,5)	1,2 (0,6)	0,6-0,3
8 (3)	5	1,2 (0,6)	0,6 (1,2)	0,6 (0,3)
7 (5)	5	2,5-0,6	1,2-0,6	0,6-0,3
6 (2)	5	2,5-0,6	1,2-0,6	0,6-0,3
<i>S. aureus</i> ATCC 9144 10 (1)	5	2,5	2,5	1,2
<i>S. aureus</i> MRSA 4 (1)	5	2,5	2,5	1,2
<i>S. aureus</i> MRSA Z452 5 (1)	5	2,5	2,5	1,2
<i>S. aureus</i> MRSA Z 644 4 (1)	5	2,5	2,5	0,6
<b><i>Escherichia coli</i></b>				
<i>E. coli</i> cepas microbiota				
8 (3)	>10	2,5	1,2	1,2
7 (6)	>10	2,5	2,5-1,2	1,2
6 (4)	>10	2,5	1,2 (2,5)	1,2
5 (4)	>10	2,5	1,2	1,2
4 (2)	>10	2,5	1,2	1,2
<i>E. coli</i> ATCC 10536 9 (1)	>10	2,5	1,2	1,2
<i>E. coli</i> O157:H7 8 (1)	>10	2,5	1,2	1,2
<i>E. coli</i> BLEA Z694 2 (1)	>10	2,5	1,2	1,2
* Las CMIs (concentración mínima inhibitoria) de los CA (complementos alimenticios) se expresan en concentración de propóleo presente en la dilución que es inhibitoria correspondiendo 2,5 mg/mL con una dilución del CA de 1/4; 1,2 mg/mL con una dilución 1/8 del CA; 0,6 mg/mL con una dilución del CA de 1/16 y 0,3 mg/mL con una dilución del CA de 1/16.				

Graikou et al. [12] estudiaron la actividad antimicrobiana de diferentes propóleos de la zona del Mediterráneo, ricos en diterpenos, frente a bacterias grampositivas, negativas y levaduras. Los valores de CMI descritos se encuentran entre 2,05–0,05 mg/mL, pero no se pudo correlacionar la actividad antimicrobiana con una zona geográfica o composición química concreta. En nuestro caso, los resultados obtenidos con los CA (y propóleo) presentan actividades de CMI a concentraciones de mg. La revisión realizada por Freires et al. [11] con propóleo rojo del Brasil describe una notable actividad antimicrobiana frente a microorganismos orales responsables de las caries y patógenos bacterianos relacionados con la periodontitis, con un rango de CMIs entre 25–250 µg/mL. Esta divergencia tan marcada en las concentraciones de propóleo inhibitorias

puede estar relacionada con sus componentes y también con las técnicas empleadas en el estudio y la lectura de la CMI. La determinación de la CMI es el método de referencia para estudiar la actividad antimicrobiana de los productos. Si los compuestos a estudiar son complejos, se trabaja a concentración elevada y además presentan cierta turbidez, la lectura visual del crecimiento en medio líquido se hace muy difícil o imposible. Esto ha llevado a diferentes autores a emplear diferentes reactivos para medir la presencia de células vivas como la resazurina [14], o bioluminiscencia [29]. En este trabajo hemos realizado la determinación de la CMI en medio sólido. Es un método de referencia, cuyos resultados se corresponden con los obtenidos en medio líquido. La preparación laboriosa del material está compensada por la fácil lectura

visual del crecimiento y del control de las posibles contaminaciones [29].

Actividad antimicrobiana de los complementos alimenticios (CA) frente bacterias lácticas

Se ha estudiado el efecto de los CA frente a bacterias lácticas. Las bacterias lácticas son microorganismos probióticos que se encuentran en varias localizaciones del cuerpo, como la vagina y tracto digestivo. Tienen un efecto beneficioso pues además de participar en la maduración del sistema inmune y obtención de nutrientes, el pH ácido que producen, consecuencia de su metabolismo, protege los diferentes hábitats frente a la colonización por microorganismos patógenos exógenos. Se ha estudiado como se afectaba el crecimiento de 21

bacilos lácticos de la colección del laboratorio junto con *Pediococcus pentosaceus* CECT 4695 y *Lactobacillus plantarum* ATCC8014 como microorganismos de referencia (Tabla 3).

De acuerdo con los resultados obtenidos, las bacterias lácticas son resistentes, de forma homogénea al propóleo a la concentración de uso, pues no se observó inhibición del crecimiento. También se encontró una escasa actividad inhibitoria de todos los complementos alimenticios comparando los resultados con los observados en *S. aureus* y *E. coli*. Es de destacar, que el uso de los CA estudiados no afecta al crecimiento de las bacterias lácticas estudiadas, pudiendo indicar este resultado que no alteran la microbiota láctica beneficiosa que se encuentra

Tabla 3. CMI de los diferentes complementos alimenticios estudiados y del propóleo de los aislados de bacterias lácticas

Número de bacterias lácticas	CMI Propóleo (mg/mL)	CMI Bechipropol (mg/mL)	CMI Bechiplus (mg/mL)	CMI Bechigola (mg/mL)
21	>10	5*	5*	5*
<i>P. pentosaceus</i>	>10	5	5	5
<i>L. plantarum</i>	>10	5	5	5

Las CMI (concentración mínima inhibitoria) de los CA (complementos alimenticios) se expresan en concentración de propóleo presente en la dilución que es inhibitoria correspondiendo 5 mg/mL con una dilución del CA de 1/2.

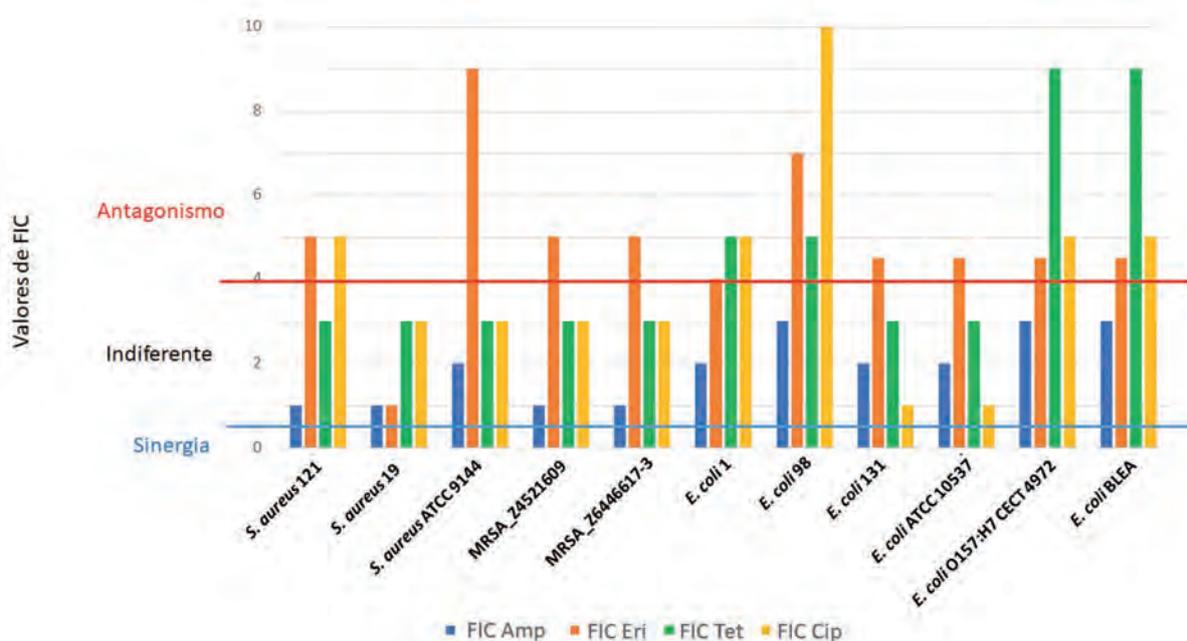


Figura 2. Índice de concentración inhibitoria fraccional (FIC) de Bechipropol en combinación con diferentes antibióticos, tales como ampicilina (Amp), eritromicina (Eri), tetraciclina (Tet) y ciprofloxacina (Cip).

en el tracto digestivo en las personas sanas. Estos resultados son similares a los realizados con propóleo en la microbiota gastrointestinal en pollos en cuanto a que no afecta la microbiota de lactobacilos. En este estudio se observó que había una reducción del número de géneros de *Enterobacteriaceae* y aumentaba la cantidad de enterococos y lactobacilos. Estos cambios podrían ayudar a mejorar el bienestar, el estado de salud y el rendimiento de los pollos de engorde [30].

#### *Interacción entre la actividad antimicrobiana de los antibióticos y el Bechipropol*

Se ha estudiado *in vitro* si la combinación de y Bechipropol, con diferentes antibióticos podría modificar la sensibilidad de las bacterias frente dichos antibióticos (Fig. 2).

Con el CA estudiado se ha observado que la combinación del mismo con ampicilina, no tiene ningún efecto sobre los cambios en la susceptibilidad en las cepas. Sin embargo, en el caso de la eritromicina, para todas las cepas estudiadas se ha constatado un efecto antagónico, es decir que se necesita aumentar la concentración de antibiótico para poder observar la inhibición del crecimiento. Para la tetraciclina y ciprofloxacina, se observa el efecto antagónico en el caso de las cepas de *E. coli*. En estudios previos la combinación de propóleos con fármacos antimicrobianos reveló un efecto sinérgico entre propóleo y antibióticos como ciprofloxacino en tratamiento experimental de queratitis por *Staphylococcus aureus* [31], con amoxicilina, ampicilina, cefalexina, cloranfenicol, tetraciclina y neomicina y *Salmonella typhi* [32]. Como en el caso del estudio de las susceptibilidades al propóleo, es difícil obtener resultados comparables utilizando la mezcla de productos naturales del propóleo, dada la enorme diversidad en composición y efectos biológicos.

En cualquier caso, para este CA, se podría indicar la conveniencia de no mezclar estos complementos alimenticios con un tratamiento antibiótico. Es conocido que la mezcla de antibióticos y alimentos, en algunas ocasiones puede tener un efecto negativo. Las tetraciclinas, se absorben por el tracto intestinal y la ingestión de alimentos, especialmente los derivados de leche, algunos antiácidos y fármacos con hierro

reducen su absorción. Las mezclas tan complejas que forman algunos CA hace muy difícil su estudio y la extracción de conclusiones a pesar de sus propiedades positivas para la salud y sus posibles interacciones medicamentosas.

El propóleo no parece tener efectos secundarios después de su administración a ratones o seres humanos. No se observaron alteraciones en las actividades enzimáticas (lactato deshidrogenasa y aspartato aminotransferasa), niveles de lípidos (colesterol, colesterol de lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos y lípidos totales) en el suero de ratas tratadas con propóleo, en comparación con el grupo de control [28]. Se ha sugerido que una concentración segura para los seres humanos podría ser de 1,4 mg / kg al día, o aproximadamente 70 mg / día. Sus efectos potencialmente beneficiosos dependen del tipo de propóleo. La estandarización universal del propóleo es difícil y compleja, pero es imprescindible un estudio detallado de la composición del propóleo y de su origen botánico, porque la composición de la fuente vegetal determina composición de propóleo. El uso de muestras caracterizadas químicamente para los ensayos biológicos es la manera de investigar sus propiedades y hacer comparativos los estudios, para la "estandarización" y el control de calidad de una muestra dada.

#### **4. Conclusiones**

La mayoría de las bacterias aisladas de personas sanas presentan un nivel de sensibilidad elevado a los antibióticos, siendo las bacterias gramnegativas (*E. coli*) más resistentes que las bacterias grampositivas (*S. aureus*), como era esperable por presentar una envuelta bacteriana más compleja.

Los complementos alimenticios presentaron acción antimicrobiana, mayor que el propóleo, probablemente debido a la presencia de extractos vegetales de su formulación. Esta actividad antimicrobiana es independiente del nivel de resistencia a los antibióticos, indicando un mecanismo de acción diferente.

Al combinar los complementos alimenticios con la ampicilina no se ha observado ningún cambio en la susceptibilidad de las cepas. Al combinarlos con tetraciclina y ciprofloxacino se ha observado un efecto antagónico con *E. coli*, y respecto a la

eritromicina la interacción antagónica se observó en todas las cepas estudiadas. Estos resultados indican la conveniencia de no mezclar los complementos alimenticios con un tratamiento antibiótico.

Las bacterias lácticas han mostrado un comportamiento diferente ya que las concentraciones de propóleo y de los complementos alimenticios utilizadas son escasamente inhibitorios, es decir, no alteran la microbiota láctica beneficiosa que se encuentra en personas sanas en el tracto digestivo.

#### Contribuciones de los autores

Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito.

#### Agradecimientos

Los autores agradecen a Ramón Garrido Rosso la ayuda y el apoyo mostrados durante la realización del trabajo.

#### Financiación

Este trabajo ha sido financiado por Bechinatural Nutrition S.L.

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran la ausencia de conflicto de intereses.

#### Referencias bibliográficas

1. Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. *JAMA*. 1999;281:61–6.
2. Michaud CM. Global burden of infectious diseases. *Encyclopedia Microbiology*. 2009;17:444-54.
3. Lewis JE, Schneiderman N. Nutrition, physical activity, weight management, and health. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2006;35:157–75.
4. Kioukia-Fougia N, Georgiadis N, Tsarouhas K, Vasilaki F, Fragkiadaki P, Meimeti E, Tsitsimpikou C. Synthetic and natural nutritional supplements: Health “allies” or risks to public Health? *Bentham Science* 2016 doi: 10.2174/1872213X10666160923163700.
5. Lentjes MAH. The balance between food and dietary supplements in the general population. *Proc Nutr Soc*. 2019;78:97–109.
6. Schüpbach R, Wegmüller R, Berguerand C, Bui M, Herter-Aeberli I. Micronutrient status and intake in omnivores, vegetarians and vegans in Switzerland. *Eur J Nutr*. 2017;56:283–93. doi: 10.1007/s00394-015-1079-7.
7. Tueros I, Uriarte M. Innovative food products for cancer patients: future directions. *J Sci Food Agric*. 2018;98:1647–52. doi: 10.1002/jsfa.8789.
8. Genser D. Food and drug interaction: consequences for the nutrition/health status. *Ann Nutr Metabol*. 2008;52:29–32. doi: 10.1159/000115345.
9. Coppens P, Fernandes da Silva M, Pettman S. European regulations on nutraceuticals, dietary supplements and functional foods: a framework based on safety. *Toxicology*. 2006;221:59–74.
10. Yucel B, Topal E, Kosoglu M. Bee products as functional food. 2017. *INTECH Open Science* doi: 10.5772/65477.
11. Freires IA, de Alencar SM, Rosalen PL. A pharmacological perspective on the use of Brazilian red propolis and its isolated compounds against human diseases. *Eur J Med Chem*. 2016;110:267–79.
12. Graikou KK, Popova M, Gortzi O, Bankova V, Chinou I. Characterization and biological evaluation of selected Mediterranean propolis samples. Is it a new type? *Food Sci Technol*. 2016;65:261-7. doi: 10.1016/j.lwt.2015.08.025.
13. Dantas RP, Souza BA, de Abreu G, Serra S, Nalone L, et al. Antioxidant, antimicrobial, antiparasitic, and cytotoxic properties of various Brazilian propolis extracts. *PLoS One*. 2017;12(3):e0172585. doi: 10.1371/journal.pone.0172585.
14. Regueira MS, Tintino SR, Pereira da Silva AR, Costa MS, Boligon AA, Matias EF, et al. Seasonal variation of Brazilian red propolis: Antibacterial activity, synergistic affect and phytochemical screening. *Food Chem Toxicol*. 2017;107:572–80.

15. Przybyłek I, Karpinski TM. Antibacterial properties of propolis. *Molecules* 2019;24:1–17.
16. El-Guendouz A, Lyoussi B, Miguel MG. Insight of propolis from Mediterranean countries: Chemical composition, biological activities and application fields. *Chem. Biodiversity*. 2019;16:e1900094. doi: 10.1002/cbdv.201900094.
17. Fint HJ, Scott KP, Louis P, Duncan SH. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9:577–89.
18. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Oweb LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microbial Ecol Health Dis*. 2015;25:1. doi: 10.3402/mehd.v26.26191.
19. Aagaard K, Stewart CJ, Chu D. Does exposure to the vaginal microbiota confer Health benefits to the infant, and does lack of exposure disease risk? *EMBO rep*. 2016;17:1679–84.
20. Mills JG, Brookers JD, Gellie NJ, Liddicoat C, Lowe AJ, Sydnor HR, et al. Relating urban biodiversity to human Health with the “holobiont” concept. *Front Microbiol*. 2019;10:article 550. doi: 10.3389/fmicb.2019.00550.
21. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, Mele MC. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and disease. *Microorganisms*. 2019;7(1):14. doi: 10.3390/microorganisms7010014.
22. The human gut microbiota. 2018 JRC Technical reports. <https://publications.jrc.ec.europa.eu › JRC112042>.
23. King CH, Desai H, Sylvetsky AC, LoTempio J, Ayanyan S, Carrie J, et al. Baseline human gut microbiota profile in healthy people and standard reporting templates. *PLoS ONE*. 2019;14:e0206484. doi: 10.1371/journal.pone.0206484.
24. Makarewicz M, Drozdzi I, Tarko T, Duda-Chodak A. The Interactions between polyphenols and microorganisms, especially gut Microbiota. *Antioxidants*. 2021;10:188.
25. Patel JB, Tenover FC, Turnidge JD, Jorgensen JH. Susceptibility test methods: dilution and disk diffusion methods. En: Versalovic J, Carroll KC, Jorgensen JH, Funke G, Landry ML, Warnock DW, editores. *Manual of Clinical Microbiology*, 10th edition, vol 1. Washington DC: ASM Press; 2011. p. 1122-43.
26. Magi G, Marini E, Facinelli B. Antimicrobial activity of essential oils and carvacrol, and synergy of carvacrol and erythromycin, against clinical, erythromycin-resistant group A streptococci. *Front Microbiol*. 2015;6:165. doi.org/10.3389/fmicb.2015.00165.
27. de Vecchi E, Drago L. Attività antimicrobica della propoli; cosa c'è di nuovo. *La Infezioni in Medicina*. 2007;1:7-15. doi.org/10.3390/antiox10020188.
28. Sforcin JM. Biological properties and therapeutic applications of propolis. *Phytother Res*. 2016;30:894–905.
29. Klancnik A, Guzej B, Kolar MH, Abramovick H, Mozina SS. In vitro antimicrobial and antioxidant activity of commercial Rosemary extract formulations. *J Food Protect*. 2009;72:1744–52.
30. Kacaniova M, Rovna K, Arpasova H, Cubon J, Hleba L, Petrova J, et al. In vitro and in vivo antimicrobial activity of propolis on the microbiota from gastrointestinal tract of chickens. *J Environ Sci Health*. 2012;47:1665-71.
31. Oksuz H, Duran N, Taner C, Cetin M, Silici S. Effect of propolis in the treatment of experimental *Staphylococcus aureus* keratitis in rabbits. *Ophthalmic Res*. 2005;37(6):328-34. doi: 10.1159/000087943
32. Orsi RO, Sforcin JM, Funari SRC, Fernandes Jr A, Bankova V. Synergistic effect of propolis and antibiotics on the *Salmonella typhi*. *Brazilian J Microbiol*. 2006;37:108–12.

Este trabajo debe ser citado como:

Berlanga M, de Grau G, Marqués AM. Efecto de los complementos alimenticios con propóleo en *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* aislados de la microbiota de personas sanas. *Rev Esp Cien Farm*. 2021;2(1):13-22.



Revisión

## Opciones terapéuticas en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

### Therapeutic options in the treatment of Alzheimer's disease

Alonso M<sup>1</sup>, Villa-Hermosilla MC<sup>1</sup>, Fraguas-Sánchez AI<sup>1,2</sup>, Fernández-Carballido A<sup>1,2\*</sup>, Barcia E<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Farmacia Galénica y Tecnología Alimentaria. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

<sup>2</sup>Instituto Universitario de Farmacia Industrial. Universidad Complutense de Madrid

\*Correspondencia: afernand@ucm.es

Recibido: 05.07.21; aceptado: 13.07.21

**Resumen:** La enfermedad de Alzheimer es hoy en día la principal causa de demencia en el mundo. Aunque las causas que la desencadenan no están esclarecidas, si se conocen los mecanismos que inducen la muerte neuronal; acumulación de péptido  $\beta$ -amiloide, precipitados de proteína-Tau hiperfosforilada y daño por especies reactivas de oxígeno a las membranas de las células. Debido a su carácter multifactorial esta enfermedad carece de un tratamiento eficaz, tan sólo es posible ralentizar su avance. Los tratamientos más utilizados incluyen inhibidores de la acetilcolinesterasa y memantina; sin embargo, en ocasiones es necesario el uso de antiinflamatorios no esteroideos, neuroprotectores y/o anticuerpos monoclonales.

**Abstract:** Alzheimer's disease is the leading cause of dementia in the world today. The very first causes of this pathology are not clear, however, the mechanisms that induces neuronal death are known. These mechanisms are the accumulation of peptide  $A\beta$ , the precipitation of hyperphosphorylated Tau protein and the damage caused by reactive oxygen species. As this disease has a multifactorial development, there is no effective treatment. Current treatments are only capable of slowing the progress of the disease. The most widely used treatments in this pathology are acetylcholinesterase inhibitors and memantine, non-steroidal anti-inflammatory drugs, neuroprotectors and monoclonal antibodies are also studied for their use in.

**Palabras clave:** Enfermedad de Alzheimer,  $\beta$ -amiloide, proteína-Tau, donepezilo, memantina, aducanumab. **Keywords:** Alzheimer's disease, amyloid- $\beta$ , Tau-protein, donepezil, memantine, aducanumab.

---

La OMS define las demencias como "un síndrome, generalmente de naturaleza crónica o progresiva, que se caracteriza por un deterioro de la función cognitiva más allá de lo que podría considerarse consecuencia de un envejecimiento normal" [1] (OMS, 2013). En 1908, Alois Alzheimer identificó una serie de afecciones en el tejido

cerebral de sus pacientes que le permitieron describir lo que hoy conocemos como enfermedad de Alzheimer (EA).

La EA es a día de hoy la patología neurodegenerativa más común [1]. Representa entre el 50 y el 75 % de los casos de demencia en el mundo [2],

afectando a más de 50 millones de personas sólo en 2019 [3]. La incidencia de esta enfermedad se duplica cada 5 años a partir de los 65 años, estimándose que más del 30 % de las personas mayores de 85 años la padecen.

La pérdida progresiva de neuronas asociada a esta enfermedad supone una reducción de calidad de vida para el paciente y su familia que empeora con el tiempo. Debido al deterioro de las áreas cognitivas del cerebro, responsables del aprendizaje y la memoria, el paciente experimenta dificultades a la hora de expresarse, organizar sus pensamientos o recordar eventos de su vida diaria. A medida que la enfermedad progresa, los pacientes van requiriendo cada vez de más ayuda, incluso en las tareas más sencillas, como pueden ser atarse los cordones, vestirse, o ya en las últimas etapas, comer. Debido a este fenómeno de dependencia que llega a ser completa, esta enfermedad supone un importante impacto económico y social. A menudo a las familias les supone un gran esfuerzo verse obligadas a requerir de ayudas externas para poder ocuparse de un pariente que padece la enfermedad y poder pagar, al mismo tiempo, los costes de una medicación crónica. A todo ello hay que sumarle el nada despreciable impacto emocional que genera el deterioro cognitivo de un ser querido.

### Anatomía patológica

Actualmente la EA se considera una enfermedad multifactorial y, si bien sus causas no están del todo esclarecidas, su desarrollo sí parece tener una serie de factores comunes [4]. Entre las características propias de esta patología neurodegenerativa podemos destacar la acumulación de péptido  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) en el medio extracelular, la formación de ovillos de proteína Tau en el citoplasma celular, el incremento de las especies reactivas de oxígeno (ROS) y la presencia de neuroinflamación [5].

- **Acumulación de placas de péptido  $A\beta$ :**

La hipótesis amiloide sugiere que el proceso de neurodegeneración se produce debido a la acumulación del péptido  $\beta$ -amiloide, que es insoluble en el medio extracelular. Este péptido procede del metabolismo de la proteína precursora de amiloide (APP), presente en la membrana de la célula.

APP presenta dos vías de metabolización: la vía no amiloidogénica, en la cual interviene una  $\alpha$ -secretasa y da lugar a  $A\alpha$  que es interiorizado y degradado por la propia célula y la vía amiloidogénica, en la cual intervienen BACE-1 ( $\beta$ -site-APP-cleaving enzyme-1), una  $\beta$  y una  $\gamma$ -secretasa, en la cual se genera  $A\beta$  [6] (figura 1).

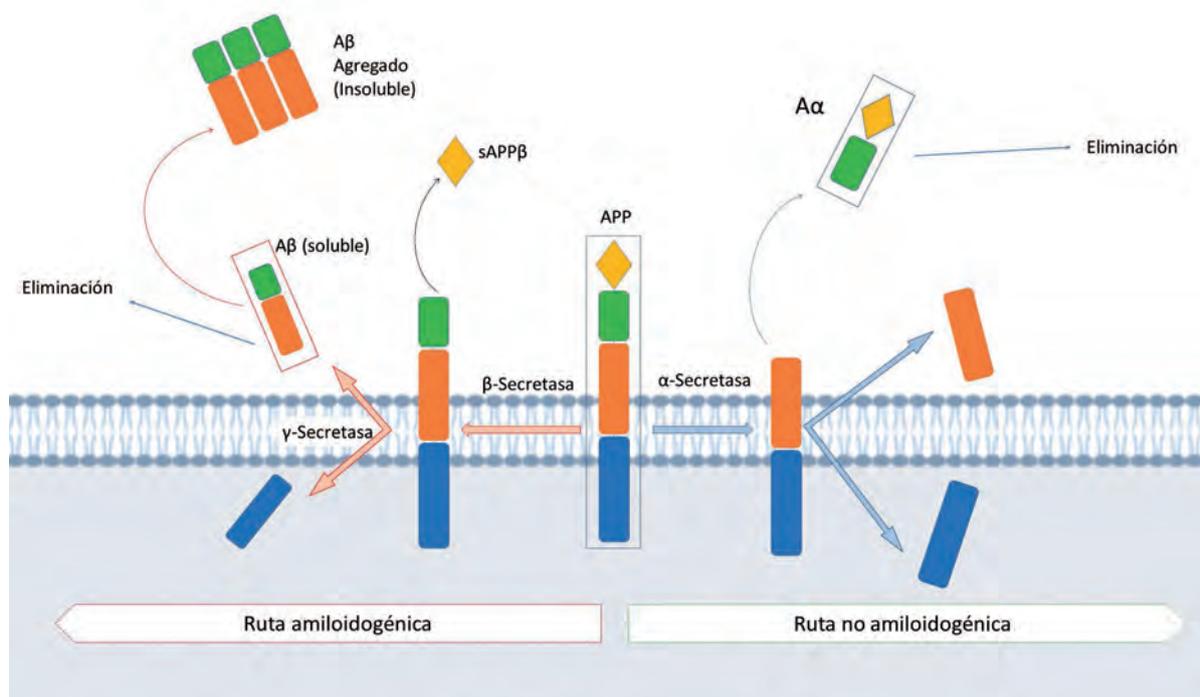


Figura 1. Rutas de degradación de APP y formación de  $A\beta$ .

En condiciones fisiológicas, el metabolismo se produce principalmente por la  $\alpha$ -secretasa, encontrándose la producción de  $A\beta$  muy disminuida.  $A\beta$  es un fragmento soluble y puede ser retirado por los astrocitos [5, 7]. El problema surge cuando durante la EA, BACE-1 se encuentra sobreestimulada, desplazando el proceso hacia la formación de  $A\beta$ . Grandes concentraciones de este péptido amiloide dan lugar a agregados insolubles, que originan las conocidas como “placas seniles”, responsables del daño y muerte celular de las neuronas colindantes [7].

• **Ovillos neurofibrilares de proteína Tau:**

La proteína Tau (p-Tau) es, en ausencia de patología, una proteína que contribuye al normal mantenimiento de la estructura de las neuronas. No obstante, durante la EA se produce un incremento en la actividad de la glicógeno-sintasa quinasa 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) y la calmodulin-quinasa II (CAMKII), que introducen gran número de grupos fosfato en los residuos de serina de la proteína p-Tau [4, 8]. Esta hiperfosforilación de la proteína genera un cambio en su conformación

hacia una  $\beta$ -hélice insoluble [9, 10]. La acumulación en el citoplasma de fibras de p-Tau insoluble altera y daña la membrana celular activando en la neurona una vía apoptótica [4].

• **Especies reactivas de oxígeno (ROS):**

La presencia de precipitados de proteína p-Tau en el citosol produce al mismo tiempo una disfunción en las mitocondrias, alterando la cadena de transporte de electrones e incrementando la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) en el medio intracelular [11]. El incremento intracelular de ROS aumenta, a su vez, la actividad de la BACE-1 y de GSK3 $\beta$ , incrementando así los niveles de  $A\beta$  y p-Tau. Esto, unido a la peroxidación de los fosfolípidos de las membranas celulares, consecuencia de la presencia de ROS, aumenta aún más el daño en la mitocondria generando un bucle positivo en la formación de especies reactivas [12] (figura 2). Este ciclo de acumulación de ROS termina dañando el DNA celular e induciendo la apoptosis celular por la vía de la caspasa-3 [13].

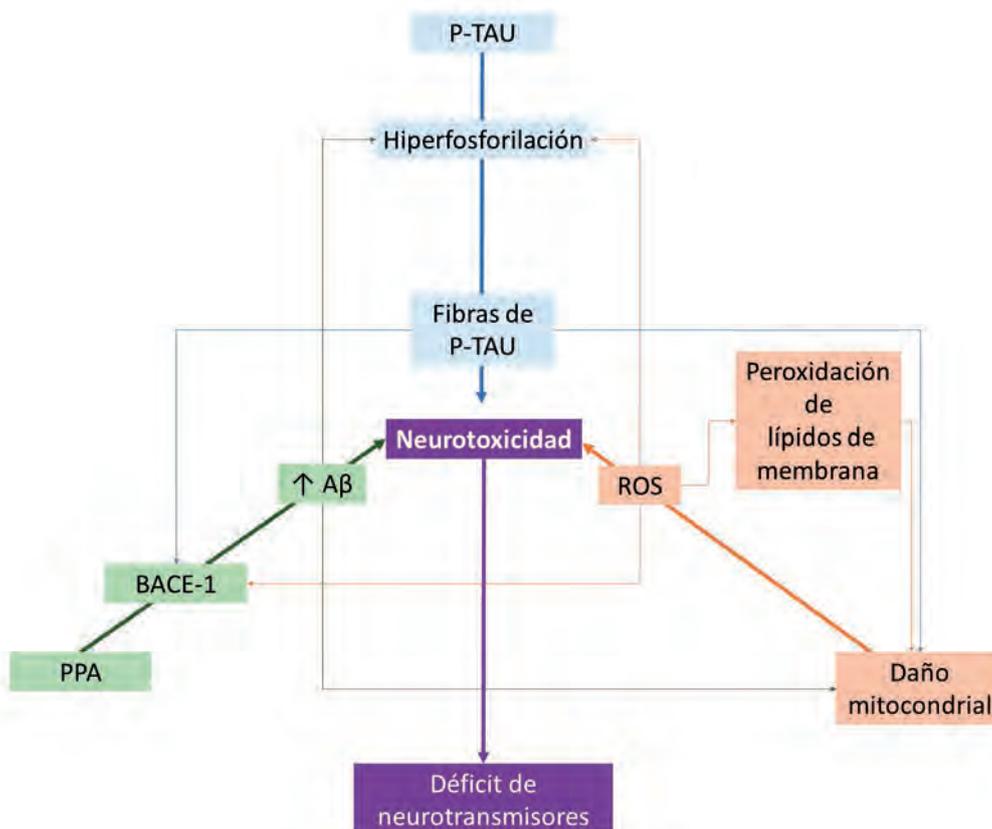


Figura 2. Esquema de distintas rutas que llevan a la muerte neuronal en el Alzheimer.

- **Neuroinflamación:**

La neuroinflamación es una respuesta en el SNC caracterizada por la acumulación de células de la glía, evento que aparenta tener gran importancia durante la EA. Tradicionalmente, el cerebro se ha considerado como un órgano con “privilegios inmunes”, es decir, debido a la existencia de la BHE, el cerebro parecía estar aislado de una respuesta inmune convencional [14]. No obstante, en la década de 1990 quedó evidenciado que los fármacos antiinflamatorios podían tener un efecto protector frente a la progresión de la EA [15].

Como se ha podido ver, ninguno de los procesos destacados en la EA sucede de manera aislada, sino que todos ellos se ven entrelazados y son a la vez causa y consecuencia de los demás (figura 2).

**Diagnóstico de la EA:**

La EA se caracteriza por ser un proceso que, en general, tiene una progresión bastante lenta, pudiendo pasar años hasta que se manifiestan los primeros síntomas. Esto se debe a que el cerebro es, en un principio, capaz de suplir la pérdida de algunas de sus neuronas mediante la actividad de las supervivientes. Este dato, que aparenta ser positivo, tiene sin embargo un lado muy negativo: cuando los síntomas de la EA son evidentes el daño cerebral es ya muy avanzado.

Actualmente el diagnóstico de la EA se basa principalmente en la aplicación de criterios clínicos, ya que hasta la fecha no se han establecido marcadores biológicos que permitan su identificación con la fiabilidad y especificidad necesarias [16]. Esto conlleva dos importantes problemas: el primero, la enfermedad no se puede diagnosticar hasta la aparición de los primeros síntomas, presentando así un periodo subclínico durante el cual el paciente permanece sin tratamiento; y el segundo, la posibilidad de diagnosticar erróneamente otro tipo de demencia u afección que se corresponda con los síntomas iniciales de la EA [16].

**Tratamiento de la EA:**

Actualmente la EA carece de un tratamiento

eficaz que permita su curación; por tanto, se emplean tratamientos que permitan reducir su progresión, disminuir sus síntomas y mantener en lo posible la calidad de vida de los pacientes. El tratamiento de la EA puede abarcar desde una terapia de rehabilitación y fisioterapia hasta un tratamiento farmacológico. Dada la temática de esta memoria, abordaremos los tratamientos farmacológicos más habituales.

**Tratamientos aprobados:**

- **Inhibidores de la acetilcolinesterasa:**

Los inhibidores de la colinesterasa son en la actualidad los agentes terapéuticos más utilizados en el tratamiento sintomático de la enfermedad. La acetilcolina es sintetizada en las neuronas presinápticas a partir de sus precursores; colina y acetil-coenzima A que, por acción del enzima acetilcolinesterasa, dan lugar a la acetilcolina. Durante la EA la disfunción neuronal, al igual que la reducción del número de estas células, da lugar a una disminución de este neurotransmisor, originando gran parte de los síntomas asociados a la enfermedad.

El uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa busca aumentar los niveles sinápticos de este neurotransmisor, al disminuir su eliminación mediante la acetilcolinesterasa y la butilcolinesterasa.

Este tipo de terapia, si bien obtiene unos buenos resultados iniciales, presenta dos problemas de gran importancia: en primer lugar, se produce un fenómeno de tolerancia y requiere un incremento de la dosis progresivo. En segundo lugar, presenta un elevado índice de abandono, ya que son muy numerosos los efectos adversos que ocasiona su administración crónica, principalmente efectos extrapiramidales [17].

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa están principalmente indicados para los primeros estadios de la EA, cuando su actividad permite la reducción de los síntomas. A medida que el daño neuronal progresa, los beneficios de este tipo de terapia se van reduciendo. A este grupo de fármacos pertenecen la tacrina, el donepezilo, la rivastigmina y la galantamina.

#### *Tacrina:*

Tacrina es un inhibidor de la colinesterasa a nivel del SNC capaz de actuar como agonista colinérgico indirecto al incrementar, también, la producción de acetilcolina. Fue el primer inhibidor de la colinesterasa aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, bajo el nombre comercial Cognex® [18]. Aunque presenta cierta selectividad por la colinesterasa a nivel central, este fármaco también inhibe la butilcolinesterasa, dando lugar a bastantes efectos adversos.

El clorhidrato de tacrina sufre en el organismo un importante efecto de primer paso después de su administración, permitiendo una biodisponibilidad del 5-30 %, que aumenta de forma lineal con la dosis. Su semivida de eliminación oscila de 1,5 a 4 horas, siendo metabolizado por la enzima CYP1A2 del citocromo P-450 [19].

Junto con sus efectos adversos, el principal inconveniente de este fármaco ha resultado ser su toxicidad hepática y la sospecha de poder resultar carcinogénico. Aunque no hay muertes registradas por daño hepático asociado a tacrina, si se ha observado que incrementa los niveles de enzimas hepáticas entre un 60 a un 90 % en tratamientos prolongados. De hecho, la biopsia del hígado de un paciente de 76 años sin antecedentes de hepatitis B o C, en tratamiento de 8 semanas con este fármaco, mostró hepatitis lobular [19].

Actualmente la tacrina está aprobada para su uso por la FDA, pero no se comercializa en España.

#### *Donepezilo:*

Es un derivado de piperidina que actúa como inhibidor reversible de la colinesterasa. A diferencia de otros inhibidores, donepezilo actúa principalmente sobre la colinesterasa presente en el SNC, siendo su afinidad 1.000 veces más potente por esta enzima que por la butilcolinesterasa, que está presente en el sistema nervioso periférico.

A diferencia de lo que ocurre con la tacrina, el donepezilo no presenta toxicidad hepática. Este fármaco ha demostrado la misma

eficacia clínica que otros inhibidores de la colinesterasa, no siendo capaz de frenar el avance de la enfermedad, pero sí retrasando la progresión de sus síntomas [20].

La absorción oral del donepezilo permite alcanzar los niveles plasmáticos máximos a las 3-4 horas de su administración [21]. En su distribución circula unida en un 95 % a proteínas plasmáticas, y presenta una semivida plasmática de eliminación prolongada, de unas 70 horas. Se excreta en parte inalterado en orina y también metabolizado por el citocromo P-450 [22].

La toxicidad del donepezilo se encuentra principalmente asociada a la sobredosificación, dando lugar a crisis colinérgicas que cursan con náuseas violentas, vómitos, salivación, sudores, bradicardia, hipotensión, insuficiencia respiratoria, convulsiones y colapso.

En España, el donepezilo se comercializa tanto como genérico como bajo los nombres comerciales de Aricept®, Donebrain®, Lixben®, Pezimax®, Uxazen® y Yasnal® desde 1998.

#### *Rivastigmina:*

La rivastigmina es un carbamato con actividad inhibidora de la colinesterasa.

Desde su introducción al uso clínico se ha notificado al menos un caso clínicamente relevante de daño hepático con ictericia leve. Por ello se ha establecido que es un fármaco con potencial de causar daños en el hígado. En la actualidad se desconoce el mecanismo por el cual se produce el daño hepático: se ha descartado la posibilidad de que se deba a un incremento en la actividad metabólica y podría estar relacionado con causas inmunes [20].

En España, la rivastigmina se comercializa también como genérico y bajo los nombres de Alzerta®, Exelon®, Nimastid®, Prometax® y Rivanex® desde 1998.

#### *Galantamina:*

La galantamina es un alcaloide que actúa como inhibidor selectivo y reversible de la colinesterasa y, además, como agonista indirecto al estimular la acción de la

acetilcolina sobre los receptores nicotínicos, uniéndose a un lugar alostérico.

La absorción de la galantamina es relativamente rápida permitiendo alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas pasada 1 hora de su administración oral, con una biodisponibilidad del 88,6 %. Su semivida es de 7-8 horas, metabolizándose en un porcentaje elevado (alrededor del 75 %) por el CYP2D6 del citocromo P-450 y también parte se excreta inalterada por orina.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave su semivida plasmática de eliminación se ve incrementada significativamente. Puede presentar toxicidad hepática, que en ocasiones conduce a hepatitis, al igual que se puede observar un incremento en las enzimas hepáticas [20].

En España, la galantamina se comercializa como genérico y bajo los nombres comerciales de Galnora<sup>®</sup> y Reminyl<sup>®</sup> desde 2005.

- **Memantina:**

La memantina es un antagonista no competitivo de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), con afinidad moderada. Su actividad se centra en modular el efecto causado por el incremento de los niveles de glutamato durante la patología, responsables de causar disfunción neuronal.

Es un fármaco que está indicado para el tratamiento de la enfermedad en sus fases moderadas y avanzadas. Los efectos adversos de la memantina son poco frecuentes y de carácter leve; entre ellos se incluyen confusión, mareos, dolor de cabeza y fatiga [23].

La biodisponibilidad oral de la memantina es prácticamente del 100 %, alcanzado las concentraciones plasmáticas máximas entre las 3-8 horas. La semivida de eliminación de este fármaco oscila entre las 60-100 horas, siendo excretada prácticamente en su totalidad por vía renal de forma inalterada.

Está descrito al menos un caso de hepatotoxicidad clínicamente relevante. En él, un paciente en tratamiento con memantina durante 3 semanas sufrió una hepatitis colestásica aguda de gravedad moderada.

La afección hepática revertió rápidamente al suspender el tratamiento. Dado que no hubo indicios de afectación inmune y que el fármaco no presenta prácticamente metabolismo hepático, se desconocen las causas del daño en este órgano [20].

En España, la memantina se comercializa como genérico y bajo los nombres de Axura<sup>®</sup>, Ebixa<sup>®</sup>, Lonrela<sup>®</sup>, Mantidex<sup>®</sup>, Marixino<sup>®</sup>, Nabila<sup>®</sup>, Nemdate<sup>®</sup>, Protalon<sup>®</sup> y Uxamax<sup>®</sup> desde 2002.

- **Anticuerpos monoclonales:**

Aducanumab (Aduhelm<sup>®</sup>) es el primer medicamento aprobado para el tratamiento del Alzheimer en los últimos 20 años. Este fármaco, también conocido como BIIB037, es una inmunoglobulina IgG1 que frena el deterioro cognitivo de los pacientes con Alzheimer al reducir los depósitos de amiloide  $\beta$ , ya que este anticuerpo se une selectivamente a la forma agregada del amiloide  $\beta$ , no a la forma monomérica de esta proteína [24, 25]. En general, este fármaco es bien tolerado por los pacientes, no produce efectos adversos graves administrado a dosis inferiores a 30 mg/kg, siendo los dolores de cabeza el efecto adverso más frecuentemente detectado en los pacientes tratados con este fármaco. Algunos pacientes también manifestaron sufrir mareos, confusión y alteraciones visuales [26]. El aducanumab ya ha recibido la aprobación, por la vía acelerada, por parte de la FDA en junio del 2021, y está también siendo evaluado por la EMA.

En esta misma línea están siendo evaluados otros anticuerpos monoclonales como el bapineuzumab, el cual lleva en estudios de fase III ya varios años [27].

### Tratamientos potenciales:

- **Antiinflamatorios:**

Tras aceptarse la posibilidad de que el sistema inmune (SI) tenga un importante papel mediador en el desarrollo de la EA, hay cada vez más estudios en los que se propone el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) para disminuir la neuroinflamación durante la patología y también, para disminuir el riesgo de padecer la enfermedad [24]. Se ha

postulado también que ciertos AINEs son capaces de reducir la producción del péptido A $\beta$ , disminuyendo la formación de las placas seniles. No obstante, estudios realizados con metaanálisis no mostraron mejoras significativas entre los pacientes tratados con AINES (ácido acetilsalicílico y otros), y los pacientes que recibieron un placebo [25].

• **Neuroprotectores:**

Actualmente el tratamiento con neuroprotectores, el cual busca reducir la progresión de la enfermedad al disminuir la muerte neuronal, es uno de los objetivos diana en la investigación para la EA. Está orientado principalmente a buscar moléculas con actividad contra la producción del péptido A $\beta$ , antioxidantes que puedan reducir el estrés oxidativo en las neuronas o disminuir la hiperfosforilación de proteína-Tau; incrementado la supervivencia neuronal [30].

**Conclusiones:**

Durante más de 20 años, la terapia de la enfermedad de Alzheimer se ha centrado en tratamientos que frenen los síntomas físicos debidos al déficit de neurotransmisores, que sólo es capaz de retrasar de manera moderada el progreso neurodegenerativo. La reciente aceptación por la FDA del aducanumab ha puesto fin a un estancamiento de más de 20 años en esta terapia farmacológica y abre la ventana hacia tratamientos centrados en las causas de la neurodegeneración, tales como las placas de A $\beta$ , acumulación de p-Tau o el daño por estrés oxidativo.

**Financiación**

Este trabajo no está financiado.

**Conflicto de intereses**

Los autores no declaran ningún conflicto de interés.

**Agradecimientos**

Este trabajo ha sido realizado junto con el grupo de investigación 910939 de la Universidad Complutense de Madrid.

**Referencias bibliográficas**

1. World Health Organization, Alzheimer's Disease International. (2012). Dementia: a public health priority. Washington, DC: OPS, 2013.
2. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis. *Neurología*. 2017;32(8):523–32.
3. Adelina C. The costs of dementia: advocacy, media and stigma. *Alzheimer's Dis Int World Alzheimer Rep* 2019. 2019;100–1. Available from: <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2019.pdf>
4. Varma VR, Oommen AM, Varma S, Casanova R, An Y, Andrews RM, et al. Brain and blood metabolite signatures of pathology and progression in Alzheimer disease: A targeted metabolomics study. *Vol. 15, PLoS Medicine*. 2018;15(1):e1002482.
5. O'Brien RJ, Wong PC. Amyloid precursor protein processing and alzheimer's disease. *Annu Rev Neurosci*. 2011;34:185–204.
6. Folch J, Ettcheto M, Petrov D, Abad S, Pedrós I, Marin M, et al. Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: estrategia frente a la proteína  $\beta$ -amiloides [Internet]. *Neurología*. 2018;33(1):47-58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2015.03.012>
7. Rajasekhar K, Chakrabarti M, Govindaraju T. Function and toxicity of amyloid beta and recent therapeutic interventions targeting amyloid beta in Alzheimer's disease. *Chem Commun [Internet]*. 2015;51(70):13434–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1039/C5CC05264E>
8. Ebrahimpour S, Esmaeili A, Beheshti S. Effect of quercetin-conjugated superparamagnetic iron oxide nanoparticles on diabetes-induced learning and memory impairment in rats. *Int J Nanomedicine*. 2018;13:6311–24.

9. Tang Z, Bereczki E, Zhang H, Wang S, Li C, Ji X, et al. Mammalian target of rapamycin (mTor) mediates tau protein dyshomeostasis: Implication for Alzheimer disease. *J Biol Chem*. 2013;288(22):15556–70.
10. Fitzpatrick AWP, Falcon B, He S, Murzin AG, Murshudov G, Garringer HJ, et al. Cryo-EM structures of tau filaments from Alzheimer's disease. *Nature*. 2017;547(7662):185–90.
11. Chen Z, Zhong C. Oxidative stress in Alzheimer's disease. *Neurosci Bull*. 2014;30(2):271–81.
12. Tönnies E, Trushina E. Oxidative Stress, Synaptic Dysfunction, and Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis* [Internet]. 2017;57(4):1105–21. Available from: <https://www.medra.org/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JAD-161088>
13. Tavakkoli A, Iranshahi M, Hasheminezhad SH, Hayes AW, Karimi G. The neuroprotective activities of natural products through the Nrf2 upregulation. *Phyther Res* [Internet]. 2019;33(9):2256–73. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ptr.6427>
14. Carson MJ, Doose JM, Melchior B, Schmid CD, Ploix CC. CNS immune privilege: hiding in plain sight. *Immunol Rev* [Internet]. 2006;213(1):48–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16972896>
15. McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease. *Neurology* [Internet]. 1996;47(2):425–32. Available from: <http://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.47.2.425>
16. Valls-Pedret C, Molinuevo JL, Rami L. Diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer: fase prodrómica y preclínica. *Rev Neurol* [Internet]. 2010;51(8):471–80. Available from: <https://www.neurologia.com/articulo/2010501>
17. Sicras A, Rejas J. Patrón de persistencia de tratamientos anticolinesterásicos en la demencia tipo Alzheimer: análisis comparativo retrospectivo de donepezilo, rivastigmina y galantamina. *Rev Neurol* [Internet]. 2004;39(4):312-6. Available from: <https://www.neurologia.com/articulo/2004292>
18. Jarrott B. Tacrine: In vivo veritas. *Pharmacol Res* [Internet]. 2017;116:29–31. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043661816313974>
19. Samuels SC, Davis KL. A Risk-Benefit Assessment of Tacrine in the Treatment of Alzheimer's Disease. *Drug Saf* [Internet]. 1997;16(1):66–77. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00002018-199716010-00005>
20. LiverTox. Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD). National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Alzheimer Disease Agents. [Updated 2020 Feb 3]
21. Rogers SL, Friedhoff LT. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of donepezil HCl following single oral doses. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 1998;46(S1):1–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2125.1998.0460s1013.x>
22. Tiseo PJ, Perdomo CA, Friedhoff LT. Metabolism and elimination of 14 C-donepezil in healthy volunteers: a single-dose study. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 1998;46(S1):19–24. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2125.1998.0460s1019.x>
23. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I, et al. Memantine Treatment in Patients With Moderate to Severe Alzheimer Disease Already Receiving Donepezil. *JAMA* [Internet]. 2004;291(3):317. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.291.3.317>
24. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al. The antibody aducanumab reduces A $\beta$  plaques in Alzheimer's disease. *Nature* [Internet]. 2016;537(7618):50–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature19323>
25. Tolar M, Abushakra S, Hey JA, Porsteinsson A, Sabbagh M. Aducanumab, gantenerumab, BAN2401, and ALZ-801—the first wave of amyloid-targeting drugs for Alzheimer's disease with potential for near term approval. *Alzheimers Res Ther* [Internet]. 2020;12(1):95. Available from: <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-020-00663-w>

26. Ferrero J, Williams L, Stella H, Leitermann K, Mikulskis A, O’Gorman J, et al. First-in-human, double-blind, placebo-controlled, single-dose escalation study of aducanumab (BIIB037) in mild-to-moderate Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s Dement Transl Res Clin Interv* [Internet]. 2016;2(3):169–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trci.2016.06.002>
27. Avgerinos KI, Ferrucci L, Kapogiannis D. Effects of monoclonal antibodies against amyloid- $\beta$  on clinical and biomarker outcomes and adverse event risks: A systematic review and meta-analysis of phase III RCTs in Alzheimer’s disease. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2021;68(November 2020):101339. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101339>
28. Deardorff WJ, Grossberg GT. Targeting neuroinflammation in Alzheimer’s disease: evidence for NSAIDs and novel therapeutics. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2017;17(1):17–32. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737175.2016.1200972>
29. Jaturapatporn D, Isaac MG, McCleery J, Tabet N. Aspirin, steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer’s disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012;(2). Art. No.: CD006378. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006378.pub2>
30. Ghezzi L, Scarpini E, Galimberti D. Disease-modifying drugs in Alzheimer’s disease. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2013;7:1471. Available from: <http://www.dovepress.com/disease-modifying-drugs-in-alzheimer39s-disease-peer-reviewed-article-DDDT>

Este trabajo debe ser citado como:

Alonso M, Villa-Hermosilla MC, Fraguas-Sánchez AI, Fernández-Carballido A, Barcia E. Opciones terapéuticas en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Esp Cien Farm*. 2021;2(1):23-31.



Revisión

## Potencial terapéutico de *Cannabis sativa* (l. *Cannabaceae*): papel del cannabidiol en el tratamiento de la epilepsia refractaria infantil

### Therapeutic potential of *Cannabis sativa*: role of cannabidiol (*L. Cannabaceae*) in the treatment of childhood refractory epilepsy

Múrez-Díaz M, Moreno-Navarro IM\*

Área de Toxicología, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, Sevilla

\*Correspondencia: imoreno@us.es

Recibido: 13.05.21; aceptado: 18.07.21

**Resumen:** *Cannabis sativa* (*L. Cannabaceae*) es una planta procedente de la zona asiática conocida por su uso desde hace miles de años en distintos ámbitos, entre ellos el textil y el medicinal. A lo largo de la historia se fue expandiendo hasta llegar a los 5 continentes y hace poco más de un siglo comenzó su prohibición en algunos países de la Unión Europea, entre ellos España, debido a sus propiedades psicoactivas. Sin embargo, ciertos compuestos procedentes de esta planta, han demostrado tener potencial terapéutico en enfermedades relacionadas con el dolor crónico y distintos tipos de epilepsia entre otras patologías, lo que ha llevado a una investigación más exhaustiva de estos compuestos. El síndrome de Dravet (SD) y de Lennox-Gastaut (SLG), son dos encefalopatías epilépticas farmacorresistentes, que en la mayoría de los casos son intratables. De esta falta de respuesta a los tratamientos convencionales nace la necesidad de encontrar alternativas terapéuticas como el cannabidiol (CBD), un compuesto no psicoactivo del cannabis. El CBD, actualmente comercializado como Epidiolex® por la compañía británica GW Pharmaceuticals, ha mostrado disminuir la frecuencia de las convulsiones en SD y LGS, así como mejorar la calidad de vida de los pacientes. Los mecanismos de acción por los que este compuesto ejerce su acción antiepiléptica no parecen estar del todo definidos. Sin embargo, el CBD presenta múltiples dianas terapéuticas sobre las que podría ejercer algún tipo de acción anticonvulsiva. El CBD presenta interacciones farmacocinéticas con algunos de los antiepilépticos más utilizados en estas patologías, el clobazam (CLB) y el valproato (VPA). El perfil de seguridad y efectos secundarios es favorable, los pacientes tratados con CBD suelen tolerarlo bien y el tratamiento con este compuesto parece tener más beneficios que riesgos. No obstante, los resultados de los ensayos clínicos a largo plazo realizados por GW Pharmaceuticals no han sido publicados todavía.

**Abstract:** *Cannabis sativa* (*L. Cannabaceae*) is a plant from Asia known for its use along the years in different fields, such as textile and medicinal. It has been expanding throughout the history until reaching all the continents. Due to its psychoactive properties some European countries, including Spain banned its use almost a century ago. However, some compounds from *Cannabis sativa* called cannabinoids, have been shown to have medicinal properties. They have been used to relieve chronic pain and to treat different types of epilepsy among other pathologies. Dravet syndrome (DS) and Lennox-Gastaut syndrome (LGS) are two drug-resistant epileptic encephalopathies, which in most cases are untreatable. From this lack of response to conventional treatments arises the need to find therapeutic alternatives such as cannabidiol (CBD), a non-psychoactive cannabinoid. CBD, currently marketed as Epidiolex® by the British company GW Pharmaceuticals, has been shown to decrease the frequency of seizures

in SD and LGS, as well as to improve the quality of life of patients. The antiepileptic mechanisms of action of this compound do not seem to be fully defined. However, CBD presents multiple therapeutic targets on which it could exert some type of anticonvulsant action. CBD has pharmacokinetic interactions with some of the most used antiepileptic drugs in these diseases, clobazam (CLB) and valproate (VPA). The safety profile and side effects are favorable, CBD is well tolerated by patients treated with it, and treatment with this compound appears to have more benefits than risks. However, the results of long-term clinical trials conducted by GW Pharmaceuticals have not yet been published.

**Palabras clave:** Cannabis, Cannabidiol, Epilepsia, Síndrome Dravet, Síndrome Lennox-Gastaut.

**Keywords:** Cannabis, Cannabidiol, Dravet Syndrome, Lennox-Gastaut Syndrome, Epilepsy.

## 1. Introducción

*Cannabis sativa* es una especie herbácea de la familia Cannabaceae. Es una planta anual, dioica, originaria de las cordilleras del Himalaya, Asia [1].

Según el Plan Nacional de Drogas [2], con su resina, hojas, tallos y flores se elaboran el hachís y la marihuana, los preparados ilegales más consumidos en España. Sus efectos psicoactivos son debidos principalmente a uno de sus principios activos, el delta-9-tetrahidrocannabinol o THC, que se encuentra en diferentes proporciones según el preparado utilizado.

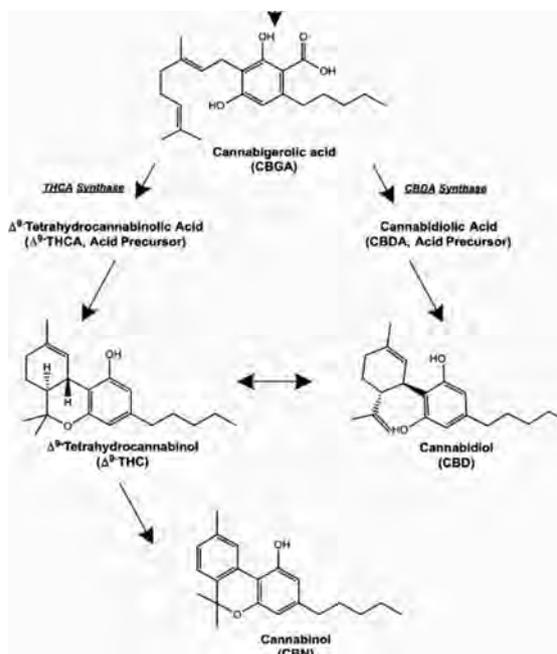
El «cultivo, elaboración, tráfico y posesión ilícita», así como «las actividades que promuevan, favorezcan o faciliten el consumo de drogas tóxicas, estupefacientes y sustancias psicotrópicas» están castigados por el artículo 368 del Código Penal. No se considera delito el consumo, la posesión y el cultivo de cannabis siempre que sea para el propio consumo y no esté destinado al narcotráfico (máx. 100 g). Sí se considera una infracción grave el consumo en el espacio público, que conlleva la incautación y una multa que varía de los 601 € a los 30.000 €. La ley española no diferencia entre el uso medicinal y el uso recreativo [3].

La planta de cannabis produce más de 100 cannabinoides diferentes, aunque hasta la fecha, los más estudiados son el THC, el cannabidiol (CBD) y el cannabinol (CBN) (Figura 1) [4].

Existen otros compuestos, como el beta-cariofileno, el CBC, el CBG o el THCV, que también se encuentran en *Cannabis sativa* y que han demostrado tener actividades similares a algunos cannabinoides. Los más de 100 compuestos activos de la planta juntos parecen tener más actividad

que la suma de cada uno de ellos por separado [5].

Cada vez son más las preparaciones y medicamentos que salen al mercado hechos a base de cannabis [6], debido fundamentalmente a que un tercio de los pacientes con epilepsia son farmacorresistente a los anticonvulsivos, lo que ha motivado la investigación de nuevas opciones terapéuticas, como el CBD [6]. Este compuesto no psicoactivo es un prometedor anticonvulsivo con nuevos mecanismos de acción y un perfil de efectos secundarios favorable [7]. La compañía responsable de la comercialización de Epidiolex®, un extracto de CBD al 99 % de pureza es GW Pharmaceuticals.



**Figura 1.** Esquema de biosíntesis de los tres cannabinoides que se encuentran en mayor proporción en la planta: THC, CBD y CBN. Podemos observar las diferencias estructurales de cada uno, las cuales les proporcionan distintas actividades en el organismo [4].

## 2. Objetivos de la revisión

### 2.1. *Objetivos generales*

El objetivo general del trabajo es analizar el potencial terapéutico del compuesto CBD en pacientes con epilepsia farmacorresistente.

### 2.2. *Objetivos específicos*

- Estudiar los mecanismos por los cuales el CBD actúa en el organismo y qué implicaciones tiene esto en el tratamiento de la epilepsia.
- Comparar las dianas terapéuticas de los medicamentos antiepilépticos convencionales con las dianas terapéuticas del CBD.
- Evaluar los riesgos y toxicidad del CBD.
- Conocer las líneas de investigación que se están siguiendo en el desarrollo de una terapia con este compuesto.
- Mostrar los resultados de los ensayos clínicos realizados en pacientes con síndrome de Dravet, Lennox y epilepsia refractaria a tratamiento.

## 3. Metodología

Se llevó a cabo una revisión de la literatura relacionada con el uso terapéutico de *Cannabis sativa*, así como del cannabidiol y otros cannabinoides en el tratamiento de la epilepsia.

Gran parte de las fuentes bibliográficas fueron extraídas de PubMed, que es un motor de búsqueda de libre acceso que permite consultar principal y mayoritariamente los contenidos de la base de datos MEDLINE. A través de este buscador es posible acceder a referencias bibliográficas y resúmenes de artículos de investigación biomédica.

Para la búsqueda bibliográfica en PubMed se utilizaron las siguientes palabras clave: "cbd" "cannabidiol" "epilepsy" "therapy" y combinaciones de estas desde el 2010 hasta la actualidad. El número de artículos encontrados con estos parámetros sumó un total de 187 resultados. Sin embargo, teniendo en cuenta que se permitía el acceso libre a los artículos completos, se obtuvieron 82 resultados, de los cuales, solo 62 tenían relevancia en el tema propuesto.

Además, han sido consultadas otras bases de

datos como Scopus y Google Scholar y libros de la SEIC (Sociedad española de investigación sobre cannabinoides). En todas ellas se ha tenido en cuenta que las publicaciones fueran relativamente recientes para poder llevar a cabo una revisión actualizada.

## 4. Resultados y discusión

La mayoría de los niños con epilepsia temprana logran remitir las crisis convulsivas con los fármacos antiepilépticos (FAE) adecuados. Sin embargo, casi el 20 % sigue teniendo convulsiones a pesar de los FAE, ya sea en monoterapia o en combinación. A pesar del creciente mercado de nuevas moléculas durante los últimos 20 años, la proporción de epilepsias resistentes a los medicamentos no ha cambiado [8].

Existen dos síndromes epilépticos infantiles para los que aún no existe una farmacoterapia eficaz. Estos son el síndrome de Dravet (SD) y el síndrome de Lennox-Gastaut (LGS).

Estos síndromes son encefalopatías epilépticas graves y raras con inicio en la primera infancia que tienen un gran impacto en la mortalidad y en la calidad de vida. La prescripción de tratamientos adecuados para los pacientes con SD y LGS puede ser compleja, debido a la prevalencia de múltiples tipos de convulsiones y un alto grado de resistencia al tratamiento.

Los pacientes con SD presentan diferentes tipos de convulsiones, principalmente convulsiones tónico-clónicas generalizadas y clónicas, así como convulsiones focales, mioclónicas y de ausencia atípica. LGS se caracteriza por caídas, lesiones, ataques tónicos y ataques no convulsivos. Los tipos de convulsiones cambian con el tiempo tanto en SD como en LGS. Las guías terapéuticas actuales para el SD consisten en valproato o clobazam como tratamiento de primera línea, con estiripentol o topiramato como complemento si el control de las convulsiones no es óptimo. Para LGS recomiendan el uso de valproato como tratamiento de primera línea, seguido de una terapia adicional que incluye lamotrigina y rufinamida [9].

El pronóstico es poco favorable, la epilepsia es severa y resistente a tratamiento. Además, no hay mejoría del estado cognitivo, por el contrario, empeora con el tiempo [10].

### 4.1. Tratamiento clásico con FAE

El tratamiento con los antiepilépticos clásicos ha ido siempre enfocado a disminuir la excitabilidad neuronal, actuando principalmente sobre los siguientes receptores:

- **Canales de sodio:** son los responsables de la generación del potencial de acción, actúan como excitadores neuronales. Durante el potencial de acción, se encuentran en estado activo, cuando cesa el estímulo, un porcentaje queda inactivado durante un tiempo (periodo refractario).

Los FAE que actúan sobre estos canales, evitan que vuelvan al estado activo, estabilizando la forma inactiva y previniendo así que los axones generen potenciales de acción de forma repetitiva [11].

- **Canales de calcio:** existen tres tipos en el cerebro humano (L, N, y T). Son pequeños y se inactivan rápidamente. Las corrientes de Ca<sup>2+</sup> en el estado de reposo producen una despolarización parcial de la membrana, facilitando la generación de un potencial de acción tras una despolarización rápida de la célula. Funcionan como marcapasos de la actividad cerebral normal, especialmente en el tálamo.

Los canales tipo T intervienen en la generación anómala de las descargas típicas de las epilepsias generalizadas, es por eso por lo que algunos FAE actúan inhibiendo estos canales [12].

- **Receptores GABA:** permiten el paso de Cl<sup>-</sup> hacia el interior de la célula cuando el neurotransmisor GABA se une al receptor. El flujo de Cl<sup>-</sup> hacia el interior aumenta la negatividad de la célula por lo que es más difícil que se genere un potencial de acción. Los FAE que actúan sobre estos receptores lo hacen activándolos, ya sean como agonistas o como moduladores alostéricos [13].
- **Receptores de glutamato:** la unión del glutamato, neurotransmisor excitador, a estos receptores, facilita la hiperexcitabilidad celular aumentando la concentración de Na<sup>+</sup> y Ca<sup>2+</sup> intracelular y la salida de K<sup>+</sup> al medio extracelular. Los FAE, como el ácido valproico, que actúan a través de este mecanismo se unen a diferentes tipos de receptores glutamatérgicos (AMPA, kainato, NMDA, glicina) y los inhiben [14].

En la tabla 1 se relacionan los distintos FAE con sus mecanismos de acción.

**Tabla 1.** Mecanismos de acción y FAE asociados. Para la correcta lectura de la tabla habrá que tener en cuenta que el símbolo “+” indica el mecanismo de acción. Las abreviaturas podrán ser consultadas en apartado a) del Anexo 1.6.

DEA	Canales de Na <sup>+</sup>	Canales de Ca <sup>++</sup>	GABA	Glutamato	Otros
CBZ	+				
CLB			Receptores GABA <sub>A</sub>		
CZP			Receptores GABA <sub>A</sub>		
ETS	+				
PB		+	Receptores GABA <sub>A</sub>		
PHT	+				
VPA			Receptores GABA <sub>A</sub>	Receptores NMDA	
FBM	+		Receptores GABA <sub>A</sub>	Receptores NMDA	
GPT		+	Receptores GABA <sub>B</sub>		
GVG			Transaminasa GABA		
LEV					SV2A
LTG	+	+			
OXC	+				
PGB		+			
TGB			Transportadores GABA		
TPM	+		Receptores GABA <sub>A</sub>		Anhídrido carbónico
ZNS	+	+			Anhídrido carbónico
ESL	+				
LCS	+				
POR				Receptores AMPA	
RTG					Canles KCNQ
RUF	+				
STM					Anhídrido carbónico
STP			Receptores GABA <sub>A</sub>		

El control adecuado de las convulsiones sigue siendo una preocupación en ambos síndromes, ya que no se ha demostrado que un solo tratamiento sea muy eficaz y muchos pacientes reciben múltiples FAE sin control de las convulsiones. Existe la necesidad de nuevas opciones de tratamiento para los pacientes con LGS y SD, ya que un mejor control de las convulsiones puede conducir a una reducción de la mortalidad y mejoras en la calidad de vida [15]. Por eso, aunque aún no se conoce exactamente cómo funcionan, se está evaluando la importancia de los cannabinoides en el tratamiento de la epilepsia farmacoresistente [16].

#### 4.2. Sistema endocannabinoide

El sistema endocannabinoide (ECS) es un sistema neuromodulador generalizado que desempeña funciones importantes en el desarrollo del sistema nervioso central (SNC), la plasticidad sináptica y la respuesta a agresiones endógenas y ambientales, entre ellas, el sueño, el apetito, sensación del dolor y el humor.

El ECS está compuesto por receptores de cannabinoides, cannabinoides endógenos (endocannabinoides) y las enzimas responsables de la síntesis y degradación de los endocannabinoides [17].

Los cannabinoides exógenos o fitocannabinoides interactúan con este sistema. El compuesto  $\Delta^9$ -THC se une a los receptores CB1 y CB2 como un agonista parcial débil. Se piensa que la unión al receptor CB1 es la responsable de los efectos psicotrópicos de la planta del cannabis.

Por otro lado, el CBD tiene poca afinidad por los receptores CB1 o CB2, inhibe la unión del tetrahidrocannabinol al receptor CB1, puede potenciar o inhibir una variedad de efectos finales sobre las células, desde la modulación de los niveles de calcio intracelular hasta la capacidad de ejercer propiedades antioxidantes. Se ha demostrado que su acción reduce la liberación de citoquinas proinflamatorias, lo que sugiere su papel en la modulación de la inflamación y respuestas nociceptivas a la lesión, entre otras funciones. A diferencia del tetrahidrocannabinol, el cannabidiol no induce un efecto psicotrópico en el paciente o usuario por lo que ha sido el foco de la investigación sobre la epilepsia en los últimos años [18, 19].

#### 4.3. Farmacodinamia del CBD

La farmacodinamia del CBD es compleja y solo se conoce parcialmente en la actualidad. Los mecanismos de acción específicos de los efectos anticonvulsivos del CBD no están completamente aclarados, aunque actualmente se supone que son independientes del sistema endocannabinoide. De hecho, el CBD tiene una afinidad tan baja por los receptores cannabinoides CB1 y CB2 que son necesarias concentraciones elevadas para desplazar los ligandos de estos receptores [20].

Son muchos los receptores con los que interactúa el CBD; a continuación, expondremos aquellos que requieren especial relevancia en el tratamiento de la epilepsia:

- Receptor de potencial transitorio vanilloide (TRPV1): este receptor muestra una alta permeabilidad al  $\text{Ca}^{2+}$  y está involucrado en la modulación de las convulsiones y en la epilepsia. De hecho, cuando está activo, promueve la liberación de glutamato y el aumento de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular, con la consiguiente excitabilidad neuronal.

El CBD muestra una alta afinidad por él. Se ha observado que la acción agonista del CBD hacia TRPV1 determina una desensibilización de estos canales y, consecuentemente, la normalización del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular, disminuyendo así la excitabilidad neuronal [21].

- Receptores opioides (OR): son receptores acoplados a proteínas G implicados en una variedad de trastornos cerebrales, incluida la epilepsia. El CBD a concentraciones micromolares elevadas determina el bloqueo de los subtipos  $\mu$  y  $\delta$ . Este bloqueo parecería generar acciones anticonvulsivas [22].
- Receptores huérfanos acoplados a proteínas G (GPR55): están implicados en la modulación de la transmisión sináptica. La acción agonista del CBD hacia estos receptores parece atenuar la transmisión sináptica con los consiguientes efectos antiepilépticos [23].
- Canales de calcio: estos canales controlan los picos de calcio en las neuronas y están involucrados en la regulación de la excitabilidad celular. La activación de estos canales debido a una hiperpolarización de

las membranas de las neuronas determina un aumento en la concentración de  $Ca^{2+}$  intracelular; de esta forma, los canales de  $Ca^{2+}$  de tipo transitorio (Tipo T) aumentan la excitabilidad de las neuronas. Este mecanismo se observa a menudo en condiciones fisiopatológicas como la epilepsia.

De hecho, el CBD puede modular fuertemente esta clase de receptores. En particular, al actuar sobre los tipos T y los de tipo prolongado (tipo L), este compuesto podría afectar a la modulación del dolor y la excitabilidad general del SNC, lo que explica parcialmente el efecto antinociceptivo y anticonvulsivo [24].

- Los receptores de serotonina (5-HT) pertenecientes a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G se dividen en siete clases distintas (5-HT1 a 5-HT7). Estos receptores pueden despolarizar o hiperpolarizar neuronas, modificando la concentración iónica dentro de las células.

El CBD muestra una alta afinidad hacia dos subtipos de receptores de serotonina: 5-HT1A y 5-HT2A. Estos receptores pueden tener diferentes funciones y características reguladoras. La desregulación de la neurotransmisión cerebral mediada por 5-HT 2 podría resultar responsable de la fisiopatología de la depresión y la epilepsia. Sin embargo, aunque el papel de los receptores de serotonina en la epilepsia no está claro, los subtipos 2A pueden representar un objetivo terapéutico válido a través del cual el CBD puede realizar su acción antiepiléptica [25].

- Receptores nicotínicos: el CBD puede inhibir el receptor  $\alpha$ -7-nACh de una manera dependiente de la dosis e induce una reducción de la amplitud de los potenciales de acción disparados por ACh en cortes de hipocampo de rata [26].
- Canales de sodio dependientes de voltaje: el CBD es capaz de bloquear estos canales actuando como antagonistas a concentraciones micromolares.

Un estudio realizado por Mahgoub et al. [27] demostró la naturaleza de las interacciones del CBD y los canales de sodio dependientes

de voltaje, mostrando que la unión al CBD bloquea la vía transmembrana para el paso de iones de sodio. Además, sugiere una posible base molecular para los efectos medicinales del CBD en el tratamiento de la epilepsia, ya que se sabe que los canales de sodio están relacionados causalmente con varios tipos de epilepsia humana.

Otro estudio probó el CBD (1–10  $\mu$ M) en dos tipos diferentes de canales de sodio dependientes de voltaje: el subtipo Nav1.1 y Nav1.2. Los resultados de estas pruebas destacaron la capacidad del CBD para inhibir estos canales, sin una clara relación dosis-respuesta. Sin embargo, es importante resaltar que cuando esta molécula se usó en modelos animales de epilepsia, el bloqueo de los canales no pudo conferir efectos anticonvulsivos por sí solo, lo que indica que otros mecanismos adicionales están involucrados en la eficacia anticonvulsivante de este fitocannabinoide [28].

- Cannabinoides y receptor GABA: la primera demostración de que el CBD actúa a nivel de GABA A se puso de manifiesto mediante el uso de ovocitos de *Xenopus laevis*. En este estudio, los autores pudieron demostrar que el CBD aumentó la actividad GABA A de una manera dependiente de la dosis, demostrando que las subunidades  $\beta$  representan el principal sitio de unión para endocannabinoides y CBD [29].

Otros estudios también investigaron la participación del CBD en la transmisión mediada por GABA A: mediante el uso de tejidos humanos obtenidos de pacientes que padecen el SD y el complejo de esclerosis tuberosa (TSC), se demostró que el CBD a una concentración de 5  $\mu$ M actúa como modulador alostérico positivo. Este efecto se revirtió totalmente tras un tiempo determinado y el resultado fue comparable al de una benzodiazepina típica [30].

A pesar de las interacciones descubiertas con todos estos receptores (tabla 2), se desconocen los mecanismos concretos por los que el CBD ejerce su poder antiepiléptico. Serían necesarios estudios más exhaustivos para llegar a encontrar una relación directa entre el fármaco y la enfermedad.

**Tabla 2.** Resumen de los receptores por los que el CBD, el TCH y la cannabidivarina (CBDV) muestran afinidad a concentraciones determinadas y en distintos modelos experimentales [30].

Objetivo	pCB probado	Concentración	Modelo experimental
Receptor vainilloide tipo I	CBD	10 $\mu$ M	células renales embrionarias humanas (HEK)
Receptores de opioides	THC y CBD	30 $\mu$ M para ambos compuestos	homogeneizados de membrana de corteza cerebral de rata
Receptor acoplado a proteína G GPR55	THC y CBD	de 500 nM a 2,5 $\mu$ M	células de riñón embrionario (HEK293s)
Canales de calcio dependientes de voltaje	THC y CBD	de 1 $\mu$ M a 30 $\mu$ M	células de riñón embrionario humano (HEK293s)
Receptores de glicina	CBD	de 1 $\mu$ M a 100 $\mu$ M	modelo de ratones in vivo de dolor crónico
Receptores de serotonina	(1) CBD (2) CBD (3) CBD	(1) 16 $\mu$ M (2) de 1 a 20 mg / Kg (3) de 30 a 60 mmol	(1) células de ovario de hámster chino (CHO) (2) modelo de rata in vivo de restricción (3) modelo de dolor de rata in vivo
Receptores de acetilcolina	CBD	10 $\mu$ M	ovocitos de <i>Xenopus</i>
Canales de sodio activados por voltaje	THC y CBD	de 1 a 10 $\mu$ M	células renales embrionarias humanas (HEK) y neuronas iPSC humanas
Receptores GABA <sub>A</sub>	(1) THC y CBD (2) CBD (3) CBDV	(1) de 0,1 a 100 $\mu$ M (2) 5 $\mu$ M (3) 1 $\mu$ M	(1) ADNc humano en ovocitos de <i>Xenopus</i> (2) tejido cortical Dravet humano quirúrgico en ovocitos de <i>Xenopus</i> (3) tejido epiléptico humano cortical quirúrgico

Los astrocitos son otro objetivo potencial para el control de las convulsiones debido a su papel esencial en el desarrollo neuronal. Sirven como almacén de glucógeno en el SNC y realizan la limpieza de metabolitos y desechos. Junto a las células endoteliales, forman la barrera hematoencefálica.

Los astrocitos captan el glutamato, que se metaboliza más tarde a glutamina, y a su vez, es fundamental para la formación de glutamato y GABA dentro de la célula. El equilibrio controlado por astrocitos entre el glutamato y el GABA es un factor crítico en la aparición de convulsiones y es uno de los principales objetivos de la terapéutica actual.

En un modelo de ratas con síndrome epiléptico, el efecto antiepiléptico del CBD se acompañó de una disminución de la hiperplasia de astrocitos junto con una disminución de la pérdida neuronal y de la expresión de NMDA1 (receptor de glutamato) en el hipocampo.

Aunque muchos estudios indican que los astrocitos se modulan en presencia de CBD, todavía no se ha observado una relación directa entre el CBD y los astrocitos [31].

Otro aspecto importante con relación a los astrocitos es la farmacoresistencia en el tratamiento de enfermedades neurológicas. Se trata de una complicación que aparece, en ocasiones, en el tratamiento clínico de la epilepsia, que provoca que alrededor del 30 % de pacientes no tengan respuesta terapéutica, y la cual podría

explicarse a través de la acción de los transportadores ABC, situados en los astrocitos, que transportan activamente, desde el cerebro a la sangre, sustancias químicas que atraviesan la barrera hematoencefálica y contribuyen a su eliminación.

Entre los transportadores ABC, uno de los más estudiados es la glicoproteína P (P-gp). En pacientes epilépticos, se encontró una sobreexpresión de P-gp a nivel de la barrera hematoencefálica. Esto reduce la absorción de ciertas sustancias en el cerebro, entre las que se encuentran los fármacos antiepilépticos, lo que determina la resistencia a estos fármacos.

El papel del CBD en este caso se debe la inhibición del transporte mediado por P-gp. Esto favorecería la acumulación de fármacos antiepilépticos en el cerebro pudiendo hacer que la terapéutica fuera eficaz y reduciéndose la farmacoresistencia [32].

#### 4.4. Farmacocinética del CBD

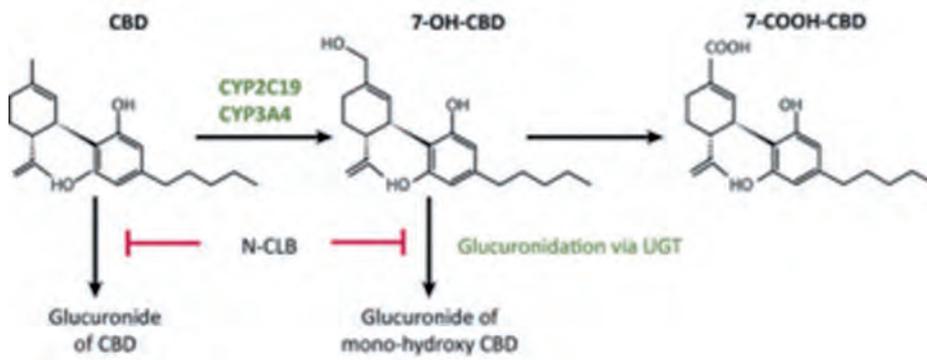
El CBD presenta un perfil farmacocinético complejo y bastante desfavorable. Tiene una vida media que varía de 18 a 32 h y por lo general se administra en dos dosis igualmente divididas al día, generalmente por vía oral (Epidiolex®). Sin embargo, la biodisponibilidad del CBD administrado por esta vía se estima alrededor del 6 %, probablemente como resultado de una mala absorción gastrointestinal y un elevado metabolismo de primer paso [20].

Al ser altamente lipofílico, se vende en cápsulas o suspensiones a base de aceite. Los pacientes con una dieta rica en grasas presentan una concentración sérica de CBD 14 veces mayor que los que están en ayunas. Por lo tanto, es recomendable que el CBD se tome con alimentos para maximizar la absorción [13].

Presenta un gran volumen de distribución (20,96 a 42,85 L) y su unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente del 94 % [20].

Además, el CBD presenta poder de inhibición sobre algunas enzimas; por lo tanto, las interacciones medicamentosas clínicamente relevantes del CBD con otros medicamentos antiepilépticos son una preocupación [33].

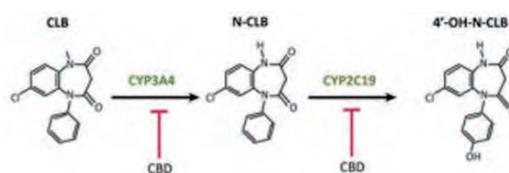
Dado que los tratamientos de primera línea en el SD y LGS son el clobazam y el valproato respectivamente, es conveniente tener en cuenta las posibles interacciones farmacocinéticas en la administración concomitante con CBD. A continuación, se muestra la ruta metabólica que sigue el CBD en el hígado (Figura 2):



**Figura 2.** Metabolismo del CBD. Vemos cómo el N-CLB inhibe la glucuronidación tanto del CBD como de su metabolito, 7-OH-CBD [35].

El CBD inhibe de manera potente y directa el metabolismo de clobazam y el N-clobazam (N-CLB) mediado por CYP3A4 y CYP2C19, respectivamente. Por otro lado, el N-CLB inhibe la glucuronidación del CBD y del 7-hidroxi-CBD. Existe, por tanto, una interacción farmacocinética bidireccional [35]. Se muestra a continuación el metabolismo del CLB (Figura 3).

Por otro lado, un estudio realizado por Anderson et al. [37] in vivo sobre un modelo de ratones con síndrome de Dravet mostró la naturaleza de la interacción entre CBD y CLB. Los datos



**Figura 3.** Metabolismo del CLB. Se observa que el CBD inhibe la enzima CYP2C19, evitando así que se metabolice el N-CLB [36].

recogidos en la tabla 3 ponen de manifiesto una interacción farmacocinética entre CBD y CLB. Se observa un aumento de la biodisponibilidad (AUC) cuando el CBD se asocia a CLB.

A raíz del aumento de las concentraciones plasmáticas de CLB en presencia de CBD surgió cierta controversia sobre la eficacia intrínseca del CBD. Sin embargo, Geffrey et al. [37] demostraron que la coadministración de una dosis por debajo del umbral terapéutico del CBD no mejoró los efectos anticonvulsivos de CLB a pesar de que el CBD aumentara de manera significativa las concentraciones plasmáticas de CLB.

**Tabla 3.** Comparativa de los parámetros farmacocinéticos entre la administración de CLB y CLB + CBD [36].

	Clobazam	Clobazam + CBD
Plasma		
$C_{\text{máx}}$ ( $\mu\text{g} / \text{mL}$ )	2,1 $\pm$ 0,2	2,1 $\pm$ 0,5
$t_{\text{máx}}$ (min)	15	45
$t_{1/2}$ (IC del 95%) (min)	15 (10-21)	78 (61-105)
$AUC_{\text{=}}$ ( $\mu\text{g} \text{ min} / \text{mL}$ )	50	310
Cerebro		
$C_{\text{máx}}$ (ng / mg de cerebro)	2,9 $\pm$ 1,2	7,4 $\pm$ 0,6
$t_{\text{máx}}$ (min)	15	15
$t_{1/2}$ (IC del 95%) (min)	24 (17-44)	81 (70-96)
$AUC_{\text{=}}$ (ng min de cerebro)	127	820

Posteriormente, un metaanálisis realizado por Devinsky et al. [38] donde se analizaron cuatro ensayos clínicos de fase 3 de pacientes con SD y SLG, sugirió que el efecto anticonvulsivo del CBD con respecto al placebo provocó una mejoría en estos pacientes independientemente de la asociación con CLB.

CLB y N-CLB son moduladores alostéricos positivos del receptor GABA A, lo que explica que sean efectivos para el tratamiento de la epilepsia. De hecho, la coadministración de CBD y CLB potenció la inhibición por GABA en mayor grado que cualquiera de los compuestos por sí solos. Es por eso por lo que se piensa que la modulación alostérica de estos compuestos se da en diferentes sitios de unión al receptor GABA [30]. También se ha sugerido la existencia de una interacción farmacodinámica entre el CBD y el CLB y que habría que evaluar los efectos sinérgicos en estudios con humanos [38].

Con respecto al valproato (VPA), en un ensayo aleatorizado de fase II, realizado por Ben-Menachem et al. [39] se observó que los aumentos en los niveles de transaminasas con CBD son más comunes en pacientes que reciben VPA concomitante. Como el 4-eno-VPA (metabolito del VPA) se ha asociado con hepatotoxicidad, es importante medir los niveles plasmáticos de ambos compuestos.

Es por eso por lo que se debe considerar la suspensión o reducción de CBD y / o VPA concomitante

para los pacientes que reciben ambos fármacos. Si bien se desconoce el mecanismo detrás de las elevaciones en los niveles de transaminasas, no parece deberse a la exposición concomitante al CBD o un aumento en la exposición al VPA.

Mediante otro ensayo de fase II, se estudió el potencial de interacción farmacocinética entre CBD y VPA. Se observó que no hubo interacciones clínicamente importantes entre ambos o su metabolito, 4-eno-VPA, en voluntarios sanos o pacientes con epilepsia [40]. Descubrieron que el VPA tiene el potencial de desplazar la unión a proteínas plasmáticas de otros antiepilépticos, por tanto, existe la posibilidad de que se produzcan interacciones entre estos compuestos con respecto a la unión a proteínas plasmáticas. Sin embargo, este parámetro no se ve afectado cuando se combinan VPA y CBD in vitro, lo que sugiere que no hay un efecto significativo del CBD para desplazar el VPA.

4.5. *Uso del CBD en la práctica clínica*

La compañía GW Pharmaceuticals se encargó de financiar ensayos clínicos para la investigación del CBD en estas patologías [41].

Las principales fuentes de evidencia sobre la efectividad del tratamiento en SD fueron los ensayos clínicos GWPCARE1 y GWPCARE2 [42]. A continuación, se detallan en la tabla 4 las características de ambos ensayos:

**Tabla 4.** Resumen de los ensayos clínicos GWCARE1 y GWPCARE2. Los investigadores implicados podrán consultarse en el apartado b) del anexo (elaboración propia, 2021).

	Objetivos	Duración del tratamiento	Pacientes	Dosificación	Resultados	Efectos adversos
GWPCARE1	Evaluar la seguridad y la farmacocinética	12 semanas	Muestra: 34 pacientes con SD en tratamiento con sus FAE habituales. Edad: entre 4 y 10 años	Soluciones de 5 (CBD5) 10 (CBD10) o 20 (CBD20) mg/kg/día o placebo. 2 dosis diarias	La exposición al CBD y sus metabolitos fue proporcional a la dosis. Aumento de N-CLB en pacientes que tomaban CLB. 6 pacientes que tomaban VPA desarrollaron un aumento de las transaminasas hepáticas.	Pirexia, somnolencia, disminución del apetito, sedación, vómitos, ataxia y comportamiento anormal
GWPCARE2	Evaluar eficacia y seguridad frente a placebo	14 semanas	Muestra: 199 pacientes con SD en tratamiento con sus FAE habituales. Edad: entre 2 y 18 años	Solución oral de 10 (CBD10) o 20 (CBD20) mg/kg/día o placebo. 2 dosis diarias	Reducción en la frecuencia de las crisis: CBD10: 48,7 %, CBD20: 45,7 %, Placebo: 26,9 %. 5 pacientes del grupo CBD20 abandonaron el tratamiento por los efectos adversos	Disminución del apetito, diarrea, somnolencia pirexia y fatiga

Por otro lado, las principales fuentes de evidencia sobre la efectividad del tratamiento en SLG fueron los ensayos clínicos GWPCARE3 y GWPCARE4 [42].

A continuación, se detallan en la tabla 5 las características de ambos ensayos:

**Tabla 5.** Resumen de los ensayos clínicos GWPCARE3 Y GWPCARE4. Los investigadores implicados podrán consultarse en el apartado b) del anexo (elaboración propia, 2021).

	Objetivos	Duración del tratamiento	Pacientes	Dosificación	Resultados	Efectos adversos
GWPCARE3	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	14 semanas	Muestra: 225 pacientes con SLG en tratamiento con al menos 1 FAE habituales. Edad: entre 2 y 55 años	Solución oral de 10 (CBD10) 20 (CBD20) mg/kg/día o placebo. 2 dosis diarias	Reducción en la frecuencia de las crisis: CBD10: 37,2 %, CBD20: 41,9 %, Placebo: 17,2 %. Abandonos: 5 pacientes del grupo CBD2 y 1 paciente del grupo CBD1 por EA	Somnolencia, disminución del apetito y diarrea. 14 pacientes presentaron concentraciones elevadas de las aminotransferasas hepáticas
GWPCARE4	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	14 semanas	Muestra: 177 pacientes con SLG en tratamiento con al menos 1 FAE. Edad: entre 2 y 55 años	Solución oral de 20 (CBD20) mg/kg/día o placebo. 2 dosis diarias	Reducción del número de caídas asociadas a las convulsiones: CBD20: 43,9 %, Placebo: 21,8 %. Abandonos: 12 pacientes por EA	Diarrea, somnolencia, pirexia, disminución del apetito y vómitos

El CBD adicional es eficaz para el tratamiento de pacientes con crisis epilépticas asociadas con el LGS y, en general, se tolera bien.

La eficacia y seguridad a largo plazo del CBD se están evaluando actualmente en la extensión abierta de este ensayo (GWPCARE 5) [43]. Este ensayo se inició en junio de 2015 y finalizó en septiembre de 2020; en él se englobaron a 681 pacientes tanto de SD como de LGS, con la finalidad de evaluar a largo plazo el uso del CBD en estas patologías. Se realizó un seguimiento de los participantes hasta que se otorgara la autorización de comercialización de CBD en estas patologías o un programa de uso compasivo en el país del participante, o por un máximo de 5 años. La edad de los pacientes fue de 2 años en adelante. Sin embargo, aun no se han publicado los resultados finales de este estudio [41].

**5. Conclusiones y perspectivas de futuro**

El uso del cannabis como antiepiléptico se conoce por la medicina tradicional y los textos arqueológicos que datan sobre ello. En la actualidad, existe urgencia por encontrar tratamientos para las epilepsias refractarias. Todo esto ha hecho que se

investigue de manera rigurosa el uso del cannabis en el tratamiento de estas patologías.

El CBD, extraído de *Cannabis sativa*, no presenta efectos psicoactivos. En los últimos años, este compuesto ha emergido como un adyuvante prometedor para el tratamiento de SD y LGS.

Los ensayos clínicos financiados por GW Pharmaceuticals demuestran una mejora de la calidad de vida de los pacientes al reducir la frecuencia de las convulsiones. Los efectos adversos son generalmente leves y las interacciones con otros FAE no parecen presentar grandes complicaciones si se ajustan las dosis. No obstante, sería conveniente realizar estudios más a largo plazo para evaluar los posibles efectos hepatotóxicos.

Serían necesarios estudios más exhaustivos para determinar el mecanismo de acción concreto por el que el CBD ejerce su acción antiepiléptica, aunque es posible que, dadas las múltiples dianas terapéuticas que presenta, se deba a la sinergia de distintos mecanismos.

En cuanto a las perspectivas de futuro, el CBD podría encontrar aplicaciones clínicas novedosas, ya que actualmente se está evaluando en otras epilepsias refractarias como las que caracterizan al síndrome de Rett y el síndrome del X frágil. Además, con el fin de maximizar su potencial terapéutico aumentando la biodisponibilidad, también se están probando formulaciones distintas de las preparaciones orales comúnmente utilizadas, por ejemplo, transdérmica [20].

Además, la química farmacéutica podría abrir un amplio abanico de posibilidades en la búsqueda de nuevos fármacos a partir de semisíntesis. Ya se están investigando cannabinoides sintéticos que actúan de manera similar al CBD, aunque existe controversia, ya que se han informado de efectos tanto proconvulsivos como anticonvulsivos por parte de estos nuevos compuestos [44].

Cada vez son más las empresas que se dedican al cultivo de cáñamo sin TCH y con altos porcentajes de CBD. La venta de productos derivados de estos cultivos se hace a través de internet o en tiendas físicas, siendo completamente legal y accesible. Teniendo todo esto en cuenta y basándonos en la experiencia clínica, sería ideal agilizar el acceso al medicamento Epidiolex® en España y otros países donde no se comercializa para asegurar que el tratamiento que siguen es seguro y eficaz.

## 6. Anexo

a) Abreviaturas de la Tabla 1 ordenadas alfabéticamente:

- AED (fármaco antiepiléptico)
- AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico)
- CBZ (carbamazepina)
- CLB (clobazam)
- CZP (clonazepam)
- ESL (eslicarbazepina de etilo)
- ETS (etosuximida)
- FBM (felbamato)
- FS (convulsiones focales)
- GABA (ácido  $\gamma$  aminobutírico)

- GPT (gabapentina)
- GTCS (convulsiones tónico-clónicas generalizadas)
- GVG (vigabatrina)
- KCNQ (canal controlado por voltaje de potasio)
- LCS (lacosamida)
- LEV (levetiracetam)
- LGS (síndrome Lennox-Gastaut)
- LTG (lamotrigina)
- NMDA (N-metil-D-aspartato)
- OXC (oxcarbazepina)
- PB (fenobarbital)
- PER (perampanel)
- PGB (pregabalina)
- PHT (fenitoína)
- RTG (retigabina)
- RUF (rufinamida)
- SMEI (epilepsia mioclónica severa de la infancia)
- STM (sultiamo)
- STP (estiripentol)
- SV2A (proteína de la vesícula sináptica)
- TGB (tiagabina)
- TPM (topiramato)
- VPA (ácido valproico)
- ZNS (zonisamida)

b) Autores de los informes sobre los ensayos clínicos

- GWPCARE1: Devinsky et al., 2018.
- GWPCARE2: Miller et al., 2020.
- GWPCARE3: Perry et al., 2020.
- GWPCARE4: Thiele et al., 2018.

## Referencias bibliográficas

1. Nicolson N. The Plant List. Version 1 [Internet]. 2010. [Consultado en enero de 2021]. Disponible en: <http://www.theplantlist.org/>
2. Plan nacional de drogas. Encuesta estatal sobre el uso de drogas en Enseñanzas Secundarias, ESTUDES [Internet]. 2019. Disponible en: [https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/ESTUDES\\_2018-19\\_Informe.pdf](https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/ESTUDES_2018-19_Informe.pdf)
3. Artículo 368. Código Penal («B.O.E.» 23 junio). Vigencia: 23 diciembre 2010.
4. Rosenberg EC, Tsien RW, Whalley BJ, Devinsky O. Cannabinoids and Epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2015;12(4):747-68.
5. Namdar D, Voet H, Ajjampura V, Nadarajan S, Mayzlish-Gati E, Mazuz M, Shalev N, Koltai H. Terpenoids and Phytocannabinoids Co-Produced in Cannabis Sativa Strains Show Specific Interaction for Cell Cytotoxic Activity. *Molecules*. 2019;24(3031):1-17.

6. Leal-Galicia P, Betancourt D, González-González A, Romo-Parra H. Breve historia sobre la marihuana en Occidente [A brief history of marijuana in the western world]. *Rev Neurol*. 2018;67(4):133-40.
7. Silva GD, Del Guerra FB, de Oliveira Lelis M, Pinto LF. Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy: A Focused Review of Evidence and Gaps. *Front Neurol*. 2020;11:531939.
8. Roll P, Rudolf G, Pereira S, Royer B, Scheffer I, Massacrier A et al. SRPX2 mutations in disorders of language cortex and cognition. *Human Mol Gen*. 2006;15(7):1195–207.
9. Gunning B, Mazurkiewicz-Bełdzińska M, Chin RFM, Bhathal H, Nortvedt C, Dunayevich E, Checketts D. Cannabidiol in conjunction with clobazam: analysis of four randomized controlled trials. *Acta Neurol Scand*. 2021;143(2):154-63.
10. López IM, Varela X, Marca S. Síndromes epilépticos en niños y adolescentes. *Rev Med Clin Conde*. 2013;24(6):915-27.
11. Catterall WA. From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron*. 2000;26:13-25.
12. Catterall WA. Structure and regulation of voltage-gated Ca<sup>2+</sup> channels. *Ann Rev Cell Dev Biol*. 2000;16:521-55.
13. Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, Tudur Smith C, Marson AG. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12(12):CD011412.
14. Lange F, Weßlau K, Porath K, Hörnschemeyer J, Bergner C, Krause BJ, Mullins CS, Linnebacher M, Köhling R, Kirschstein T. AMPA receptor antagonist perampanel affects glioblastoma cell growth and glutamate release in vitro. *PLoS One*. 2019;14(2):e0211644
15. Rosati A, De Masi S, Guerrini, R. Antiepileptic Drug Treatment in Children with Epilepsy. *CNS Drugs*. 2015;29:847-63.
16. Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;23:CD009270.
17. Naylor CE, Bagnérís C, DeCaen PG, Sula A, Scaglione A, Clapham DE, Wallace BA. Molecular basis of ion permeability in a voltage-gated sodium channel. *EMBO J*. 2016;35(8):820-30.
18. Lu HC, Mackie K. An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biol Psychiatry*. 2016;79(7):516-25.
19. Millán-Guerrero RO, Isais-Millán S. Cannabis y los sistemas exocannabinoide y endocannabinoide. Su uso y controversias. *Gac Med Mex*. 2019;155(5):508-12.
20. Ali S, Scheffer IE, Sadleir LG. Efficacy of cannabinoids in paediatric epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(1):13-8.
21. Morano A, Fanella M, Albini M, Cifelli P, Palma E, Giallonardo AT, Di Bonaventura C. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Current Status and Future Prospects. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;16:381-96.
22. Bisogno T, Hanus L, De Petrocellis L, Tchilibon S, Ponde DE, Brandi I, Moriello AS, Davis JB, Mechoulam R, Di Marzo V. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *Br J Pharmacol*. 2001;134(4):845-52.
23. Kathmann M, Flau K, Redmer A, Tränkle C, Schlicker E. Cannabidiol is an allosteric modulator at mu- and deltaopioid receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2006;372:354–61.
24. Ryberg E, Larsson N, Sjögren S, Hjorth S, Hermansson NO, Leonova J, Elebring T, Nilsson K, Drmota T, Greasley PJ. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *Br J Pharmacol*. 2007;152:1092–101.
25. Ross HR, Napier I, Connor M. Inhibition of recombinant human T-type calcium channels by Delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *J Biol Chem*. 2008; 283:16124–34.
26. Devinsky O, Cilio MR, Cross H, Fernández-Ruiz J, French J, Hill C et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*. 2014;55(6):791-802.

27. Mahgoub M, Keun-Hang SY, Sydorenko V, Ashoor A, Kabbani N, Al Kury L et al. Effects of cannabidiol on the function of  $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptors. *Eur J Pharmacol*. 2013;720:310–9.
28. Ghovanloo MR, Shuart NG, Mezeyova J, Dean RA, Ruben PC, Goodchild SJ Inhibitory effects of cannabidiol on voltage-dependent sodium currents. *J Biol Chem*. 2018;293:16546–58.
29. Bakas T, van Nieuwenhuijze PS, Devenish SO, McGregor IS, Arnold JC, Chebib M. The direct actions of cannabidiol and 2-arachidonoyl glycerol at GABAA receptors. *Pharmacol Res*. 2017;119:358–70.
30. Cifelli P, Ruffolo G, De Felice E, Alfano V, van Vliet EA, Aronica E, Palma E. Phytocannabinoids in Neurological Diseases: Could They Restore a Physiological GABAergic Transmission? *Int J Mol Sci*. 2020;21(723):1-17.
31. Kozela E, Juknat A, Vogel Z. Modulation of Astrocyte Activity by Cannabidiol, a Nonpsychoactive Cannabinoid. *Int J Mol Sci*. 2017;18(1669):1-20.
32. Calapai F, Cardia L, Sorbara EE, Navarra M, Gangemi S, Calapai G et al. Cannabinoids, Blood-Brain Barrier, and Brain Disposition. *Pharmaceutics*. 2020;12(265):1-15.
33. Silva GD, Del Guerra FB, de Oliveira Lelis M, Pinto LF. Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy: A Focused Review of Evidence and Gaps. *Front Neurol*. 2020;11:531939.
34. Patsalos PN, Szaflarski JP, Gidal B, VanLandingham K, Critchley D, Morrison G. Clinical implications of trials investigating drug-drug interactions between cannabidiol and enzyme inducers or inhibitors or common antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2020;61(9):1854-68.
35. Morrison G, Taylor L, Crockett J, Critchley D, Tayo B. A phase 1 investigation into the potential effects of cannabidiol on CYP3A4-mediated drug-drug interactions in healthy volunteers. AES 2018 Annual Meeting Abstract Database, 2018.
36. Anderson LL, Absalom NL, Abelev SV, Low IK, Doohan PT, Martin LJ, Chebib M, McGregor IS, Arnold JC. Co-administered cannabidiol and clobazam: preclinical evidence for both pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Epilepsia*. 2019;60(11):2224-34.
37. Geffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, Thiele EA. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2015;56(8):1246-51.
38. Devinsky O, Thiele EA, Wright S, Checketts D, Morrison G, Dunayevich E et al. Cannabidiol efficacy independent of clobazam: Meta-analysis of four randomized controlled trials. *Acta Neurol Scand*. 2020;142(6):531-40.
39. Ben-Menachem E, Gunning B, Arenas Cabrera CM, VanLandingham K, Crockett J, Critchley D, Wray L, Tayo B, Morrison G, Toledo M. A Phase II Randomized Trial to Explore the Potential for Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions with Stiripentol or Valproate when Combined with Cannabidiol in Patients with Epilepsy. *CNS Drugs*. 2020;34(6):661-72.
40. Patsalos PN, Szaflarski JP, Gidal B, VanLandingham K, Critchley D, Morrison G. Clinical implications of trials investigating drug-drug interactions between cannabidiol and enzyme inducers or inhibitors or common antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2020;61(9):1854-68.
41. GW Research Ltd. GWPCARE5 - An Open Label Extension Study of Cannabidiol (GWP42003-P) in Children and Young Adults With Dravet or Lennox-Gastaut Syndromes. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02224573?term=gwpcare5&draw=2&rank=1>
42. Wijnen B, Armstrong N, Ramaekers B, Witlox W, Westwood M, Fayer D, et al. Cannabidiol for Adjuvant Treatment of Seizures Associated with Lennox-Gastaut Syndrome and Dravet Syndrome: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2020;38(10):1043-53.
43. Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C et al. GWPCARE4 Study Group. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391(10125):1085-96.
44. Griffin A, Anvar M, Hamling K, Baraban SC. Phenotype-Based Screening of Synthetic Cannabinoids in a Dravet Syndrome Zebrafish Model. *Front Pharmacol*. 2020;11(464):1-10.

Este trabajo debe ser citado como:

Múrez-Díaz M, Moreno-Navarro IM. Potencial terapéutico de *Cannabis sativa* (l. *Cannabaceae*): papel del cannabidiol en el tratamiento de la epilepsia refractaria infantil. Rev Esp Cien Farm. 2021;2(1):32-45.



Trabajo original

## Desarrollo e implementación de un protocolo de actuación farmacéutica en Dermofarmacia

### Development and implementation of a protocol for pharmaceutical action in Dermopharmacy

Herrerías G<sup>1\*</sup>, Rodríguez-Dalí I<sup>1</sup>, Lucero MJ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>A5 Farmacia. Sevilla. España

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

\*Correspondencia: gemaherrerias@a5farmacia.com

Recibido: 23.05.21; aceptado: 19.07.21

**Resumen:** Objetivo: Desarrollar un protocolo de actuación farmacéutica en Dermofarmacia que favorezca la resolución de las consultas planteadas por los pacientes en la Farmacia Comunitaria (FC) ante los problemas de salud dermatológicos. Método: Se realizó una revisión en fuentes bibliográficas sobre influencias de la intervención farmacéutica, equipamientos y protocolos existentes en los servicios de Dermofarmacia en España. Resultados: Se exponen las ventajas de su implementación, la cual se traduce en una mejora del consejo farmacéutico y resultados de su intervención. Conclusión: El algoritmo del protocolo de actuación farmacéutica en Dermofarmacia ante problemas de salud dermatológicos, ayuda a la toma de decisiones dentro de este servicio.

**Abstract:** Objective: To develop a protocol for pharmaceutical action in Dermopharmacy that favours the resolution of queries raised by patients in the Community Pharmacy (CF), in the face of dermatological health problems. Method: A review was carried out in bibliographic sources on the influences of pharmaceutical intervention, existing equipment and protocols in Dermopharmacy services in Spain. Results: The advantages of its implementation are presented. This translates into an improvement in pharmaceutical advice and intervention results. Conclusion: The consensus is to develop an algorithm of the pharmaceutical action protocol in Dermopharmacy which, in the face of dermatological health problems, will help in decision-making within this service.

**Palabras clave:** Dermofarmacia, Farmacia asistencial, Protocolos, Intervención farmacéutica, Alteraciones dermatológicas. **Keywords:** Dermopharmacy, Healthcare pharmacy, Protocols, Pharmaceutical intervention, Dermatological alterations.

---

#### Introducción

La Farmacia Comunitaria (FC) es el espacio sanitario más accesible en el que los pacientes realizan consultas de diversa índole sobre sus problemas de salud dermatológicos, esperando que el farmacéutico los resuelva con su consejo. Por ello, el 75 % de la población elige al farmacéutico como primer eslabón, siendo las patologías der-

matológicas más frecuentemente consultadas: dermatitis atópica (27 %), alopecia (21 %), acné (15 %), psoriasis (15 %), alteraciones de la pigmentación (11 %), estados descamativos (6 %) y rosácea (4 %) [1].

Hay que tener en cuenta que la piel se ve afectada por los factores del exposoma, concepto que engloba las exposiciones ambientales en base al

estilo de vida, a las que el ser humano se somete a lo largo de su vida [2]. En concreto (Krutmann et al., 2017) definen el exposoma como el conjunto de factores, externos e internos, y sus interacciones, a las que un individuo está sujeto desde su concepción hasta su muerte, así como la respuesta del cuerpo a estos factores que conducen a signos biológicos y clínicos de envejecimiento cutáneo. Entre los factores más estudiados que afectan a la piel, se encuentran la exposición a la radiación solar, la contaminación ambiental, el tabaco, la nutrición inadecuada o el estrés [3].

La función del farmacéutico es asesorar a los pacientes, maximizando la efectividad y seguridad de los tratamientos, dando un consejo adecuado a cada caso. El objetivo es realizar una educación para la salud apropiada. Con ello, se pretende ofrecer un Servicio Profesional (SP) organizado, dirigido y reproducible.

El empleo de productos cosméticos protege la piel frente los factores del exposoma. De esta manera, corrigen alteraciones cutáneas, reducen el consumo de medicamentos e incrementan el bienestar del paciente [4].

Este artículo pretende establecer las secciones de un protocolo de actuación farmacéutica en Dermofarmacia, con el fin de obtener en las consultas toda la información posible sobre los factores que pueden influir en los problemas de salud dermatológicos de los pacientes que acuden a la FC y, de ese modo, optimizar el consejo farmacéutico. La implementación de este protocolo persigue mejorar la calidad de vida y el bienestar del paciente, la adherencia a los tratamientos, así como la derivación precoz al médico especialista en caso necesario.

### Material y Métodos

Se realizó una exhaustiva revisión bibliográfica en las bases de datos *Science Direct*, *Wiley Online Library*, *PubMed*, *Google Scholar*, **páginas web profesionales** y documentos legales. Se revisó toda la información y publicaciones disponibles sobre la intervención farmacéutica ante problemas dermatológicos y los protocolos para el SP de Dermofarmacia en España. Desde la perspectiva práctica se tuvo en cuenta la experiencia en consulta de Dermofarmacia de la farmacéutica Gema Herrerías en A5 Farmacia situada en Sevilla, y las herramientas empleadas para la misma,

desde el uso de los dermoanalizadores hasta la plataforma de registro de datos.

### Resultados

El protocolo de actuación farmacéutica en Dermofarmacia es una herramienta para el SP que establece, ante los problemas de salud dermatológicos, un consenso con la ayuda de un algoritmo de decisiones [5]. Bien es cierto que este protocolo es dinámico y evoluciona en el tiempo, por lo que se proponen algunas modificaciones al protocolo de actuación farmacéutica en Dermofarmacia presentado en el XXI Congreso Nacional Farmacéutico, en Burgos (2018) (Figura 1).

El desarrollo de este protocolo comienza con la entrada al SP de los pacientes susceptibles de recibirlo, explicándoles la prestación sanitaria que van a recibir en los siguientes términos: qué es, qué pretende y cuáles son sus principales características.

Las diferentes etapas que presenta el protocolo son: entrevista, estudio farmacéutico, criterios de derivación al médico, actuación farmacéutica, registro del procedimiento y revisión.

Es de gran utilidad el uso de equipamiento durante el estudio farmacéutico al permitir la recopilación de datos objetivos con los parámetros biofísicos. Esto optimiza la identificación del problema que preocupa al paciente y posibilita valorar la eficacia de la actuación farmacéutica con nuevos resultados en las revisiones [4].

Una vez aceptado el SP por el paciente, él mismo o su representante legal debe firmar un documento de consentimiento informado, según el Reglamento General de Protección de Datos [6, 7], para poder conservar el informe que contiene sus datos personales y de salud. Por otra parte, se recibe al paciente en una zona de atención personalizada de la FC.

A continuación, se realiza la fase de entrevista y estudio farmacéutico. En ella, el farmacéutico analiza la situación del paciente en relación a sus problemas de salud dermatológicos, y valora la necesidad de derivación al médico en función de los criterios preestablecidos que se citan más adelante.

**Entrevista.** Se dirige la conversación a través de una batería de preguntas con el fin de recabar

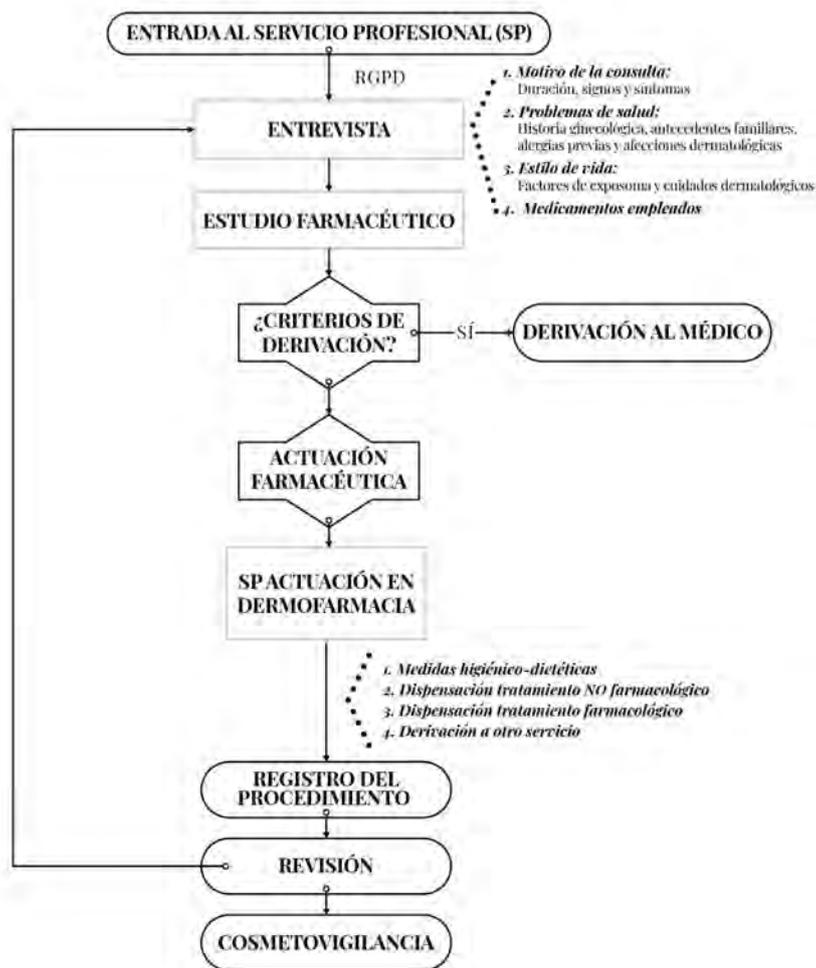


Figura 1. Algoritmo del protocolo de actuación farmacéutica en Dermofarmacia.

la máxima información acerca del paciente. Se pregunta por el motivo de su consulta, los signos y síntomas que presenta, la duración de los mismos, los problemas de salud que refiere, su estilo de vida, los cuidados dermatológicos y medicamentos empleados.

**1. Motivo de la consulta.**

- ¿Cuál es el motivo de la consulta? ¿Qué le preocupa?
- ¿Desde cuándo?
- ¿A qué lo atribuye? ¿Hay factores agravantes?
- ¿Cómo empezó? ¿Apareció de forma brusca o gradual?
- ¿Cómo ha evolucionado? ¿Ha empeorado recientemente?
- ¿Ha hecho tratamientos previos? ¿Ha consultado con el médico?

- ¿Cuáles son los signos y síntomas que presenta? ¿Hay extensión de lesiones?

**2. Problemas de salud.**

- Historia ginecológica u hormonal en la mujer: ¿Está o puede estar embarazada? ¿Se encuentra en período de lactancia? ¿Presenta ya menopausia? ¿Existen antecedentes familiares relevantes en este apartado?
- ¿Refiere algún problema de salud?
- ¿Tiene algún tipo de alergia conocida?
- ¿Padece alguna afección dermatológica?

**3. Estilo de vida**

a) Factores del exposoma:

- Climatología y polución de la zona donde reside: ¿Cómo reacciona su piel ante el sol y los cambios ambientales? ¿Está en contacto con algún producto químico durante su jornada laboral?

- Tipo de exposición al sol: ¿Está expuesto diariamente a la radiación solar de forma intensa? ¿Teletrabaja frente al ordenador?
- Estado nutricional: ¿Sigues una alimentación mediterránea equilibrada que contenga frutas, verduras y legumbres? ¿Qué cantidad de agua bebe al día?
- Horas de sueño: ¿Cuántas horas duerme? ¿Descansa bien?
- Estrés: ¿Está pasando por una etapa de estrés?
- Tabaquismo: ¿Fuma? ¿Cuántos cigarrillos al día? ¿Ha pensado dejar de fumar?
- Actividad física: ¿En su lugar de trabajo o de estudio, pasa muchas horas sentado, de pie o, por el contrario, se mueve bastante? ¿Qué tipo de actividad realiza en su vida diaria?

b) Cuidados dermatológicos:

- ¿Cuáles son los cuidados que realiza sobre su piel, cabello y uñas?
- ¿Qué productos cosméticos utiliza, cómo los usa y quién se los aconsejó?
- ¿Cómo siente su piel con la rutina de cuidado actual?
- ¿Utiliza protector solar a diario? ¿Qué cantidad de protector solar aplica? ¿Cuál es el factor de protección solar empleado? ¿Renueva el protector solar a lo largo de la jornada? ¿Con qué frecuencia?
- ¿Se ha sometido a algún tratamiento médico estético previo?

**4. Medicamentos empleados.** Se revisa el conocimiento y uso que hace de todos los medicamentos y posibles fármacos inductores o agravantes de reacciones adversas cutáneas.

- ¿Cuáles son los medicamentos empleados? ¿Quién se los prescribió? ¿Respeto el esquema de dosificación?

**Estudio farmacéutico.** Se procede a un análisis de la piel y/o anexos cutáneos del paciente. En este punto se puede utilizar cualquier equipo existente en el mercado, desde una lupa con luz a un dermatoscopio, pasando por un dermoana-

lizador. De esta forma se efectúa una cuantificación de los parámetros biofísicos faciales, capilares y corporales, así como, una cualificación del análisis de las imágenes obtenidas.

Los estudios que se pueden realizar sobre la piel con diferentes equipos disponibles en el SP de Dermofarmacia se describen a continuación:

- Dermoanalizador Multi Dermoscope MDS 1000 (Courage & Khazaka Electronics, distribuido por Microcaya España). Se pueden obtener parámetros biofísicos básicos en función de las distintas sondas utilizadas. Así:

- ✓ Hidratación. La sonda Corneometer® [8] indica el nivel de hidratación mediante capacitancia.
- ✓ Sebometría. El dispositivo Sebumeter® [9] cuantifica los lípidos superficiales mediante fotometría.
- ✓ Elasticidad. La sonda Cutometer® [10] determina las características biomecánicas a través de la resistencia de la piel a la succión (firmeza) y su capacidad de recuperación (elasticidad).
- ✓ Pigmentación. La sonda Mexameter® [11] indica el índice de melanina (pigmentación) y la hemoglobina (eritema) mediante absorbancia.
- ✓ Imágenes de la superficie de la piel y de los anexos cutáneos. La microcámara Visioscope® muestra la estructura de la superficie de la piel cuando se utiliza la luz polarizada paralela, y la piel en profundidad cuando se aplica luz polarizada cruzada [12].

- Dermatoscopio Handyscope (FotoFinder® Systems GmbH, Alemania). Permite identificar las lesiones cutáneas [13] mediante una técnica no invasiva y reproducible. De esa manera desde la FC se trabaja en colaboración con dermatólogos, aprovechando su capilaridad y la formación sanitaria del farmacéutico. Así se ayuda a la detección precoz de cáncer y precáncer de piel [14], también permite la realización de un programa de screening de patología capilar. Esta técnica se ha implantado en los SP de las FC con el apoyo de la cooperativa farmacéutica Bidafarma.

- Lámpara de Wood. Se trata de un equipo que emite radiación ultravioleta con capacidad de penetrar en la dermis media. Entre sus aplicaciones está la identificación de posibles alteraciones de la pigmentación [15].
- Placas termográficas Cell-Meter® (Biotecna® Medical Technology, España). Se trata de un equipo que contiene placas especiales de cristal líquido microencapsulado. Su base es la termografía de contacto, que permite visualizar con imágenes en color la temperatura de las zonas bajo examen. Son útiles para evidenciar las alteraciones de la temperatura cutánea causadas por los distintos tipos y grados de celulitis [16].

**Criterios de derivación al médico.** En general, la derivación al médico se realiza cuando se observan afecciones dermatológicas que no están previamente diagnosticadas o que no tienen una evolución positiva durante un período determinado. También se deriva en los casos en los que se valora la necesidad de tratamiento farmacológico de prescripción médica oral y/o tópico. Por ejemplo:

- Lesiones graves, profundas o inflamatorias de la piel y/o anexos cutáneos.
- Aparición de síntomas como prurito intenso, ampollas, sangrado, costras o extensión de lesiones por todo el cuerpo.
- Sospecha de reacción adversa a medicamentos.
- Presencia de una enfermedad sistémica.

**Actuación farmacéutica.** La actuación farmacéutica en Dermofarmacia se considera la intervención en la que se aconsejan las medidas higiénico-dietéticas necesarias, la indicación de tratamientos farmacológicos que no requieran receta médica [17], así como de los no farmacológicos y/o la derivación a otro SP.

En caso de no ser necesaria la derivación al médico, el farmacéutico y el paciente ponen en marcha intervenciones conjuntas para prevenir, resolver o mejorar sus problemas de salud dermatológicos, con el fin de alcanzar los objetivos planteados al paciente.

En esta fase se puede aconsejar un tratamiento con productos cosméticos, productos sanitarios

y/o tratamientos farmacológicos de indicación farmacéutica [18]. A modo de ejemplo, indicación tópica de la hidroquinona al 2 % en alteración de la pigmentación como el melasma, en acné leve a moderado del peróxido de benzoilo al 5 % o el ácido azelaico al 20 %, así como en consultas de alopecia androgénica el minoxidil al 5 %.

No se puede olvidar en ningún caso la recomendación de las medidas higiénico-dietéticas y posturales que ayuden al paciente a mejorar el estado de su piel y anexos cutáneos, en definitiva, su salud dermatológica.

Se elabora un informe personalizado para indicar el tratamiento tópico y/u oral que tiene que seguir el paciente, donde se describen las pautas y formas de administración, con el fin de fomentar una mejor adherencia al tratamiento. Se refuerza la educación sanitaria para disminuir los factores desencadenantes y/o agravantes que interfieran con un resultado óptimo de la intervención.

En el informe que se entrega al paciente, es importante que figuren los siguientes apartados:

- ✓ Datos de contacto de la FC, nombre y número de colegiado de farmacéutico interventor.
- ✓ Protocolo establecido del tratamiento donde se indican el modo de uso y orden de aplicación de los productos cosméticos, los productos sanitarios, los tratamientos farmacológicos de indicación farmacéutica, así como de los complementos alimenticios vía oral.

**Registro del procedimiento.** En este apartado se recoge toda la información recopilada durante el proceso, desde los datos del paciente, los valores de las distintas mediciones a los informes personalizados. Con este objetivo se emplean las plataformas de gestión de servicios, en el caso de A5 Farmacia es pharmux.es, que permite el registro de datos desde un entorno web y cumpliendo todas las medidas legislativas.

**Revisión.** Se cita al paciente para una revisión, en general pasados dos meses, con el fin de comprobar la efectividad y seguridad del tratamiento (Cosmetovigilancia) que se aconseja. Si éste no funciona, se ha de identificar a qué se debe, teniendo en cuenta una posible falta de cumplimiento, fallo en la técnica de aplicación, uso de productos cosméticos diferentes a los recomen-

datos, etc. Aquí, se actúa en consecuencia, bien se realiza un cambio en el tratamiento, se asesora o, si procede, se deriva al médico. Si requiere algún cambio en el tratamiento cosmético, se propone la alternativa, dando solución a las dudas que puedan surgirle.

La Cosmetovigilancia tiene como objetivo estudiar, identificar y valorar los efectos adversos causados por los productos cosméticos. Los efectos no deseados derivados del uso de productos cosméticos, en la mayoría de los casos, son leves, transitorios y no causan daños permanentes. Se debe saber que un efecto no deseado es una reacción adversa atribuible a la utilización normal o razonablemente previsible por parte del paciente. También es posible que puedan ser efectos sistémicos y graves, como ocurre ante un efecto grave no deseado, donde se produce una incapacidad temporal o permanente, discapacidad, hospitalización, anomalías congénitas, riesgo inmediato para la vida o la muerte [19-21].

Es importante recordar que, si se sospecha la existencia de un efecto grave no deseado causado por un producto cosmético, el farmacéutico está obligado a notificarlo en el buzón institucional de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (cosmetovigilancia@aemps.es). Para ello, previamente se realiza al paciente la batería de preguntas recogidas en los formularios de notificación [20].

En caso de un efecto no deseado provocado por un producto cosmético que no sea grave, es recomendable la notificación. Si se trata de una posible interacción con la medicación, se deriva al médico.

### Discusión

Además de ser necesario establecer un protocolo de actuación farmacéutica en Dermofarmacia para la atención al paciente que nos consulte, farmacéuticos con amplia experiencia en Dermofarmacia [22] nos señalan que es preciso aprender a identificar las distintas patologías dermatológicas y alteraciones cutáneas, los fármacos inductores y/o agravantes potencialmente implicados en la aparición o empeoramiento de procesos dermatológicos y las claves para el protocolo de indicación y consejo farmacéutico. En caso pertinente, la derivación al médico con quién la coordinación es básica y esencial [22].

La necesidad del equipamiento utilizado en Dermofarmacia radica en poder determinar parámetros de forma objetiva como por ejemplo la pigmentación de la piel, la descamación en el cuero cabelludo o las alteraciones vasculares; así mismo, permite establecer la presencia y tipo de celulitis; e incluso participar en estudios de cribado del cáncer cutáneo. Dermatólogos en colaboración con farmacéuticos comunitarios de Sevilla, muestran los resultados del proyecto Telederma [14], en el que se emplea un sistema de teledermatología, detectándose precozmente casos de precáncer no melanoma (23,1 % de los casos), cáncer no melanoma (5,8 % de los casos) y varios melanomas (0,9 % de los casos) [14]. Estos resultados respaldan la necesidad de desarrollar métodos para mejorar la atención interprofesional entre farmacéuticos y dermatólogos [23].

Un protocolo favorece el SP de Dermofarmacia y permite, por tanto:

- Recopilar la información sobre los datos relevantes y motivo de consulta del paciente que, posteriormente, serán registrados.
- Detectar cuáles son los factores desencadenantes y las consecuencias de los problemas dermatológicos sufridos por el paciente.
- Participar en la prevención de las enfermedades cutáneas.
- Asesorar al paciente sobre hábitos de vida saludable y proponer tratamientos cosméticos adecuados. Si fuera necesario, recomendar complementos alimenticios o tratamientos farmacológicos de indicación farmacéutica.
- Dar valor a la FC asistencial y permitir una relación entre profesionales sanitarios en pro de la salud de los pacientes.

Los pacientes quedan satisfechos con el consejo farmacéutico recibido sobre el manejo de sus afecciones de la piel. Siendo los farmacéuticos comunitarios los principales responsables del asesoramiento y tratamiento para personas con afecciones cutáneas leves que no requieran derivación al médico especialista [24].

### Conclusiones

La elaboración de un protocolo de actuación farmacéutica en Dermofarmacia, mediante el dise-

ño de un algoritmo de decisión, es una ayuda en la elección de la opción más adecuada cuando se plantea una consulta sobre un problema dermatológico. Al mismo tiempo, permite evaluar los

criterios de derivación al médico y reconocer los casos de efectos no deseados de los productos cosméticos, con el fin de notificarlos a través del sistema de Cosmetovigilancia.

## Referencias bibliográficas

1. González P, González A, Alcocer MJ, González A, Ibáñez A. Indicación farmacéutica en patologías dermatológicas. *Farmacéuticos Comunitarios* [Internet]. 2014 [Consultado en febrero 2021]; 6 (Suplemento 1). Disponible en: <https://www.farmacuticoscomunitarios.org/es/journal-article/indicacion-farmacautica-patologias-dermatologicas>
2. 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.EPI-05-0456
3. Krutmann J, Bouloc A, Sore G, Bernard BA, Passeron T. The skin aging exposome. *J Dermatol Sci.* 2017;85(3):152-61. doi: 10.1016/j.jdermsci.2016.09.015
4. Rodríguez I. Implementación de un Protocolo de Servicio Profesional de Actuación en Dermofarmacia [Trabajo Fin de Máster]. Sevilla: Universidad de Sevilla, 2018. 100 p.
5. Herrerías G, Tiemblo C, Muret T, Motero M. Protocolo de actuación farmacéutica ante problemas de salud dermatológicos. Libro de Actas del XXI Congreso Nacional Farmacéutico. Comunicación 10. Burgos, 2018.
6. Reglamento Europeo 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de éstos [Internet]. 2016 [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX%3A32016R0679>
7. Agencia Española de Protección de Datos [Internet]. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: [http://www.agpd.es/portalwebAGPD/canaldocumentacion/legislacion/union\\_europea/reglamentos/common/pdfs/Reglamento\\_UE\\_2016-679\\_Proteccion\\_datos\\_DOUE.pdf](http://www.agpd.es/portalwebAGPD/canaldocumentacion/legislacion/union_europea/reglamentos/common/pdfs/Reglamento_UE_2016-679_Proteccion_datos_DOUE.pdf)
8. Courage & Khazaka Electronic GmbH. Corneometer® CM 825 [Internet]. [Consultado en febrero 2021]. Disponible en: <https://www.courage-khazaka.de/en/scientific-products/efficacy-tests/skin/16-wissenschaftliche-produkte/alle-produkte/183-corneometer-e>
9. Courage & Khazaka Electronic GmbH. Sebumeter® SM 815 [Internet]. [Consultado en febrero 2021]. Disponible en: <https://www.courage-khazaka.de/en/scientific-products/efficacy-tests/skin/16-wissenschaftliche-produkte/alle-produkte/151-sebumeter-e>
10. Courage & Khazaka Electronic GmbH. Cutometer® Dual MPA 580 [Internet]. [Consultado en febrero 2021]. Disponible en: <https://www.courage-khazaka.de/en/scientific-products/efficacy-tests/skin/16-wissenschaftliche-produkte/alle-produkte/266-cutometer-new-e>
11. Courage & Khazaka Electronic GmbH. Mexameter® MX 18 [Internet]. [Consultado en febrero 2021]. Disponible en: <https://www.courage-khazaka.de/en/scientific-products/efficacy-tests/skin/16-wissenschaftliche-produkte/alle-produkte/169-mexameter-e>
12. Courage & Khazaka Electronic GmbH. Multi Dermoscope MDS 1000 [Internet]. [Consultado en febrero 2021]. Disponible en: <https://www.courage-khazaka.de/en/23-produkte/alle-produkte/211-mds-1000-e>
13. Palacios-Martínez D, Díaz-Alonso RA. Dermatoscopia para principiantes (II): Estructuras dermatoscópicas y métodos diagnósticos. *SEMERGEN.* 2017;43(4):312-7. doi: 10.1016/j.semerg.2015.11.010
14. Mendonça FI, Lorente-Lavirgen A, Domínguez-Cruz J, Martín-Carrasco P, Hoffner-Zuchelli MV, Monseñat-García MT, Jiménez-Thomas G, López-López R, Pereyra-Rodríguez JJ, Gómez-Thebaut N, García-Ramos C, Dañino-García M, Aguayo-Carreras P, Bernabeu-Wittel J. Direct-to-consumer, store-and-forward teledermatology with dermoscopy using the pharmacist as patient point-of-contact. *J Am Pharm Assoc.* 2021;61(1):81-6. doi: 10.1016/j.japh.2020.09.012

15. Blasco-Morente G, Garrido-Colmenero C, Pérez I, Tercedor-Sánchez J. Luz de Wood en Dermatología: una técnica imprescindible. *Piel*. 2014;29(8):487-94. doi:10.1016/j.piel.2014.03.015
16. Biotecna® Medical Technology. Sistemas de detección profesional de la celulitis [Internet]. 2018 [Consultado en mayo 2018]. Disponible en: <http://www.biotecna.es/wp-content/uploads/2018/05/CATÁLOGO-DIGITAL-BIOTECNA-LÍNEA-ESTÉTICA-2018.pdf>
17. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Foro Atención farmacéutica-Farmacia Comunitaria. Guía Práctica para los Servicios de Atención Farmacéutica en la Farmacia Comunitaria. [Internet] 2010 [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: [http://www.portalfarma.com/inicio/serviciosprofesionales/forofarmaciacomunitaria/Documents/ATFC\\_Guia%20FORO.pdf](http://www.portalfarma.com/inicio/serviciosprofesionales/forofarmaciacomunitaria/Documents/ATFC_Guia%20FORO.pdf)
18. Herrerías G. La guía definitiva para el cuidado de la piel. *Piel, Cosméticos y Dermofarmacia*. 3ª ed. Sevilla: Sulime Diseño de Soluciones; 2021. 391 p.
19. Reglamento Europeo 1223/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 30 de noviembre de 2009, sobre los productos cosméticos [Internet]. 2009 [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?qid=1438846416855&uri=CELEX:02009R1223-20150416>
20. Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios [Internet]. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/vigilancia/cphp/home.htm>
21. Real Decreto 85/2018, de 23 de febrero, por el que se regulan los productos cosméticos [Internet]. 2018 [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: [https://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2018-2693](https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2018-2693)
22. González A, Herrerías G, Cebrián R, García MD, González P, González-Velasco M, et al. Protocolos de actuación en la farmacia ante los principales problemas dermatológicos. *Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria (SEFAC)* [Internet]. 2016 [Consultado en febrero 2021]. Disponible en: <https://www.clubdelafarmacia.com/formacion-continuada/ebooks/protocolos-de-actuacion-en-la-farmacia-ante-los-principales-problemas-dermatologicos-sefac/>
23. Fabbro SK, Mostow EN, Helms SE, Kasmer R, Brodell RT. The pharmacist role in dermatologic care. *Curr Pharm Teach Learn*. 2014;6(1):92-105. doi.org/10.1016/j.cptl.2013.09.008
24. Plunkett A, Lau P, Stewart K, Marks R. Skin conditions in the pharmacy: Consumer satisfaction and economic considerations. *Int J Pharm Pract*. 2001;9(1):9-14. doi.org/10.1111/j.2042-7174.2001.tb01023.x

Este trabajo debe ser citado como:

Herrerías G, Rodríguez-Dalí I, Lucero MJ. Desarrollo e implementación de un protocolo de actuación farmacéutica en Dermofarmacia. *Rev Esp Cien Farm*. 2021;2(1):46-53.



*Artículo original*

## Atención farmacéutica en el paciente crónico polimedicado

### Pharmaceutical care in the chronic polymedicated patient

Soria-Soto M, Trives C, Aguilar-Ros A, Montejo C\*

Departamento de Ciencias Farmacéuticas y de la Salud. Facultad de Farmacia. Universidad CEU San Pablo. Madrid. España

\*Correspondencia: montejo@ceu.es

Recibido: 01.07.21; aceptado: 12.07.21

**Resumen:** El envejecimiento progresivo de la población y el aumento del número de pacientes con enfermedades crónicas ha provocado una evolución en el modelo de actividad del farmacéutico hacia la atención farmacéutica, que incluye la detección de interacciones medicamentosas o el seguimiento farmacoterapéutico. El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de los tratamientos con potenciales interacciones farmacológicas en los pacientes crónicos y polimeditados que acudían a una farmacia comunitaria para retirar su medicación. El análisis de las interacciones farmacológicas se realizó con la plataforma Lexicomp. Participaron 30 pacientes (17 mujeres) con una media de 77 años. Se analizaron los tratamientos prescritos con un total de 410 principios activos. Se identificaron 418 interacciones farmacológicas. La prevalencia de interacciones farmacológicas clínicamente relevantes fue del 96,7 %, entre las que se incluyen las de tipo C que requieren seguimiento o ajuste de dosis. El farmacéutico, en colaboración con los facultativos prescriptores, puede contribuir a la mejora de la salud del paciente, ya que puede intervenir en la identificación de interacciones farmacológicas, y así contribuir a la optimización del tratamiento crónico del paciente.

**Abstract:** The progressive aging of the population and the increase in the number of patients with chronic diseases has led to the evolution in the activity model of the pharmacist towards pharmaceutical care, which includes the detection of drug interactions or pharmacotherapeutic monitoring. The objective of this study was to determine the prevalence of treatments with potential pharmacological interactions in chronic and polymedicated patients who went to a community pharmacy to withdraw their medication. The analysis of drug interactions was performed with the Lexicomp platform. Thirty patients (17 women) participated with a mean of 77 years. The prescribed treatments with a total of 410 active ingredients were analyzed. 418 drug interactions were identified. The prevalence of clinically relevant drug interactions was 96.7 %, including type C interactions that require follow-up or dose adjustment. The pharmacist, in collaboration with the prescribing physicians, can contribute to the improvement of the patient's health, since they can intervene in the identification of pharmacological interactions, and thus contribute to the optimization of the chronic treatment of the patient.

**Palabras clave:** Atención farmacéutica · Interacciones farmacológicas · Paciente crónico · Paciente polimeditado. **Keywords:** Pharmaceutical care · Drug interactions · Chronic patient · Polymedicated patient.

## 1. Introducción

Los enormes avances de los últimos años en los tratamientos terapéuticos y la mejora en la atención sanitaria han supuesto una mayor expectativa de vida y el envejecimiento progresivo de la población, con el consiguiente aumento del número de pacientes con enfermedades crónicas y, por tanto, de la complejidad de los tratamientos [1]. Esto ha provocado un cambio de modelo de la actividad del farmacéutico. Su papel ha evolucionado en las últimas décadas desde elaborador y dispensador de medicamentos hacia la atención farmacéutica, con aportaciones que engloban varios servicios profesionales asistenciales dirigidos al paciente como son la mejora de la adherencia al tratamiento, la conciliación de la medicación, la detección de interacciones medicamentosas, la contribución a la adecuación de los tratamientos a la mejor evidencia disponible, así como el seguimiento farmacoterapéutico [2], todo ello en colaboración con el resto de profesionales sanitarios implicados en la salud del paciente.

Las actividades englobadas dentro del concepto de atención farmacéutica, especialmente el seguimiento farmacoterapéutico, le han posicionado como un agente activo y corresponsable de los resultados en salud. Su posición es ideal para proporcionar una unión entre el prescriptor y el paciente y para comunicar información sobre la salud y los tratamientos con medicamentos a la población. El farmacéutico se ha convertido, por tanto, en un elemento fundamental del equipo asistencial sanitario, especialmente en aquellos pacientes que están afectados por enfermedades y tratamientos crónicos [3, 4].

El paciente crónico, en la mayoría de los casos, tiene prescritos de forma simultánea numerosos medicamentos para tratar sus múltiples patologías. Esto supone un problema añadido para el paciente ya que a medida que aumenta el número de medicamentos en un tratamiento, se incrementan también las posibilidades de que aparezcan interacciones farmacológicas entre ellos.

La interacción farmacológica (IF) debe entenderse como una modificación, cuantificable y no terapéutica, en la magnitud y/o duración del efecto, asociada a la administración previa o simultánea de medicamentos (interacciones entre medicamentos) o alimentos (interaccio-

nes entre medicamento y alimento), así como a condiciones fisiológicas o patológicas propias del paciente (interacciones entre medicamento y enfermedad) [5]. Aunque, en ocasiones, estas interacciones podrían ocasionar una modificación deseable o búsqueda del efecto terapéutico, el esfuerzo debe centrarse en la identificación, prevención y resolución de las interacciones con una alta probabilidad de causar efectos negativos en la respuesta terapéutica o en la salud del paciente, evidenciados como problemas relacionados con medicamentos de ineffectividad o de inseguridad [5].

Uno de los principales cometidos del farmacéutico dentro de la atención farmacéutica es promover el uso seguro de los medicamentos. Desde su posición esencial de profesional sanitario más cercano y asequible a la población, el farmacéutico puede ejercer una labor fundamental en favor de la seguridad del paciente, siendo fundamental la búsqueda y resolución de las interacciones entre medicamentos.

## 2. Material y Métodos

Se realizó un estudio para determinar la prevalencia de los tratamientos con potenciales interacciones farmacológicas en los pacientes crónicos polimedcados que acuden a la farmacia a retirar su medicación [6]. El estudio observacional, descriptivo, transversal, de 3 meses de duración, fue aprobado por el Comité Ético de la Universidad CEU San Pablo, y se realizó en una farmacia comunitaria de un municipio de la región de Murcia de aproximadamente 7000 habitantes. Se incluyeron en el estudio a los pacientes polimedcados que cumplían con los criterios de inclusión (mayor de edad, con 5 o más medicamentos prescritos y aceptación del consentimiento informado para participar en el estudio). Se excluyeron pacientes paliativos, psiquiátricos y pacientes que no estaban en condiciones de ser entrevistados.

Los pacientes fueron entrevistados por el farmacéutico para obtener la información clínica y farmacoterapéutica necesaria para poder realizar el análisis de las interacciones farmacológicas.

Para el análisis de las interacciones farmacológicas y su relevancia clínica existen numerosas herramientas y bases de datos de interacciones como: Medinteract, Bot-Plus, Lexicomp, Guía de

interacciones de la SEFH, Medscape, Hansten, Micromedex, Drug Interactions Facts, etc., que han demostrado su calidad científica y su aplicación en la práctica clínica. En este estudio se seleccionó la plataforma Lexicomp en base a los criterios mínimos descritos por Rodríguez-Terol et al. [6, 7], al ser una base de datos internacional, con posibilidad de acceso, conocida por los profesionales sanitarios y que aparece referenciada en distintos estudios.

Esta base de datos proporciona una escala de grado de riesgo. A cada interacción se le asigna una calificación de riesgo de A, B, C, D o X. Las interacciones farmacológicas catalogadas como A (no se ha demostrado presencia de interacción) y B (interacción sin relevancia clínica que no requiere intervención) tienen importancia académica, pero no clínica, mientras que las C

(interacción que requiere seguimiento o ajuste de dosis), D (interacción que requiere modificar el tratamiento o monitorización estrecha del paciente) o X (interacción contraindicada, evitar combinación) requieren la atención del farmacéutico por resultar clínicamente relevantes.

### 3. Resultados

Para conocer la prevalencia de interacciones en los pacientes crónicos se trabajó con una muestra de 30 pacientes, de los cuales 17 fueron mujeres y 13 hombres con una media de edad de 77,5 años. El 40 % de los pacientes fueron entrevistados de forma autónoma mientras que para el 60 % restante se tuvo que entrevistar al cuidador principal (Tabla 1).

La muestra presentó una mediana de 4,5 comorbilidades por paciente según el índice de

**Tabla 1.** Características sociodemográficas y clínicas de la muestra.

		n = 30 pacientes
Sexo n (%)	Mujeres	17 (56,7 %)
	Hombres	13 (43,3 %)
Edad (media ± desviación estándar)		77,5 ± 11,7
Cuidador n (%)	Si	18 (60,0 %)
	No	12 (40,0 %)
Test Morisky-Green n (%)	Adherente	20 (66,7 %)
	No adherente	10 (33,3 %)
Índice de comorbilidad de Charlson (mediana [rango])		4,5 [1-11]
Presencia de comorbilidades n (%)		
Infarto agudo de miocardio		16 (46,7 %)
Insuficiencia cardiaca congestiva		21 (70,0 %)
Enfermedad vascular periférica		15 (50,0 %)
Enfermedad cerebrovascular		3 (10,0 %)
Demencia		10 (30,0 %)
Enfermedad pulmonar crónica		11 (36,7 %)
Enfermedad reumática		13 (43,3 %)
Úlcera péptica		2 (6,7 %)
Enfermedad hepática leve		8 (26,7 %)
Diabetes leve a moderada		13 (43,3 %)
Diabetes con complicaciones crónicas		2 (6,7 %)
Hemiplejía o paraplejía		2 (6,7 %)
Enfermedad renal		8 (26,7 %)
Tumores malignos		2 (6,7 %)
Enfermedad hepática moderada o grave		1 (3,3 %)
Tumor sólido metastásico		1 (3,3 %)
Sida		0

comorbilidad de Charlson [8], siendo las comorbilidades más frecuentes insuficiencia cardiaca congestiva, infarto agudo de miocardio, enfermedad vascular periférica, diabetes leve a moderada y enfermedad reumática, por orden de prevalencia. A todos los pacientes se les realizó el test de adherencia de Morisky-Green (test que permite determinar la adherencia del paciente al tratamiento): 20 pacientes resultaron adherentes mientras que los 10 pacientes restantes se consideraron no adherentes a su tratamiento.

sando las IF obtenidas según el nivel de riesgo se obtuvieron: 6 (1,4 %) interacciones de tipo A, 37 (8,6 %) tipo B, 330 (78,9 %) tipo C, 39 (9,3 %) tipo D y 6 (1,4 %) interacciones clasificadas como tipo X (Figura 1).

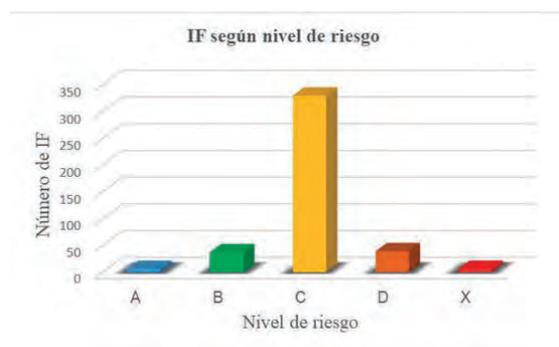
De los 30 pacientes estudiados, 29 presentaron al menos una IF, de los cuales el 100 % presentaban al menos una IF clínicamente relevante de tipo C. De las IF detectadas en el estudio, 375 fueron catalogadas como clínicamente relevantes con

**Tabla 2.** Número de principios activos en el tratamiento.

Número de principios activos en el tratamiento	Número de pacientes (%)
5-10 principios activos	10 (33,3 %)
11-15 principios activos	8 (26,7 %)
16-20 principios activos	10 (33,3 %)
> 20 principios activos	2 (6,7 %)

En el estudio se analizaron todos los medicamentos prescritos para el tratamiento crónico y se registraron todas las interacciones farmacológicas detectadas, así como su grado de riesgo. Se analizaron un total de 410 principios activos (Tabla 2). La mediana global de principios activos por paciente fue de 12 con un rango comprendido entre 7 y 26 principios activos.

Se identificaron un total de 418 interacciones farmacológicas potenciales, con una mediana de 13,5 [0-53] IF potenciales por paciente. Desglo-



**Figura 1.** Clasificación de las Interacciones Farmacológicas (IF) según nivel de riesgo.

**Tabla 3.** Prevalencia de las Interacciones Farmacológicas (IF) potenciales detectadas.

Tratamientos con alguna IF	Prevalencia 29 (96,7 %)
Tratamientos con alguna IF clínicamente relevante	29 (96,7 %)
Número de IF totales	418
Número de IF clínicamente relevantes totales	375
IF clínicamente relevantes en el total de las IF detectadas	89,7 %
Tratamientos con IF clínicamente relevantes entre los tratamientos con al menos una IF	100 %
Número de IF por paciente (mediana [rango])	13,5 [0-53]
Número de IF clínicamente relevantes por paciente (mediana [rango])	10,5 [0-52]
Tratamientos con alguna IF tipo C	29 (96,7 %)
Tratamientos con alguna IF tipo D	17 (56,7 %)
Tratamientos con alguna IF tipo X	4 (13,3 %)

una mediana de 10,5 [0-52] por paciente. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

La prevalencia de interacciones farmacológicas e interacciones farmacológicas clínicamente relevantes fue muy elevada: del 96,7 % para ambas. El 89,7 % de las interacciones detectadas en nuestro estudio están clasificadas como clínicamente relevantes, dentro de las categorías C, D y X.

### Conclusiones

El alto número de interacciones farmacológicas detectadas en este estudio, la mayoría de ellas con relevancia clínica, permite destacar el papel del farmacéutico, como parte del equipo multidiscipli-

plinar que atiende a los pacientes, en la mejora de la salud del paciente, ya que puede intervenir en la identificación de interacciones farmacológicas y de este modo contribuir a la optimización del tratamiento crónico del paciente en colaboración con los facultativos prescriptores.

Como profesional sanitario especializado en el medicamento, su actuación se centra en el uso racional de los medicamentos y su misión es garantizar el uso seguro, efectivo y eficiente de los medicamentos. El farmacéutico, en su capacitación asistencial, puede aportar sus conocimientos y habilidades específicas para mejorar la calidad de vida de los pacientes en relación con la farmacoterapia y sus objetivos.

### Referencias bibliográficas

1. Shi S, Mörike K, Klotz U. The clinical implications of ageing for rational drug therapy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64(2):183-99. doi: 10.1007/s00228-007-0422-1.
2. Alfaro-Lara ER, Vega-Coca MD, Galván-Banqueri M, Nieto-Martín MD, Pérez-Guerrero C, Santos-Ramos B. Metodología de conciliación del tratamiento farmacológico en pacientes pluripatológicos. *Aten Primaria.* 2014;46(2):89-99. doi: 10.1016/j.aprim.2013.07.002
3. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia para el Abordaje de la cronicidad en el Sistema Nacional de Salud [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012; 80p. [consultado 15 mayo de 2020]. Disponible en: [https://www.msbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ESTRATEGIA\\_ABORDAJE\\_CRONICIDAD.pdf](https://www.msbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ESTRATEGIA_ABORDAJE_CRONICIDAD.pdf)
4. Shane R, Gouveia WA. Expanding pharmacy's reach across the care continuum. *Am J Health Syst Pharm.* 2005;62(4):430-1. doi: 10.1093/ajhp/62.4.0430.
5. Amariles P, Giraldo N, Faus M. Interacciones medicamentosas: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. *Med Clin.* 2007;129(1):27-35. doi: 10.1157/13106681
6. Soria-Soto M. Análisis y prevalencia de interacciones farmacológicas en el paciente crónico polimedcado [Trabajo Fin de Máster]. Madrid: Universidad CEU San Pablo; 2020. 40 p.
7. Rodríguez-Terol A, Caraballo MO, Palma D, Santos-Ramos B, Molina T, Desongles T, Aguilar A. Quality of interaction database management systems. *Farmacia Hospitalaria.* 2009;33(3):134-46. doi:10.1016/S2173-5085(09)70079-6
8. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.

Este trabajo debe ser citado como:

Soria-Soto M, Trives C, Aguilar-Ros A, Montejo C. Atención farmacéutica en el paciente crónico polimedcado. *Rev Esp Cien Farm.* 2021;2(1):54-58.



Artículo original

## Aula de la salud: el farmacéutico como educador en salud

### Health classroom: the pharmacist as a health educator

Sánchez S<sup>1</sup>, Díaz R<sup>2\*</sup>, López F<sup>2</sup>, Rivera MC<sup>1</sup>, García MD<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Docencia FP Sanidad.

<sup>2</sup> Farmacia Comunitaria.

\*Correspondencia: paracelsita@hotmail.com

Recibido: 24.05.21; aceptado: 20.07.21

**Resumen:** El farmacéutico, como profesional sanitario, es reconocido socialmente por su labor de mejora de la salud y calidad de vida. Además de la dispensación de medicamentos, tiene una función asistencial adaptada a la demanda de la población. La intervención del farmacéutico como educador es clave y fundamental para lograr esto. Es por ello, que nace en 2001, Aula de la Salud (AS) del Real e Ilustre Colegio Oficial de Farmacéutico de Sevilla (RICOFS), con la vocación de llegar a una sociedad que demanda formación sanitaria de rigor, impartida por personal sanitario en continua formación. Esta formación se imparte más allá de la farmacia, debida a la demanda de la población, sobre todo de edades comprendidas entre los 16 y 30 años. En 2002, el RICOFS a través de la Fundación Farmacéutica Avenzoar, firma un acuerdo de colaboración con el Centro Regional de Transfusión, Tejidos y Células de Sevilla (CRTS). Se crea la Red Farmacéutica de Donantes de Sangre. Fruto de este acuerdo, el AS, diseña una campaña formativa, "La Solidaridad está en Tus Manos", dirigida a centros escolares de la provincia de Sevilla, actualmente. En 2006, se acuerda la colaboración con la Unidad de Coordinación de Donación y Trasplante del Hospital Virgen del Rocío, creándose la Red Farmacéutica de Donantes de Órganos y Tejidos. El AS crea una campaña educativa sobre los trasplantes. Además, AS organiza sesiones formativas, a demanda de la población, de diversos temas sanitarios, cursos, talleres, posters, artículos en el blog del RICOFS y participa en jornadas sanitarias. Desde el año 2001 se han llevado a cabo un total de 1.197 sesiones formativas a las que han asistido 65.145 personas.

**Abstract:** The pharmacist, as a health professional, is socially recognized for his work to improve health and quality of life. In addition to dispensing medicines, he has a care function adapted to population's demand. The pharmacist's intervention as educator is key and fundamental to achieve this. That is why *Aula de la Salud* (AS) was born in 2001, from the Royal and Illustrious Official College of Pharmacists of Seville (RICOFS) through the Commission of Adjuncts and Career Opportunities, with the aim of reaching a society that demands rigorous health training, given by health personnel in continuous training. This training is imparted beyond the pharmacy, due to the demand of the population aged between 16-30 years old. In 2002, RICOFS, through the Avenzoar Pharmaceutical Foundation, signed a collaboration agreement with the Seville Regional Center for Transfusion, Tissues and Cells (CRTS). The Pharmaceutical Network of Blood Donors was created, who collaborated source of information and promotion of blood donation. Because of this agreement, the AS, designed a training campaign, "Solidarity is in Your Hands", currently aimed at schools in the province of Seville. In 2006, collaboration was agreed with the Donation and Transplantation Coordination Unit of the *Virgen del Rocío Hospital*, creating the Pharmaceutical Network of Organ and Tissue Donors. The AS creates an educational campaign on transplants. In addition, AS organizes training sessions as population requests on many health issues, along with courses, workshops, posters, health articles on the

RICOFSE blog and participation in health conferences. Since 2001, 1197 training sessions have taken place, attended by 65145 people.

**Palabras clave:** educación, farmacéutico, sesión formativa, promoción de la salud. **Keywords:** education, pharmacist, formative session, health promotion.

---

## Introducción

La labor del farmacéutico ha ido evolucionando a lo largo de los tiempos paralelamente a las necesidades de salud de los individuos [1]. Esta dinámica le ha permitido alcanzar un gran reconocimiento social, por el servicio prestado en la mejora de la salud, para dar respuesta a la demanda de la sociedad [2].

En la década de los noventa empieza a gestarse una nueva filosofía, la atención farmacéutica (AF), que abre camino a una nueva forma de ejercitar la profesión, que ya no se centrará únicamente en el medicamento, sino también en la provisión de otros servicios sanitarios, con el objetivo de la mejora de la salud y la calidad de vida de los pacientes.

Extender el concepto de servicio farmacéutico más allá de la simple dispensación de medicamentos [3], influirá en la aparición de nuevas tareas que permitirán al farmacéutico realizar una labor asistencial adaptada a los requerimientos de la población en general [4, 5].

En la actualidad la actividad en las farmacias comunitarias está dando un giro hacia una farmacia asistencial centrada en las necesidades de los pacientes [6, 7], en donde el farmacéutico con responsabilidad aporta todos sus conocimientos en el quehacer diario, con la finalidad de dar respuesta a demanda de la salud de sus usuarios [8].

En este ámbito desde el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), de manera creativa, se ponen a disposición de los farmacéuticos, herramientas para promover acciones de información, formación, sensibilización y concienciación sobre la salud en la población [9]. Desde el 2002 hasta el 2021 el CGCOF ha diseñado 167 campañas sanitarias, relacionadas con las necesidades de los pacientes, donde la intervención del farmacéutico como educador, ha sido clave en cuanto a la prevención y la promoción de la salud.

En el 2003 la Ley 44/2003 sobre la ordenación de las profesiones sanitarias [10], nos permite descubrir a un farmacéutico “capaz de asumir otras funciones en el campo docente, de prevención y educación sanitarias mediante su participación en distintos proyectos, destinados a la mejora de la salud y a favorecer el desarrollo del bienestar social” [11-13].

La obtención del título Grado para poder ejercer la profesión Farmacéutica lleva asociado la adquisición de quince competencias básicas, y una de ellas es la siguiente: “*Intervenir en las actividades de promoción de la salud, prevención de la enfermedad, en el ámbito individual, familiar y comunitario, con una visión integral y multiprofesional del proceso salud – enfermedad*”.

Por tanto, la adquisición de esta competencia, capacita al farmacéutico para desarrollar actividades, relacionadas con la promoción de la salud y la prevención de la enfermedad, tanto en el ámbito de la farmacia comunitaria como las propiciadas en el seno de organizaciones profesionales.

Todo esto nos lleva a la conclusión de que el rol del Farmacéutico como Educador Sanitario en la promoción de la salud y la prevención de la enfermedad [14, 15], se han transformado en una necesidad de la sociedad y por consiguiente en un deber de los profesionales [16, 17].

En este contexto, con una clara vocación de servicio a la sociedad [18], el Real e Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Sevilla (RICOFSE) hace efectivo el compromiso de nuestra profesión con la mejora de la salud y de la calidad de vida de las personas, creando en el seno de su institución, el Aula de la Salud (AS). Es un área formativa puesta a disposición de Instituciones Públicas y Privadas a través de la Comisión de Adjuntos y Salidas Profesionales para educar sanitariamente a la población sevillana.

El programa formativo AS es creado en el 2001 por un grupo de farmacéuticos colegiados, que ven la educación para la salud (EpS) como una herramienta fundamental para abordar aquellos determinantes de la salud potencialmente modificables en la población. Desde ese momento, los farmacéuticos integrantes de este grupo, comienzan a desarrollar múltiples acciones programadas en el campo de la promoción de la salud (PS) y dedica gran parte de su actividad a la promoción de las donaciones de sangre y médula, órganos y tejidos.

En el año 2002, el RICOFSSE a través de la Fundación Farmacéutica Avenzoar, firma un acuerdo de colaboración con el Centro Regional de Transfusión, Tejidos y Células de Sevilla (CRTS). Tras este acuerdo se crea la Red Farmacéutica de Donantes de Sangre, formada por 787 farmacias sevillanas, que colaboraron como punto de información y promoción de la donación de sangre. Posteriormente fruto de este acuerdo, el AS, diseña una campaña formativa, "La Solidaridad está en Tus Manos", dirigida a centros escolares de la provincia de Sevilla, que sigue vigente en la actualidad.

De igual modo, en el 2006 se acuerda la colaboración con la Unidad de Coordinación de Donación y Trasplante del Hospital Virgen del Rocío, creándose la Red Farmacéutica de Donantes de Órganos y Tejidos y una nueva campaña educativa sobre los trasplantes llevada a cabo por el AS.

Desde la firma de ambos acuerdos, el AS viene desarrollando múltiples acciones formativas en el campo de la promoción de la salud y las donaciones de sangre y órganos, tratando de crear oportunidades de aprendizaje, para facilitar cambios de conducta y desarrollar estilos de vida saludable sobre alimentación, exposición solar, adicciones, higiene bucodental, uso racional del medicamento, educación afectivo sexual, etc.

### **Materiales y métodos**

La actividad principal del AS se materializa en las sesiones formativas que gestiona, prepara e imparte y en los cursos de actualización que recibe.

Las sesiones formativas se realizan mediante la propuesta directa a distintas entidades y centros

educativos de diferentes temas de salud o por petición al RICOFSSE del propio centro interesado por algún tema en particular. En el caso de la campaña de Donación de Sangre y Órganos las sesiones se realizan en estrecha colaboración con el CRTS y se imparten en lugares donde, posterior a la sesión formativa, se llevará a cabo una colecta de sangre, o bien, para incentivar nuevas colectas, en zonas donde indiquen que haya bajado mucho la donación, y en instituciones donde el equipo médico del hospital nunca haya organizado una colecta de sangre. La población diana es, en su mayoría, mayor de 18 años (requisito indispensable para donar sangre) cuando se quiere obtener una respuesta rápida a la donación. En estas sesiones, se hace una estimación de las personas dispuestas a donar, mediante una encuesta posterior. También se promueve la participación en un concurso de carteles organizado anualmente por la Fundación Farmacéutica Avenzoar a los alumnos de los centros de enseñanza. En numerosas ocasiones la sesión es solicitada para menores de edad con la finalidad de que se conviertan en donantes al alcanzar la mayoría de edad y que queden involucrados en la cadena de las donaciones, como eslabones activos transmitiendo lo aprendido a familiares y amigos, que por su edad sí pueden donar.

El equipo de AS contacta con la persona responsable de la actividad en el centro, para agendarla, y recabar información del grupo de personas a quien va dirigida, ya que la sesión es totalmente personalizada y adaptada para el centro y para el grupo que la recibe.

Las sesiones se imparten en Sevilla capital y en toda su provincia, de forma presencial. Debido a la pandemia de COVID-19 las sesiones online se han implementado en el último año, pues muchos centros no cuentan con salones de actos de gran capacidad para poder cumplir las medidas de seguridad en cuanto a distancia y aforo.

Se emplea una metodología participativa, dinámica y motivadora, solucionando dudas y fomentando la solidaridad entre los asistentes y en cada sesión, se reparte material divulgativo relacionado con el tema en cuestión.

Las farmacéuticas integrantes del AS, también reciben formación para actualizarse en los temas de las sesiones formativas, participando en jornadas que se organizan desde el CRTS

sobre la donación de sangre y médula ósea, o en el Hospital Universitario Virgen del Rocío sobre trasplante de órganos y tejidos, así como las distintas actualizaciones anuales. Además, realizan cursos formativos sobre distintos temas de salud para el desarrollo de su actividad profesional, como son los impartidos a través del Plan Nacional de Formación Continuada del CGCOF, cursos específicos de laboratorios farmacéuticos con los que han organizado campañas, cursos del Ministerio de Educación y cursos del Centro de Educación para el Profesorado de Sevilla.

## RESULTADOS

Las sesiones formativas que ha impartido el equipo del AS sobre diferentes temáticas y las acciones para fomentar la salud y los hábitos de

vida saludables de la ciudadanía vienen recogidas en la Tabla 1.

Localidades como: Camas, Santiponce, San Juan de Aznalfarache, Mairena del Aljarafe, Tomares, Villanueva del Ariscal, Bormujos, Olivares, Dos Hermanas, Alcalá de Guadaíra, Mairena del Alcor, El Viso del Alcor, Utrera, Morón de la Frontera, Estepa, Constantina, Cazalla de la Sierra, Badolatosa, Corcoya, Arahál, Utrera, Alcalá del Río, Isla Mayor, Casariche, etc., han solicitado la intervención del AS. De manera puntual y con la colaboración del Colegio de Farmacéuticos de Huelva se han desarrollado actividades en esta ciudad.

Desde el año 2001 se han llevado a cabo un total de 1.197 sesiones formativas a las que asistieron 65.145 personas.

**Tabla 1.** Actividades realizadas durante los últimos 20 años

	ACTIVIDADES REALIZADAS
Sesiones Formativas	<b>Nutrición</b>
	- "Sobrepeso y obesidad"
	- "Alimentación en edad escolar"
	- "Alimentación en personas mayores"
	- "Alimentación infantil"
	- "Alimentación en adultos"
	- "Trastornos de la conducta alimentaria"
	- "Dieta mediterránea y hábitos saludables"
	- "Nutrición en el paciente oncológico"
	<b>Adicciones</b>
- "Tabaquismo"	
- "Tabaquismo y alcohol"	
- "Drogodependencia"	
- "Nuevas adicciones"	
<b>Uso del medicamento</b>	
- "Curso de Farmacología aplicada para especialistas en atención al usuario discapacitado, A.S.A.S."	
- "Uso y abuso de los medicamentos"	
- " Utilización de medicamentos"	
<b>Fotoprotección</b>	
- "Este verano quíete mucho"	
- "Fotoprotección solar y uso de medicamentos, Cruz Roja"	
- "Jornadas de puertas abiertas sobre fotoprotección, laboratorios Vichy"	
<b>Pediculosis</b>	
- "Campaña de Pediculosis con el laboratorio OTC"	
<b>Higiene bucodental</b>	
- "Higiene y Salud"	

Sesiones Formativas	<b>Sexualidad</b>
	- " Enfermedades de transmisión sexual"
	<b>Dermofarmacia</b>
	- "Actualización en Dermocosmética, Centro de Enseñanza del Profesorado"
	- "Conceptos básicos de Dermofarmacia"
	<b>Patologías Invernales.</b>
- "Patologías Invernales"	
Sesiones Formativas	<b>Donación de sangre, médula ósea, órganos y tejidos:</b>
	- "La solidaridad está dentro de ti, Centro Regional de Transfusión, Tejidos y Células de Sevilla, Coordinación de Trasplantes del Hospital Universitario Virgen del Rocío"
	<b>Sobre farmacia</b>
- "Funcionamiento de una farmacia"	
- "El día a día en una oficina de farmacia"	
Cursos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• "Educación para la Salud" Curso para personal del CSIF, empleados públicos.</li> <li>• "Alimentación y Nutrición"</li> <li>• "Nutrición en el deporte"</li> <li>• "Alcohol y su incidencia en el mundo laboral. Acciones farmacológicas"</li> <li>• "Tabaquismo. Dependencia del tabaco"</li> <li>• "Carga del trabajo e insatisfacción laboral. Estrés. Turnos y horario. Ansiedad"</li> <li>• "Depresión. Perspectiva del tratamiento"</li> <li>• "Educación Sexual. Planificación familiar. ETS. Disfunciones sexuales. Sida y Hepatitis"</li> <li>• "Educación Sexual" Asignatura de libre configuración, Educación para la Vida. Universidad CEU San Pablo.</li> </ul>
Jornadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• "Jornadas de Salud, en Utrera"</li> <li>• "Día del trueque solidario, centro Taracea, Instituto Andaluz de la Mujer"</li> <li>• "Por tu salud, campaña del Consejo Andaluz de Colegios Oficiales de Farmacéuticos"</li> <li>• "El Estrés también se puede gestionar. Viajeros del AVE, Estación Santa Justa"</li> <li>• "Prevención y Detección Precoz de la diabetes, Consejo Andaluz de Colegios Oficiales de Farmacéuticos"</li> </ul>
Pósters	<ul style="list-style-type: none"> <li>• XIX Congreso Nacional Farmacéutico. Octubre 2014. Córdoba: <ul style="list-style-type: none"> <li>- "Tu sangre, el mejor medicamento"</li> <li>- "Promoción de la Donación de Órganos por Aula de la Salud"</li> </ul> </li> <li>• V Jornadas Farmacéuticas Andaluzas. Mayo 2016. Granada: <ul style="list-style-type: none"> <li>- "Aula de la Salud del RICOFSE: Promoción de la Donación de Sangre, Órganos, Médula Ósea y Tejidos"</li> <li>- "Aula de la Salud del RICOFSE: Herramienta para la formación de su población, desde 2001".</li> </ul> </li> <li>• XX Congreso Nacional Farmacéutico. Octubre 2016. Castellón: <ul style="list-style-type: none"> <li>- "Aula de la Salud del Real e Ilustre Colegio de Farmacéuticos de Sevilla, un eslabón en la cadena de las donaciones"</li> </ul> </li> <li>• XXI Congreso Nacional Farmacéutico. Octubre 2018. Burgos: <ul style="list-style-type: none"> <li>- "17 años promocionando la salud más allá de la oficina de farmacia: Aula de la Salud del RICOFSE"</li> </ul> </li> </ul>
Blog del RICOFSE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• "14 de junio, día mundial del donante"</li> <li>• "Eres generoso... ¿hasta la médula?"</li> <li>• "Donación de órganos y tejidos"</li> <li>• "Planifica un bronceado seguro"</li> <li>• "Frena el sol, frena el lupus"</li> </ul>

Esta labor se ha realizado para distintos colectivos, población infantil (colegios), población adolescente (IES, colegios privados y colegios concertados), padres/madres (AMPAS de los colegios), hermanos de hermandades (Casa de Hermandad), asociaciones de vecinos, militares (Base Militar del Copero), funcionarios de prisiones, cuidadores sanitarios y enfermos (Hospital Universitario Virgen Macarena), alumnos del Grado de Farmacia (Facultad de Farmacia de Sevilla), alumnos de taller de empleos (Talleres de distritos), usuarios (distintos Centros Cívicos y del Instituto Andaluz de la Mujer ).

### Discusión

El farmacéutico, al ser el profesional sanitario más cercano y accesible a la población, se encuentra en una situación excelente para ofrecer información y consejo sobre educación sanitaria, muy especialmente, sobre el cuidado para la prevención y el tratamiento de las distintas enfermedades.

Está demostrado que la población bien informada que se incluye en las iniciativas educativas, sigue un estilo de vida más saludable, cumple mejor los tratamientos farmacológicos, reduce el riesgo de problemas asociados a ellos, presentan un menor número de ingresos hospitalarios y, en general, mejora considerablemente su calidad de vida.

Desde la oficina de farmacia se puede educar a los pacientes con el fin de aumentar la adherencia al tratamiento, corroborando el buen uso de los medicamentos, disminuyendo los factores de riesgo y modificando los comportamientos poco saludables. Pero en la oficina de farmacia no se le puede dedicar, en muchas ocasiones, todo el tiempo necesario a cada paciente para dar esa educación sanitaria, y se puede llegar sólo al usuario. Hay grupos poblacionales, determinados por la edad, que habitualmente no acuden a la oficina de farmacia, ni suelen buscar la ayuda de ningún sanitario ante cuestiones de salud. Este grupo de población, comprendido, entre los 14 y 30 años, dirige sus consultas a la búsqueda en internet, accediendo de inmediato a un gran volumen de contenidos sanitarios que brindan información, muchas veces errónea y de dudosa procedencia.

Con las sesiones formativas, AS accede a este rango de edades y también a otros colectivos, dedicando espacio y tiempo al desarrollo de distintos temas de salud que son de preocupación general.

Con esta práctica se ejerce una importante contribución a los conocimientos, actitudes y conductas saludables de los asistentes, se expone una información básica de cada tema en cuestión, adaptada a cada colectivo y se resuelven distintas cuestiones, buscando siempre una participación activa.

Es importante asentar las bases de una información veraz y contrastada, desmentir bulos, potenciar el rechazo y la desconfianza a la información que no provenga de fuentes oficiales. Orientar a la búsqueda de información en canales autorizados y por supuesto, fomentar la confianza en los profesionales sanitarios.

A lo largo de estos años las diferentes instituciones que han solicitado la actuación del AS buscaban ayuda para abordar un problema de salud en concreto.

Campañas de prevención para fomentar una alimentación equilibrada y promover el ejercicio físico de forma regular, han sido solicitadas en ámbitos donde se detectó un aumento en el índice de obesidad infantil y en adolescentes. En centros educativos donde se detectaron casos de trastornos de la conducta alimentaria entre sus alumnos, se han impartido sesiones destacando los valores personales y la autoestima, frente a la imagen corporal y educando en el desarrollo de buenos hábitos alimentarios. El concepto de tener una buena alimentación para prevenir enfermedades es bien conocido por la población, aun cuando no lo ponen en práctica. La importancia de una alimentación adaptada en determinadas patologías es una asignatura pendiente para los pacientes, que no consideran la alimentación un pilar fundamental en la recuperación de su enfermedad. Poblaciones con una alta incidencia en enfermedades oncológicas han precisado sesiones formativas para aprender que el estado nutricional tiene una gran importancia en la enfermedad debido a que influye en la evolución y en respuesta del tratamiento, así como para adquirir conocimientos en técnicas culinarias menos habituales, recomendaciones y consejos en alimentación.

Para la promoción de la salud en una sociedad en la que las actividades de la vida diaria, comida, trabajo, deporte, sexo, compras, internet etc., pueden ser susceptibles de convertirse en objeto de adicción, si se dan las circunstancias propicias, resulta imprescindible tratar las adicciones. En esta sesión formativa se incluye no sólo información de los diferentes tipos de sustancias adictivas, sus peligros, las consecuencias para la salud del que las toma, sino también se tratan aquellas conductas que no son percibidas como ofensivas, pero que en determinadas circunstancias y según su uso pueden llegar a convertirse en una nueva adicción.

Según la OMS, alrededor de un tercio de la población mundial carece de medicamentos esenciales y el 50 % de los pacientes los toman de manera incorrecta. Esta sesión informativa aborda la importancia de que el paciente cumpla la pauta terapéutica. Se explica qué son los fármacos, su composición, cuáles son sus beneficios y los riesgos de una automedicación.

Frente al aumento preocupante de Infecciones de Transmisión Sexual en la población juvenil, como la sífilis, gonorrea, VIH, VPH, es necesario recordar la importancia del uso del preservativo como medida de prevención, y la promoción de modos de conducta responsable. Estas sesiones se han impartido en centros de educación secundaria, donde tras poner en conocimiento las enfermedades de mayor prevalencia, se recomiendan las revisiones médicas regulares en alumnos que tengan dudas y que sean susceptibles de haber contraído alguna de estas infecciones.

El problema que se ha detectado entre la población joven es que se ha perdido el miedo a contraer este tipo de infecciones, ya no ven una alta mortalidad de enfermos de SIDA, desconocen que pueden ser portadores de distintas infecciones y no se lo plantean, si no padecen ningún síntoma, y se han relajado en el uso del preservativo porque, en muchos casos, lo consideran como falta de confianza y de amor a la pareja.

En estas sesiones, también se aborda la recomendación de acudir a establecimientos que cumplan la normativa sanitaria cuando van a realizarse un piercing o un tatuaje, ya que el uso de estas prácticas puede ser otra vía de transmisión de algunas de estas enfermedades.

Hoy por hoy, gran parte de la población sigue subestimando el daño solar que produce en la piel el abuso de la exposición prolongada a las distintas radiaciones y asocia el uso de protectores solares exclusivamente a la época estival y zonas de playa, campo o piscina. Se pone de manifiesto que las campañas de prevención de cáncer de piel que elabora el Ministerio y las diferentes entidades, no son suficientes para concienciar a la población y hay que seguir incidiendo en ellas.

En las sesiones sobre esta temática se recalca la importancia del uso correcto de protección solar de forma regular, en cualquier época del año y en núcleos urbanos.

Se orienta a diferenciar determinadas lesiones o manchas, que deben ser consultadas al dermatólogo y se insiste en la autoexploración y la asistencia a consulta, sobre todo si se cuenta con antecedentes familiares de riesgo.

Sigue existiendo la falsa creencia de que la presencia de piojos es sinónimo de falta de higiene y por este motivo se ocultan gran cantidad de casos con la consecuente propagación de la infestación dificultando la erradicación. Se han realizado sesiones sobre pediculosis en centros educativos, dirigidas a padres, madres y personal del centro, sobre todo de edad infantil. Se incide en la comunicación de los casos y se informa sobre los distintos tratamientos y pautas de actuación.

En los últimos años, la actividad más desarrollada del AS ha sido la difusión de las campañas de donación de sangre-médula y órganos-tejidos con la Fundación Farmacéutica Avenzoar.

A día de hoy, las necesidades de hemoderivados en Sevilla alcanzan las 300 unidades diarias. Es de vital importancia que la población done sangre de forma regular para poder cubrir todas las necesidades hospitalarias. Es por ello por lo que se precisa de la incorporación de nuevos donantes, siendo los jóvenes el grupo poblacional prioritario para ello, al presentar generalmente, menos patologías que imposibilitan la donación. En colaboración con el CRTS, se organizan colectas de sangre en las instituciones donde se imparten las sesiones formativas y también visitas al propio CRTS de grupos de alumnos de centros educativos en los que no se pueden realizar colectas.

Contra todo pronóstico, debido a la situación sanitaria por la COVID-19, la Campaña en el año 2021 se está desarrollando casi con total normalidad. Después de las Navidades y debido a la crítica situación en la que se encontraban las reservas de sangre, numerosos centros han contado con AS y le han permitido el acceso, de manera excepcional, a sus instalaciones de forma presencial para sensibilizar en la donación y aumentar el número de donantes.

Cuando por motivos de aforo, no ha sido posible el modo presencial, estas sesiones se han impartido en modo online y esto ha permitido, en muchas ocasiones, poder llegar a un público más numeroso.

También se han realizado sesiones de promoción de donación de sangre, médula ósea, órganos y tejidos entre la población infantil, para educarlos en solidaridad y que comiencen a integrar este comportamiento desde pequeños, como un hábito natural de la sociedad.

En algunas ocasiones, ha sido posible contar con la presencia de personas trasplantadas en las sesiones de donación de órganos y tejidos, que han podido dar su testimonio en primera persona.

En el último año, en todas las sesiones educativas, se han integrado nociones básicas sobre el comportamiento ante la pandemia de COVID 19, potenciando el cumplimiento de todas las medidas de prevención, aclarando y desmintiendo bulos.

## Referencias bibliográficas

1. Álvarez de Toledo F, Martí M. Cualificación y formación continuada de los farmacéuticos de cara a la farmacia asistencial. [Internet]. Diciembre, 2016 [consultado el 15 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.pharmaceutical-care.org/archivos/3061/Informe%20Farmacia%20Asistencial%20Diariofarma.pdf>
2. Aguilar J. Cuatro propuestas para el futuro de la salud y del estado de bienestar. Farmacéuticos [Internet]. Junio, 2020. [Consultado 2 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.portalfarma.com/Profesionales/consejoinforma/Documents/2020-cuatro-propuestas-futuro-salud-estado-bienestar.pdf>
3. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Cuatro propuestas para el futuro de la salud y del estado de bienestar. [Internet]. Madrid: Portalfarma.com; 2020 [Consultado 20 abril 2021]. Disponible en: <https://www.diariofarma.com/2020/06/08/cuatro-propuestas-para-el-futuro-de-la-salud-y-del-estado-del-bienestar>
4. Ley 16/1997, de 25 de abril, sobre Regulación de servicios de las oficinas de farmacia. Boletín Oficial del Estado, nº 100, (26 de abril de 1997).
5. Organización Mundial de la Salud. El papel del farmacéutico en el sistema de atención de salud [Internet]. Oficina Regional para las Américas; 5 septiembre de 1993 [Consultado 3 abril 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/bra/dmdocuments/el%20papel%20del%20farmaceutico.pdf>

## Conclusiones

AS abre las puertas al farmacéutico para llegar a todos los colectivos de la población en la promoción de la salud, cubriendo así las necesidades de una parte de la sociedad que, por diferentes motivos, no acude a la oficina de farmacia.

La figura del farmacéutico se posiciona como educador en el conocimiento de diversas patologías, en su prevención, tratamiento y en la promoción de hábitos de vida saludables para mejorar la calidad de vida de la población. También es esencial como promotor en la donación de sangre y médula, órganos y tejidos, haciendo que aumenten el número de donantes cada año, siendo esto un pilar fundamental para el sostenimiento de nuestro Sistema Nacional de Salud. En el caso de la campaña de Donación y Trasplante de Órganos, muchos de los asistentes han cumplimentado su testamento vital y portan su carnet de donante.

AS imparte en sus sesiones, información rigurosa, veraz, actualizada, entendible y práctica para la población, interacciona de manera activa con los asistentes y les dedica tiempo en muchas cuestiones que no les han podido ser resueltas con anterioridad.

AS, lleva más de 20 años promoviendo la salud y las donaciones y de esta manera sigue ayudando en la calidad de vida de la población sevillana.

6. Organización Mundial de la Salud. El papel del farmacéutico en el autocuidado y la automedicación. [Internet]. Departamento de drogas esenciales y otros medicamentos. La Haya, Países Bajos: Organización Mundial de la Salud; agosto de 1998 [Consultado 1 abril 2021]. Disponible en: <http://www.mayoristabebe.com.ar/safyb.org.ar/archivos/OMSAutocuidado.pdf>
7. Villabí JR. Promoción de la salud basada en la evidencia. Rev Esp Salud Pública [internet], 2001 [Consultado 16 abril 2021]; 75: 489-490. Disponible en: [file:///C:/Users/Susana/Downloads/Promocion\\_de\\_la\\_salud\\_basada\\_en\\_la\\_evidencia.pdf](file:///C:/Users/Susana/Downloads/Promocion_de_la_salud_basada_en_la_evidencia.pdf)
8. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Escuela con pacientes. [Internet]. Madrid: Portafarma.com; 2020 [Consultado 20 abril 2021]. Disponible en: <https://n9.cl/9n9d7>
9. Merino B, Arroyo H, Silva J. La evidencia de la Eficacia de la Promoción de la Salud. [internet]. Madrid: Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología, de la Dirección General de Salud Pública Consumo y del Ministerio de Sanidad y Consumo. España. 2018 [Consultado 15 abril 2021]; Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/Parte1.pdf>
10. Ley 44/2003, de 21 de noviembre, sobre Ordenación de las profesiones sanitarias. Boletín Oficial del Estado, nº 280, (22 de noviembre de 2003).
11. Organización Mundial de la Salud. Desarrollo de la práctica de farmacia centrada en la atención del paciente. [Internet]. Departamento de Estándares y Política de Medicamentos. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud y Federación Internacional Farmacéutica; 2006 [Consultado 3 abril 2021]. Disponible en: <https://www.fip.org/file/1723>
12. La Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria (SEFAC). 15 retos para el presente y el futuro de la farmacia comunitaria [Internet]. Barcelona: EDITTEC; 2016 [Consultado 16 abril 2021]. Disponible en: [https://www.sefac.org/sites/default/files/sefac2010/private/documentos\\_sefac/documentos/15retos.pdf](https://www.sefac.org/sites/default/files/sefac2010/private/documentos_sefac/documentos/15retos.pdf)
13. Gavidia V. La transversalidad y la escuela promotora de salud. Rev. Esp. Salud Publica [internet]. Nov 2001 [Consultado 16 abril 2021]; 75: 505-516. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/resp/v75n6/a03v75n6.pdf>
14. García I. Promoción de la Salud en el medio escolar. Rev Esp Salud Pública. [Internet]. Julio 1998 [Consultado 16 abril 2021]; 72:285-7. Disponible en: [https://www.msbs.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos\\_propios/resp/revista\\_cdrom/VOL72/72\\_4\\_285.pdf](https://www.msbs.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/VOL72/72_4_285.pdf)
15. Hernán M, Ramos M, Fernández A. Revisión de los trabajos publicados sobre promoción de la salud dirigidos a los jóvenes españoles. Rev. Esp Salud Pública. [Internet]. 2001 [Consultado 1 abril 2021]; 75:491-504. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1135-57272001000600002&lng=en&nrm=iso&tlng=es](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272001000600002&lng=en&nrm=iso&tlng=es)
16. Orden CIN/2137/2008, de 3 de julio, por la que se establecen los requisitos para la verificación de los títulos universitarios oficiales que habiliten para el ejercicio de la profesión de Farmacéutico. Boletín Oficial del Estado, nº 174, (19 de julio de 2008).
17. Organización Mundial de la Salud. Plan básico de educación farmacéutica y competencias del farmacéutico para la práctica profesional. [Internet]. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2017 [Consultado 3 abril 2021]. Disponible en: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49137/OPSHSS17038\\_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49137/OPSHSS17038_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
18. Benjumea M, Aguilar J. Disponer de una revista divulgativa en la farmacia supone un plus de cara al paciente. Rev. Consejos de tu farmacéutico. [Internet]. 2021 [Consultado 3 abril 2021]. Sevilla. Disponible en: <https://www.consejosdetufarmacéutico.com/equipo/>

Este trabajo debe ser citado como:

Sánchez S, Díaz R, López F, Rivera MC, García MD. Aula de la salud: el farmacéutico como educador en salud. Rev Esp Cien Farm. 2021;2(1):59-67.



Revisión

## Nuevas estrategias terapéuticas para la reparación cardíaca tras un infarto de miocardio

### New therapeutic strategies for cardiac repair after myocardial infarction

Gil-Cabrerizo P<sup>1</sup>, Garbayo E<sup>1,2</sup>, Blanco-Prieto MJ<sup>\*1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Tecnología y Química Farmacéuticas, Facultad de Farmacia y Nutrición, Universidad de Navarra (España)

<sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (España)

Correspondencia: mjblanco@unav.es

Recibido: 20.07.21; aceptado: 23.07.21

**Resumen:** Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en el mundo. Entre ellas, el infarto de miocardio provoca una pérdida masiva de cardiomiocitos y la aparición de una zona isquémica que acaba siendo sustituida por una cicatriz fibrótica no funcional. Las terapias actuales ayudan a mitigar los síntomas, pero son incapaces de regenerar el tejido cardíaco. El trasplante de corazón es el tratamiento más eficaz, pero es un procedimiento quirúrgico complejo y de alto riesgo. Debido a la baja capacidad de regeneración endógena del corazón humano adulto, la medicina regenerativa y las estrategias de ingeniería biomédica son nuevos enfoques en estudio para reparar el corazón dañado y restaurar la función cardíaca. Estas estrategias incluyen el uso de células, vesículas extracelulares y/o proteínas terapéuticas en combinación con sistemas de administración de fármacos. Esta combinación implica, por un lado, el uso de diferentes biomateriales que mejoran la supervivencia, la diferenciación y el injerto en el caso de la terapia celular y, por otro, la protección de las proteínas y las vesículas extracelulares de la degradación permitiendo una liberación controlada. En esta revisión, analizamos brevemente los tratamientos actuales para la reparación cardíaca tras un infarto de miocardio y proporcionamos una visión general de las nuevas estrategias terapéuticas que se están investigando y su posible traslación a la clínica. En este sentido, factores tales como el tipo de material, la fuente celular, la selección de factores de crecimiento, la dosis y pauta de administración deben de ser estudiados en profundidad para establecer la estrategia más adecuada.

**Abstract:** Cardiovascular diseases are the leading cause of death worldwide. Myocardial infarction causes a massive loss of cardiomyocytes and the appearance of an ischemic area which is eventually replaced by a fibrotic scar. Current therapies help to mitigate symptoms but are unable to regenerate the cardiac tissue. The most effective treatment for end-stage heart failure is heart transplantation which is a highly invasive and complex surgical procedure. Therefore, due to the low cardiac endogenous renewal capacity, regenerative medicine and biomedical engineering strategies are being investigated to repair the heart damage and restore normal cardiac function. These strategies include the use of cells, extracellular vesicles and/or proteins in combination with drug delivery systems. This combination involves the use of different biomaterials that improve survival, differentiation and engraftment in the case of cell therapy and protect proteins and extracellular vesicles from degradation allowing a controlled release. In this review, we briefly discuss the current treatments and provide insight into new therapeutic strategies for cardiac repair that have potential opportunities for future research and clinical translation. In this regard, the type of material, cell source, growth factors, dose and administration schedule are still uncertain and further research is needed to establish the perfect

combination between biomaterials, cells, extracellular vesicles and proteins.

**Palabras clave:** regeneración cardíaca, terapia celular, terapia proteica, vesículas extracelulares, sistemas de liberación de fármacos. **Keywords:** cardiac regeneration, cell therapy, protein therapy, extracellular vesicles, drug delivery systems.

**Abreviaturas:** ECV, enfermedades cardiovasculares. IAM, infarto agudo de miocardio. CM, cardiomiocitos. VEs, Vesículas extracelulares. MPs micropartículas. NPs, nanopartículas.

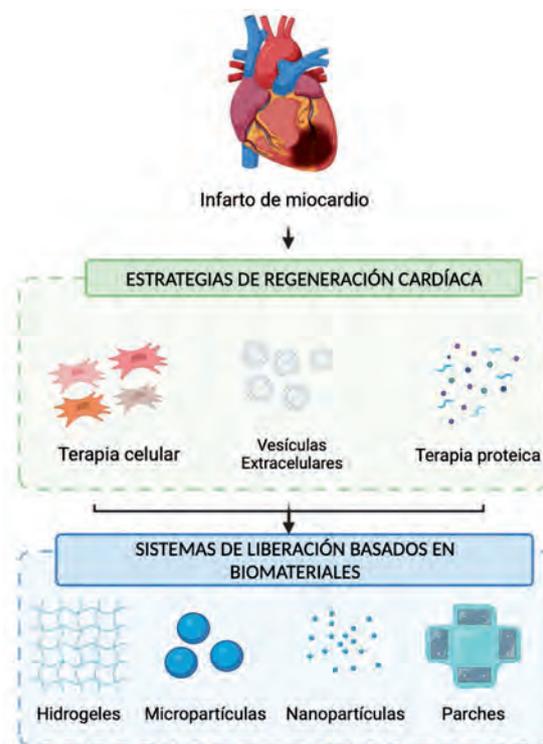
## 1. Introducción

### 1.1. El infarto de miocardio y las terapias convencionales

La sociedad actual está experimentando numerosos cambios en el estilo de vida impulsados por una continua transformación social, económica y cultural. Como consecuencia, la incidencia de las enfermedades cardiovasculares (ECV) está aumentando considerablemente llegando a desencadenar un total de 17,9 millones de muertes en el año 2017 según la Organización Mundial de la Salud (OMS). Concretamente, el infarto agudo de miocardio (IAM) representa la primera causa de muerte en el mundo. El IAM se produce cuando se bloquea el flujo de sangre que llega al corazón. Por lo general, el bloqueo es una acumulación de grasa, colesterol y otras sustancias que forman una placa en las arterias coronarias. Esto provoca la interrupción del flujo de sangre que llega al corazón y la muerte de los cardiomiocitos (CM). Como consecuencia, se genera un área infartada y la sustitución del músculo cardíaco por una cicatriz fibrótica, incapaz de contraerse rítmicamente y conducir las señales eléctricas, lo que se traduce en un aumento del volumen del corazón y en el estrechamiento de la pared del ventrículo izquierdo (VI). Finalmente, tiene lugar el deterioro del rendimiento del VI, de la función global cardíaca generando un alto riesgo de insuficiencia cardíaca y muerte.

Una adecuada estrategia para reducir la elevada tasa de mortalidad por infarto es a través de acciones de prevención, mediante la promoción de hábitos saludables: reducir el consumo de tabaco y alcohol, mantener un peso saludable, incrementar la actividad física, etc. Sin embargo, estas acciones preventivas no son suficientes, y las terapias convencionales para hacer frente a las ECV incluyen la intervención farmacológica, procedimientos quirúrgicos como la resección ventricular, la angioplastia y/o colocación de un stent, el baipás co-

ronario o ayudas mecánicas como los dispositivos de asistencia ventricular izquierda. El tratamiento más eficaz para la insuficiencia cardíaca terminal es el trasplante de corazón, un procedimiento quirúrgico complejo y de alto riesgo cuyo impacto es escaso, debido al limitado número de donantes y numerosos requisitos inmunológicos. Las terapias disponibles ayudan a mitigar los síntomas, pero son incapaces de regenerar el tejido y de restaurar la función cardíaca. Por ello, se están investigando nuevas estrategias terapéuticas basadas en la medicina regenerativa, capaces de inducir la reparación cardíaca, que combinan la utilización de células, vesículas extracelulares (VEs), genes o/y proteínas terapéuticas junto con vehículos de administración de fármacos basados en biomateriales (Figura 1).



**Figura 1.** Estrategias de regeneración cardíaca y sistemas de liberación basados en los biomateriales más utilizados para la reparación del corazón tras un infarto de miocardio.

En esta revisión, analizamos brevemente los tratamientos actuales para la reparación cardíaca tras un infarto de miocardio y proporcionamos una visión general de las nuevas estrategias terapéuticas que se están investigando y su posible traslación a la clínica.

## 2. Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Pub-Med, Medline y Scopus utilizando las palabras clave "Cardiovascular disease", "myocardial infarction", "cell therapy", "protein therapy", "extracellular vesicles", "biomaterials", "hidrogel", "microparticles", "patches" y "drug delivery vehicles" con el objetivo de presentar evidencia generada sobre las nuevas estrategias de reparación cardíaca tras un infarto de miocardio hasta la fecha.

## 3. Resultados y discusión

### 3.1. Nuevos tratamientos para el infarto de miocardio

En los últimos años se han estudiado diferentes estrategias terapéuticas con la finalidad de conseguir una adecuada reparación post-isquémica. Entre ellas, la terapia celular, las VEs y la terapia proteica son las que más éxito han alcanzado a la hora de potenciar la proliferación y recuperación de los CM en la zona infartada [1].

#### 3.1.1. Terapia celular

La terapia celular se basa en la administración de células vivas a órganos o tejidos dañados para revertir o prevenir una enfermedad. En el corazón, las células madre contribuyen fundamentalmente a la reparación del tejido mediante la regeneración de los vasos sanguíneos y las células musculares cardíacas o miocardiocitos [2]. Hasta la fecha, se han probado varias fuentes de células en estudios preclínicos y/o clínicos, como las células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea (BMMSC), las células madre derivadas del tejido adiposo (ADSC), las células madre pluripotentes inducidas (iPS), las células progenitoras cardíacas (CPC), las células progenitoras endoteliales (EPC) y los CM inducidos (revisado en [1]). Sin embargo, investigaciones recientes sugieren que los beneficios derivados de las células madre se deben principalmente a un efecto paracrino de las células implantadas y no a la diferenciación hacia linajes cardíacos [3]. Así, la investigación en este campo contempla la

sustitución de dichas células por las VEs y proteínas que liberan.

#### 3.1.2. Terapia acelular: vesículas extracelulares

Las vesículas extracelulares son pequeñas estructuras del tamaño de virus, liberadas por todo tipo de células y esenciales en la comunicación intercelular [4]. Están formadas por una membrana lipídica y transportan una amplia gama de biomoléculas procedentes de la célula madre, como lípidos, proteínas, diversos tipos de ácidos nucleicos y pequeñas moléculas solubles [5, 6]. En función de su biogénesis se distinguen tres poblaciones principales: exosomas (30-120 nm), microvesículas (50-1000 nm) y cuerpos apoptóticos (50-5000 nm) [7, 8].

La capacidad de las VEs para mediar en la comunicación intercelular mediante la transferencia de un amplio espectro de moléculas, les confiere un papel importante en procesos biológicos complejos como la inflamación [9], la modulación de la respuesta inmunitaria, la angiogénesis [10], la reparación de tejidos [11], la apoptosis [12, 13] o el mantenimiento de la homeostasis [14], entre otros muchos [15]. Esta capacidad de transportar las biomoléculas a través de diferentes biofluidos con especificidad celular representa una gran promesa para la administración de fármacos. Además, las VEs son capaces de modular los fenotipos celulares, la diferenciación y el reclutamiento de forma paracrina [16]. Por lo tanto, poseen características terapéuticas similares a las de las células madre de las cuales se aíslan [17, 18]. Sin embargo, como las VEs no pueden autorreplicarse, poseen un perfil más seguro que el trasplante de células madre para la regeneración de tejidos [19-21].

En estudios preclínicos realizados para investigar el uso terapéutico de las VEs, en el año 2009 Ruenn Chai Lai *et al.* [20] utilizaron VEs procedentes de células madre mesenquimales en un modelo de ratón de isquemia y reperfusión miocárdica observando una reducción considerable del tamaño del infarto. Fatih Arslan *et al.* [21] utilizando el mismo modelo animal, encontraron que este tipo de VEs aumentaba los niveles de ATP, disminuían el estrés oxidativo y activaban la vía PI3K/Akt lo cual resultó en la disminución del proceso de remodelación adversa del miocardio y la preservación de la función cardíaca. Por otro lado, se han realizado diferentes estudios preclí-

nicos [22–24] para evaluar el uso de las VEs como vehículos de liberación controlada de ácidos nucleicos y proteínas, de los cuales se han obtenido resultados muy prometedores para la regeneración cardíaca tras el infarto de miocardio.

Desde un punto de vista clínico, su producción a gran escala es similar a la de los principios activos biotecnológicos, pueden ser criocongeladas sin pérdida de eficacia y, por lo tanto, están disponibles bajo demanda [25]. Además, dependiendo de las células de origen pueden no ser inmunogénicas. Sin embargo, el uso clínico de estos secretomas enriquecidos con VEs, aunque ya se ha implementado en el contexto de ensayos clínicos controlados, plantea problemas de traslación, principalmente en lo que respecta a la selección de la fuente celular y el método la caracterización de los componentes de la carga final [26]. Así, aunque las terapias basadas en VEs pueden tener ventajas sobre las basadas en células madre en lo que respecta a su producción y almacenamiento, estas podrían verse reducidas por la complejidad de llevar a cabo estas optimizaciones. Por lo tanto, es importante considerar la aplicabilidad clínica del producto final durante su desarrollo.

### 3.1.3. *Terapia proteica*

Además de la terapia celular, la administración de factores de crecimiento (FC) capaces de promover la reparación cardíaca es otra estrategia muy prometedora. Los FC se administran en el tejido dañado con el objetivo de favorecer la angiogénesis, la quimiotaxis, la diferenciación de las células madre, la supervivencia y proliferación de CMC, la reducción de la apoptosis y el remodelado ventricular.

En los últimos años se ha probado el potencial terapéutico de varios FC en la regeneración del corazón infartado en diversos ensayos clínicos. Entre los FC estudiados se encuentran el factor de crecimiento de fibroblastos (FCF), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), la eritropoyetina (EPO), el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), la neuregulina (NRG), el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y el factor-1 derivado de células estromales (SDF-1) [27].

Los resultados obtenidos en los ensayos clínicos son controvertidos ya que varían depen-

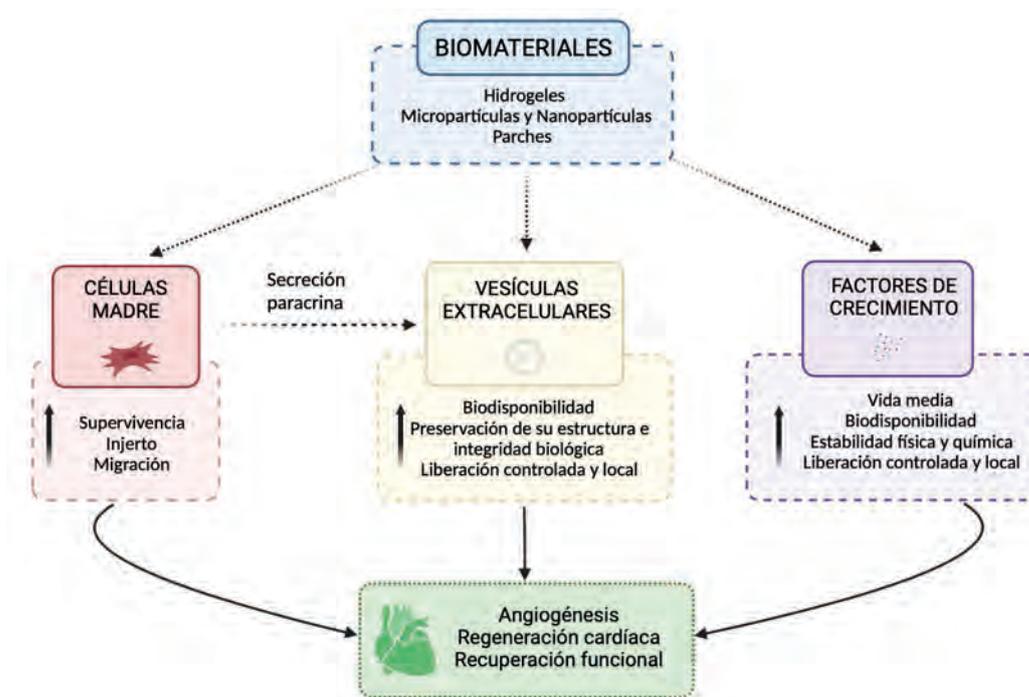
diendo de la población incluida en el estudio, el FC seleccionado, la dosis y la vía de administración. Además, el principal inconveniente observado en todos ellos es la baja vida media de las proteínas terapéuticas en el organismo ya que se degradan y eliminan muy rápidamente. Por tanto, para que la terapia proteica alcance relevancia clínica se deberían superar dichos problemas utilizando sistemas de administración de fármacos como se detalla en las siguientes secciones.

### 3.2. *Desafíos actuales de las nuevas terapias*

A pesar del enorme potencial de estas nuevas terapias, es preciso superar los obstáculos que impiden su traslación a la clínica. En el caso de la terapia con células madre es necesaria la optimización del injerto celular, así como la supervivencia y funcionalidad tras el trasplante. En cuanto a la terapia basada en la administración de VEs, se necesitaría conseguir un efecto localizado con la finalidad de reducir los posibles efectos adversos, así como obtener niveles sostenidos en el tiempo. En lo que respecta a la terapia proteica, los dos aspectos críticos son la estabilidad limitada de las proteínas y su elevada tasa de degradación tras la administración. Por ello, el desarrollo de nuevos sistemas de administración que permitan mejorar la entrega, el comportamiento, la función y la supervivencia celular, así como la biodisponibilidad proteica de manera sostenida y local es imprescindible.

### 3.3. *Sistemas de administración y liberación controlada de fármacos*

El uso de biomateriales como sistemas de administración y liberación controlada de fármacos está siendo ampliamente estudiado en estrategias de reparación cardíaca como las anteriormente mencionadas. De acuerdo con la Sociedad Europea de Biomateriales, un biomaterial se define como “un material destinado a interactuar con los sistemas biológicos para evaluar, tratar, corregir o reemplazar cualquier tejido, órgano o función en el cuerpo humano”. Se han desarrollado biomateriales de origen natural, sintético e híbrido y todos ellos tienen numerosas ventajas terapéuticas tanto cuando se utilizan solos como cuando actúan como vehículo de factores de crecimiento, citoquinas, VEs o células madre (Figura 2).



**Figura 2.** Ventajas de la utilización de biomateriales para la administración de células madre (terapia celular), vesículas extracelulares (terapia acelular) y factores de crecimiento (terapia proteica).

Concretamente en el campo de la reparación cardíaca, los biomateriales pueden utilizarse de cuatro maneras [1]:

- *Biomaterial solo:* reproduce algunos aspectos del entorno natural del tejido cardíaco y favorece la regeneración del tejido [28].
- *El biomaterial se utiliza para la encapsulación de células actuando como barrera de inmunidad:* aumenta la retención de células viables y facilita los efectos paracrinos [29].
- *El biomaterial se utiliza como matriz para apoyar el crecimiento y la integración de las células en el tejido:* mejora su comportamiento y señalización gracias a la creación de una red tridimensional.
- *El biomaterial se utiliza como sistema de liberación controlada para la administración local de moléculas bioactivas.* Esto permite disminuir la cantidad de fármaco administrada al paciente, reduciendo los efectos secundarios, además de promover la reparación cardíaca. En lo que respecta a sus propiedades fisicoquímicas, cada biomaterial proporciona un perfil de liberación particular, por lo que debe utilizarse aquel que sea específico para lograr la liberación controlada deseada.

Actualmente, los sistemas de liberación controlada y vehiculización más utilizados para la reparación cardíaca son los hidrogeles, las micropartículas (MPs) y nanopartículas (NPs) y los parches cardíacos.

### 3.3.1. Hidrogeles:

Los hidrogeles son redes poliméricas tridimensionales capaces de absorber una gran cantidad de fluidos, generalmente agua, que se convierte en su componente principal [30, 31]. En general, el alto contenido en fluidos los hace apropiados para la adhesión y encapsulación de células. Además, también son aptos en ingeniería tisular y otras aplicaciones biomédicas debido a su biocompatibilidad y a sus excelentes propiedades de difusión [32].

Es importante destacar que las características de los hidrogeles dependen de los biomateriales utilizados para su fabricación, ya que estos determinarán factores importantes como la conductividad, la reticulación, la densidad, la degradación y la interacción con los agentes terapéuticos (incluida la liberación y la protección de los fármacos). Además, el proceso de fabricación también puede ser determinante en las características finales del hidrogel, ya que puede

permitir un control preciso de la topografía de la superficie, el tamaño, la porosidad, la resistencia mecánica y el entorno químico [33].

Se han llevado a cabo ensayos clínicos que implican el uso de hidrogeles para la regeneración cardíaca. Este es el caso de Algisyl-LVR (LoneStar Heart, Inc.), un hidrogel constituido por dos componentes: una solución acuosa de alginato de sodio con 4,6 % de manitol y partículas de alginato de calcio suspendidas en una solución de manitol al 4,6 %. Su seguridad y eficacia fue demostrada en dos ensayos clínicos distintos: el objetivo del primero fue cuantificar su efecto cuando se combinaba con un baipás coronario (identificador de ClinicalTrials.gov: NCT0084796) y en el segundo se empleó el hidrogel para restaurar el ventrículo izquierdo en pacientes con IC crónica avanzada (identificador de ClinicalTrials.gov: NCT01311791). En ambos ensayos, el tratamiento incluyó una intervención a corazón abierto, seguida de 10-15 inyecciones en el músculo cardíaco del ventrículo izquierdo. El primer ensayo clínico demostró una notable mejora de la función cardíaca, con aumento de la fracción de eyección, disminución de los volúmenes telesistólico y diastólico y aumento del grosor medio de la pared en el grupo tratado, en comparación con el grupo control [34]. En el segundo estudio, aleatorizado y controlado, conocido como ensayo AUGMENT-HF, se evaluó la eficacia del tratamiento. Se seleccionaron 78 pacientes con miocardiopatía dilatada los cuales mostraron una mejora significativa de la capacidad de ejercicio y de los síntomas en comparación con el control tras 12 meses de la administración del hidrogel [35]. Estos resultados deben tomarse con cautela, debido al bajo número de pacientes incluidos en el estudio.

Otro ejemplo del potencial de la utilización de hidrogeles para la regeneración cardíaca es el diseñado por Ventrix, una empresa derivada de la Universidad de California, en San Diego. En 2019 se realizó el primer ensayo clínico en fase I de un hidrogel inyectable compuesto por una matriz extracelular derivada de miocardio porcino denominado VentriGel [36]. Los resultados del ensayo clínico respaldaron la seguridad y viabilidad de la inyección transendocárdica en pacientes con disfunción del VI después de un infarto de miocardio, constituyendo así un vehículo de administración de células madre, EVs

y proteínas terapéuticas muy esperanzador para los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Además, se han realizado estudios preclínicos con la finalidad de investigar el potencial de los hidrogeles para la vehiculización de células madre, proteínas terapéuticas y VEs. Por ejemplo, en lo que respecta a la terapia celular, la inyección de NRG encapsulada en hidrogel de ácido hialurónico (AH) en ratones infartados produjo un aumento significativo en la actividad mitótica de los cardiomiocitos. Además, las ecocardiografías realizadas a las dos semanas después del tratamiento revelaron una reducción de la dilatación del VI y una mejora de la FEVI en el grupo con hidrogel/NRG en comparación con el grupo control [37].

En lo que respecta a la terapia celular, Chen *et al.* inyectaron células madre mononucleares de médula ósea autólogas (BM-MNC) encapsuladas en un hidrogel de AH en cerdos infartados. Un mes después del infarto observaron que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y los grosos sistólico y diastólico del tabique interventricular mejoraron significativamente. En efecto, estas mejoras se mantuvieron también a los 2 meses. Además, la encapsulación de BM-MNC en el hidrogel aumentó el número de células injertadas, mejoró la función sistólica y diastólica, incrementó la presión diastólica final del ventrículo izquierdo (LVEDP) y el volumen diastólico final del ventrículo izquierdo (LVEDV), redujo el tamaño de la cicatriz y el área fibrótica e indujo la formación de capilares y arteriolas [38].

Por último, también se ha investigado el potencial de los hidrogeles como sistemas de administración de VEs. Waters *et al.* desarrollaron un hidrogel inyectable compuesto por gelatina y arcillas sintéticas (Laponite®) capaz de modular la liberación de las VEs mediante interacciones electrostáticas y que confiere al gel un comportamiento tixotrópico. La inyección de Laponite® en un modelo de rata con IAM por oclusión de la arteria coronaria ascendente izquierda, produjo un incremento de la angiogénesis y de la función cardíaca al mismo tiempo que una reducción del tamaño del infarto [39].

Por ello, los hidrogeles se presentan como prometedores sistemas de vehiculización y liberación controlada para la regeneración cardíaca

tras un infarto de miocardio. No obstante, antes de trasladarse a la práctica clínica se requiere la optimización de su fabricación a niveles industriales, una mayor investigación acerca de la integración del hidrogel en el miocardio del huésped, así como su administración a través de catéteres cardíacos ya que algunos gelifican a temperatura ambiente haciendo necesaria una cirugía más invasiva para su administración.

### 3.3.2. Micropartículas y nanopartículas:

Las MPs y NPs son partículas sólidas de tamaño micrométrico y nanométrico respectivamente que permiten la encapsulación o adsorción de diferentes principios activos [40]. Su síntesis puede realizarse a partir de gran cantidad de materiales tanto de origen natural como sintético. Dependiendo del material utilizado se puede modular la cinética de liberación del principio activo, la degradación de las partículas y su distribución. En comparación con los hidrogeles, este tipo de sistemas permiten una mayor protección de los principios activos frente a la degradación, así como una liberación más controlada. Además, son los que presentan mayor facilidad a la hora de su administración mediante cirugía mínimamente invasiva utilizando catéteres percutáneos. También, en el caso de las nanopartículas se han desarrollado estudios preclínicos en los que mediante la administración por vía intravenosa se ha conseguido dirigir las al corazón.

Las MPs de poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), un copolímero biocompatible, biodegradable y aprobado por la FDA para su uso clínico, son las más utilizadas para la reparación de tejidos. A pesar de que hasta la fecha no se han realizado ensayos clínicos utilizando MPs o NPs para reparación cardíaca tras un IM, los resultados obtenidos en investigación preclínica son muy prometedores.

En 2016, nuestro grupo de investigación evaluó la eficacia de MPs de PLGA cargadas con NRG y FGF1 en un modelo porcino de isquemia-reperusión [41]. Estas MPs fueron administradas una semana después del infarto mediante inyección transendocárdica percutánea utilizando el catéter de inyección NOGA MYOSTAR. Los resultados de la ecocardiografía, tres meses tras el infarto, revelaron una mejora significativa de la función cardíaca sistólica y diastólica. Además, el mapeo electromecánico NOGA mostró una

mejora en el voltaje bipolar y la disminución del infarto transmural. Este beneficio funcional se asoció con un aumento de la vascularización miocárdica y la remodelación del miocardio. Por tanto, estos hallazgos en un modelo animal de gran tamaño de isquemia-reperusión demuestran la viabilidad y la eficacia del uso de MPs como sistema de administración de factores de crecimiento y aportan evidencias sólidas para avanzar en su desarrollo clínico.

Además, también evaluamos el potencial reparador de la terapia celular combinada con MPs. Para ello se investigó la eficacia de un sistema que combina células madre derivadas de tejido adiposo (ADSC) con MPs cargadas con NRG en un modelo de IM de isquemia-reperusión en rata [42]. Una semana después de la administración, el sistema favoreció el cambio de expresión del fenotipo proinflamatorio de los macrófagos a uno regenerativo. A largo plazo, la adhesión de las ADSCs a las MPs dio lugar a un mayor injerto celular, pudiéndose detectar en el tejido cardíaco las células implantadas hasta al menos tres meses. En consonancia, se observó una mejor reparación tisular en el grupo tratado con células adheridas a las MPs, estos animales presentaron un mayor grosor en el ventrículo izquierdo en comparación con los animales tratados con sólo ADSCs. Además, la presencia de NRG en el sistema promovió una regeneración más completa, reduciendo el tamaño del infarto y estimulando la proliferación de cardiomiocitos. En cuanto a la vasculogénesis, la incorporación de ADSCs y NRG por separado en las MPs estimuló la formación de vasos en comparación con el grupo de control, mientras que la combinación NRG y ADSCs en la misma MP indujo una mayor vasculogénesis promoviendo la formación tanto de arteriolas como de capilares. En conjunto, estos resultados demuestran que la combinación de ADSCs, MPs y NRG favorece una sinergia que propicia una regeneración del corazón, lo que sugiere la importancia de avanzar en estudios preclínicos en modelos animales con anatomía y fisiología similar al humano (cerdo).

Para poder utilizar esta estrategia en ensayos clínicos, deben optimizarse algunos puntos como la producción a gran escala de las partículas, la elección de la fuente celular o proteica, la dosis y la técnica y pauta de administración.

### 3.3.3 Parches cardíacos:

La ingeniería tisular cardíaca constituye una nueva estrategia para la administración de células ya que permite la producción de parches cardíacos a partir de células o materiales sintéticos que se adhieren a la superficie epicárdica favoreciendo un microambiente propicio para la regeneración del tejido.

Estos parches cardíacos pueden crearse a partir de láminas de células interconectadas o suspendiendo las células en un andamio diseñado para imitar la matriz extracelular cardíaca. El enfoque basado en láminas produce parches con cardiomiocitos bien alineados y acoplados electrónicamente, mientras que los andamios que contienen células son fácilmente vascularizados por el sistema circulatorio del huésped y, en consecuencia, son más adecuados para aplicaciones que requieren un parche de mayor grosor. Los parches celulares también pueden modificarse para la co-administración de péptidos que pueden promover la supervivencia de las células y activar los mecanismos de reparación endógenos [43]. Por otro lado, la utilización de parches como sistemas de administración de VEs derivadas de iPS en corazones de rata infartados fue capaz de preservar la función miocárdica de los mismos. Sin embargo, los presuntos beneficios de la utilización del parche no pudieron establecerse de manera concluyente debido a la falta de un grupo control que incluyera la administración de únicamente VEs [44].

Sin embargo, a pesar de que los parches cardíacos han mostrado un rendimiento muy prometedor en los estudios preclínicos de reparación cardíaca, deben resolverse algunos aspectos antes de su aplicación clínica [45]. Uno de ellos es la necesidad de llevar a cabo una intervención quirúrgica a tórax abierto para su implantación ya que muchos de los pacientes con IM pueden tener un estado general muy debilitado, lo que les impediría recuperarse de la cirugía. Sin embargo, no sólo debe mejorarse el método de implantación, sino también la tecnología y los materiales utilizados para su fabricación. Para la fabricación de parches se recomiendan tecnologías como la impresión 3D y el fotograbado [46].

La capacidad de integración de los parches con el miocardio del huésped es importante para mejorar la eficacia terapéutica, como la mejora de la cardiomiogénesis y la angiogénesis en el corazón lesionado. Por otro lado, hay que tener muy en cuenta que la adhesión tisular tras el trasplante de parches cardíacos aparece con frecuencia, lo que provoca efectos secundarios graves [47]. Se trata de una respuesta inmunitaria, ya que los parches son componentes extraños. También debe tenerse en cuenta la biodegradación, ya que el rechazo inmunológico perdurará a menos que los parches puedan degradarse tras el tratamiento [48]. La forma de conservar la viabilidad y la funcionalidad de las células sigue siendo un obstáculo para la producción a gran escala de estos parches terapéuticos [49]. Aunque varios estudios han mostrado que la retención y el injerto celular mejora en cierta medida con los parches cardíacos [50], la eficacia terapéutica sigue estando por debajo de los requisitos clínicos.

## 4. Conclusión y retos de futuro

Los tratamientos para el IM han permitido reducir el número de muertes causadas por esta patología en las últimas décadas. Con este fin se han investigado nuevas estrategias terapéuticas siendo la terapia celular, la terapia basada en VEs y la proteica aquellas que han obtenido resultados más prometedores. Como se ha mencionado a lo largo de esta revisión, estas terapias se han topado con diversos retos para poder alcanzar los ensayos clínicos. Estos retos son principalmente el bajo injerto celular, la rápida degradación de las proteínas terapéuticas y la baja biodisponibilidad de las VEs. Afortunadamente, la investigación en este campo sugiere que su combinación con biomateriales permitirá solucionar los problemas planteados. En efecto, los trabajos en marcha muestran que las combinaciones con hidrogeles, MPs, NPs y parches con células, VEs y/o proteínas terapéuticas permiten aumentar la supervivencia y el injerto de las células, y proteger y controlar la liberación de FC y VEs. Por último, será necesario realizar extensos ensayos preclínicos con el fin de elucidar la mejor combinación en cuanto a biomaterial, fuente celular, FC, dosis y pauta de administración, antes de iniciar ensayos clínicos.

## Referencias bibliográficas

1. Pascual-Gil S, Garbayo E, Díaz-Herráez P, Prosper F, Blanco-Prieto MJ. Heart regeneration after myocardial infarction using synthetic biomaterials. *J Control Release*. 2015;203:23-38. doi: 10.1016/j.jconrel.2015.02.009.
2. Grimaldi V, Mancini FP, Casamassimi A, Al-Omran M, Zullo A, Infante T, et al. Potential benefits of cell therapy in coronary heart disease. *J Cardiol*. 2013;62(5):267-76. doi: 10.1016/j.jcc.2013.05.017
3. Gnecci M, Zhang Z, Ni A, Dzau VJ. Paracrine mechanisms in adult stem cell signaling and therapy. *Circ Res*. 2008;103(11):1204-19. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.176826.
4. Cooper JM, Wiklander PBO, Nordin JZ, Al-Shawi R, Wood MJ, Vithlani M, et al. Systemic exosomal siRNA delivery reduced alpha-synuclein aggregates in brains of transgenic mice. *Mov Disord*. 2014;29(12):1476-85.
5. Chong SY, Lee CK, Huang C, Ou YH, Charles CJ, Richards AM, Neupane YR, Pavon MV, Zharkova O, Pastorin G, Wang JW. Extracellular Vesicles in Cardiovascular Diseases: Alternative Biomarker Sources, Therapeutic Agents, and Drug Delivery Carriers. *Int J Mol Sci*. 2019;20(13):3272. doi: 10.3390/ijms20133272
6. De Jong OG, Kooijmans SAA, Murphy DE, Jiang L, Evers MJW, Sluijter JPG, et al. Drug Delivery with Extracellular Vesicles: From Imagination to Innovation. *Acc Chem Res*. 2019;52(7):1761-70.
7. György B, Szabó TG, Pásztói M, Pál Z, Misják P, Aradi B, et al. Membrane vesicles, current state-of-the-art: Emerging role of extracellular vesicles. *Cell Mol Life Sci*. 2011;68(16):2667-88.
8. EL Andaloussi S, Mäger I, Breakefield XO, Wood MJ. Extracellular vesicles: biology and emerging therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12(5):347-57. doi: 10.1038/nrd3978.
9. Halim AT, Ariffin NA, Azlan M. The multiple roles of monocytic microparticles. *Inflammation*. 2016;39(4):1277-84.
10. Lombardo G, Dentelli P, Togliatto G, Rosso A, Gili M, Gallo S, Deregibus MC, Camussi G, Brizzi MF. Activated Stat5 trafficking Via Endothelial Cell-derived Extracellular Vesicles Controls IL-3 Pro-angiogenic Paracrine Action. *Sci Rep*. 2016;6:25689. doi: 10.1038/srep25689.
11. Roefs MT, Sluijter JP, Vader P. Extracellular Vesicle-Associated Proteins in Tissue Repair. *Trends Cell Biol*. 2020;30(12):990-1013. doi: 10.1016/j.tcb.2020.09.009.
12. Hromada C, Mühleder S, Grillari J, Redl H, Holnthoner W. Endothelial Extracellular Vesicles-Promises and Challenges. *Front Physiol*. 2017;8:275. doi: 10.3389/fphys.2017.00275.
13. Chang T, Liu C, Lu K, Wu Y, Xu M, Yu Q, et al. Biomaterials based cardiac patches for the treatment of myocardial infarction. *J Mater Sci Technol*. 2021;94:77-89. doi: 10.1016/j.jmst.2021.03.062.
14. Hutcheson JD, Aikawa E. Extracellular vesicles in cardiovascular homeostasis and disease. *Curr Opin Cardiol*. 2018;33(3):290-7. doi: 10.1097/HCO.0000000000000510.
15. Hafiane A, Daskalopoulou SS. Extracellular vesicles characteristics and emerging roles in atherosclerotic cardiovascular disease. *Metabolism*. 2018;85:213-22. doi: 10.1016/j.metabol.2018.04.008.
16. Yáñez-Mó M, Siljander PR, Andreu Z, Zavec AB, Borràs FE, Buzas EI, et al. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions. *J Extracell Vesicles*. 2015;4:27066. doi: 10.3402/jev.v4.27066.
17. Roy NS, Cleren C, Singh SK, Yang L, Beal MF, Goldman SA. Functional engraftment of human ES cell-derived dopaminergic neurons enriched by coculture with telomerase-immortalized midbrain astrocytes. *Nat Med*. 2006;12(11):1259-68.
18. Ning H, Yang F, Jiang M, Hu L, Feng K, Zhang J, et al. The correlation between cotransplantation of mesenchymal stem cells and higher recurrence rate in hematologic malignancy patients: Outcome of a pilot clinical study. *Leukemia*. 2008;22(3):593-9.
19. Dlouhy BJ, Awe O, Rao RC, Kirby PA, Hitchon PW. Autograft-derived spinal cord mass following olfactory mucosal cell transplantation in a spinal cord injury patient. *J Neurosurg Spine*. 2014;21(4):618-22.

20. Lai RC, Arslan F, Lee MM, Sze NSK, Choo A, Chen TS, et al. Exosome secreted by MSC reduces myocardial ischemia/reperfusion injury. *Stem Cell Res* [Internet]. 2010;4(3):214–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scr.2009.12.003>
21. Arslan F, Lai RC, Smeets MB, Akeroyd L, Choo A, Aguor ENE, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes increase ATP levels, decrease oxidative stress and activate PI3K/Akt pathway to enhance myocardial viability and prevent adverse remodeling after myocardial ischemia/reperfusion injury. *Stem Cell Res* [Internet]. 2013;10(3):301–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scr.2013.01.002>
22. Luo Q, Guo D, Liu G, Chen G, Hang M, Jin M. Exosomes from MiR-126-Overexpressing Adscs Are Therapeutic in Relieving Acute Myocardial Ischaemic Injury. *Cell Physiol Biochem*. 2018;44(6):2105–16.
23. Song Y, Zhang C, Zhang J, Jiao Z, Dong N, Wang G, et al. Localized injection of miRNA-21-enriched extracellular vesicles effectively restores cardiac function after myocardial infarction. *Theranostics*. 2019;9(8):2346–60.
24. Kang JY, Park H, Kim H, Mun D, Park H, Yun N, et al. Human peripheral blood-derived exosomes for microRNA delivery. *Int J Mol Med*. 2019;43(6):2319–28.
25. Jeyaram A, Jay SM. Preservation and Storage Stability of Extracellular Vesicles for Therapeutic Applications. *AAPS J*. 2017;20(1):1. doi: 10.1208/s12248-017-0160-y.
26. Pezzana C, Agnely F, Bochot A, Siepmann J, Menasché P. Extracellular Vesicles and Biomaterial Design: New Therapies for Cardiac Repair. *Trends Mol Med*. 2021;27(3):231-247. doi: 10.1016/j.molmed.2020.10.006.
27. Jay SM, Lee RT. Protein engineering for cardiovascular therapeutics: untapped potential for cardiac repair. *Circ Res*. 2013;113(7):933-43. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300215.
28. Lam MT, Wu JC. Biomaterial applications in cardiovascular tissue repair and regeneration. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012;10(8):1039-49. doi: 10.1586/erc.12.99.
29. Cheng AY, García AJ. Engineering the matrix microenvironment for cell delivery and engraftment for tissue repair. *Curr Opin Biotechnol*. 2013;24(5):864-71. doi: 10.1016/j.copbio.2013.04.005.
30. Gauvin R, Parenteau-Bareil R, Dokmeci MR, Merryman WD, Khademhosseini A. Hydrogels and microtechnologies for engineering the cellular microenvironment. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 2012;4(3):235-46. doi: 10.1002/wnan.171.
31. Saludas L, Pascual-Gil S, Prósper F, Garbayo E, Blanco-Prieto M. Hydrogel based approaches for cardiac tissue engineering. *Int J Pharm*. 2017;523(2):454–75.
32. Fujimoto KL, Ma Z, Nelson DM, Hashizume R, Guan J, Tobita K, et al. Synthesis, characterization and therapeutic efficacy of a biodegradable, thermoresponsive hydrogel designed for application in chronic infarcted myocardium. *Biomaterials*. 2009;30(26):4357–68.
33. Lakshmanan R, Krishnan UM, Sethuraman S. Polymeric scaffold aided stem cell therapeutics for cardiac muscle repair and regeneration. *Macromol Biosci*. 2013;13(9):1119–34.
34. Lee LC, Wall ST, Klepach D, Ge L, Zhang Z, Lee RJ, et al. Algisyl-LVRTM with coronary artery bypass grafting reduces left ventricular wall stress and improves function in the failing human heart. *Int J Cardiol* [Internet]. 2013;168(3):2022–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.01.003>
35. Mann DL, Lee RJ, Coats AJS, Neagoe G, Dragomir D, Pusineri E, et al. One-year follow-up results from AUGMENT-HF: A multicentre randomized controlled clinical trial of the efficacy of left ventricular augmentation with Algisyl in the treatment of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(3):314–25.
36. Traverse JH, Henry TD, Dib N, Patel AN, Pepine C, Schaer GL, et al. First-in-Man Study of a Cardiac Extracellular Matrix Hydrogel in Early and Late Myocardial Infarction Patients. *JACC Basic to Transl Sci*. 2019;4(6):659–69.
37. Cohen JE, Purcell BP, MacArthur JW, Mu A, Shudo Y, Patel JB, et al. A bioengineered hydrogel system enables targeted and sustained intramyocardial delivery of neuregulin, activating the cardiomyocyte cell cycle and enhancing ventricular function in a murine model of ischemic cardiomyopathy. *Circ Hear Fail*. 2014;7(4):619–26.

38. Chen CH, Chang MY, Wang SS, Hsieh PC. Injection of autologous bone marrow cells in hyaluronan hydrogel improves cardiac performance after infarction in pigs. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2014;306(7):1078–86.
39. Waters R, Alam P, Pacelli S, Chakravarti AR, Ahmed RPH, Paul A. Stem cell-inspired secretome-rich injectable hydrogel to repair injured cardiac tissue. *Acta Biomater* [Internet]. 2018;69:95–106. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.12.025>
40. Kumar MN. Nano and microparticles as controlled drug delivery devices. *J Pharm Pharm Sci*. 2000;3(2):234–58.
41. Garbayo E, Gavira JJ, De Yebenes MG, Pelacho B, Abizanda G, Lana H, et al. Catheter-based Intramyocardial Injection of FGF1 or NRG1-loaded MPs Improves Cardiac Function in a Preclinical Model of Ischemia-Reperfusion. *Sci Rep*. 2016;6:25932. DOI: 10.1038/srep25932.
42. Díaz-Herráez P, Saludas L, Pascual-Gil S, Simón-Yarza T, Abizanda G, Prósper F, Garbayo E, Blanco-Prieto MJ. Transplantation of adipose-derived stem cells combined with neuregulin-microparticles promotes efficient cardiac repair in a rat myocardial infarction model. *J Control Release*. 2017;249:23–31. doi:10.1016/j.jconrel.2017.01.026.
43. Zhang J. Engineered Tissue Patch for Cardiac Cell Therapy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2015;17(8):399. doi: 10.1007/s11936-015-0399-5.
44. Liu B, Lee BW, Nakanishi K, Villasante A, Williamson R, Metz J, et al. Cardiac recovery via extended cell-free delivery of extracellular vesicles secreted by cardiomyocytes derived from induced pluripotent stem cells. *Nat Biomed Eng* [Internet]. 2018;2(5):293–303. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41551-018-0229-7>
45. Kitsara M, Agbulut O, Kontziampasis D, Chen Y, Menasché P. Fibers for hearts: A critical review on electrospraying for cardiac tissue engineering. *Acta Biomaterialia*. 2017;48:20–40.
46. Patra S, Young V. A Review of 3D Printing Techniques and the Future in Biofabrication of Bioprinted Tissue. *Cell Biochem Biophys*. 2016;74(2):93–8. doi:10.1007/s12013-016-0730-0
47. Leor J, Cohen S. Myocardial tissue engineering: creating a muscle patch for a wounded heart. *nn N Y Acad Sci*. 2004;1015:312–9.
48. Li Z, Hu S, Cheng K. Chemical Engineering of Cell Therapy for Heart Diseases. *Acc Chem Res*. 2019;52(6):1687–96.
49. Huang K, Hu S, Cheng K. A New Era of Cardiac Cell Therapy: Opportunities and Challenges. *Adv Healthc Mater*. 2019;8(2):e1801011. doi: 10.1002/adhm.201801011.
50. Tang J, Su T, Huang K, Dinh PU, Wang Z, Vandergriff A, et al. Targeted repair of heart injury by stem cells fused with platelet nanovesicles. *Nat Biomed Eng*. 2018;2(1):17–26.

Este trabajo debe ser citado como:

Gil-Cabrerizo P, Garbayo E, Blanco-Prieto MJ. Nuevas estrategias terapéuticas para la reparación cardíaca tras un infarto de miocardio. *Rev Esp Cien Farm*. 2021;2(1):68-78.

Artículo original

## Desarrollo y validación de un método analítico por HPLC para la determinación de vitaminas hidrosolubles (tiamina, riboflavina, nicotinamida, piridoxina y ácido ascórbico) en un jarabe, en la empresa Neofármaco Cia. Ltda.

Development and validation of an analytical method by HPLC for the determination of water-soluble vitamins (thiamine, riboflavin, nicotinamide, pyridoxine and ascorbic acid) in a syrup at Neofármaco Cia. Ltda.

Dávila C, Santillán R, Pazmiño C\*

Laboratorio Neofármaco. Avda Atahualpa y Noboa y Caamaño, Ambato. Ecuador

\*Correspondencia: pazminoc@neofarmaco.net

Recibido: 28.05.21; aceptado: 21.07.21

**Resumen:** El presente trabajo describe el desarrollo, optimización y validación de un método de cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) de fase reversa acoplado con un detector ultravioleta visible (UV-VIS) mediante la técnica de par iónico conjugado (PIC), para la cuantificación de ácido ascórbico, tiamina, riboflavina, nicotinamida y piridoxina en un jarabe multivitamínico. Se utilizó una columna LiChrospher® 100 RP-18 (125 x 4,6 mm, 5 µm). La detección UV se realizó con gradiente de 0,0-6,0 min a 267 nm, 6,1-12,0 min a 290 nm, 12,1-18 min a 248 nm, y de 18,1-24 min a 340 nm. La fase móvil consistió en un buffer PIC 7 pH 2,0, metanol y acetonitrilo usando el gradiente: 0-16 min (80:17,5:2,5), 16-21 min (17,5:80:2,5), y 21-24 min (80:17,5:2,5). El flujo fue de 1 mL/min a 35 °C. El volumen de inyección de la muestra fue de 10 µl. Después del desarrollo y optimización del método se procedió a validarlo, de acuerdo a los parámetros establecidos en el libro de validación de métodos analitos de la Asociación Española de Farmacéuticos en la Industria (AEFI), demostrando ser selectivo con un porcentaje de discrepancia menor al 3,5 %, lineal ( $r > 0,998$ ), preciso (RSD < 1,8247), exacto (recuperación del 97,3 % para ácido ascórbico, 98,4 % para tiamina, 99,9 % para riboflavina, 97,9 % para nicotinamida y 99,0 % para piridoxina), idóneo y robusto. De acuerdo con estos resultados, se demostró que el método analítico desarrollado, optimizado y validado es apropiado para la identificación y cuantificación de vitaminas hidrosolubles en una forma farmacéutica líquida y puede ser aplicado para el control de rutina en el laboratorio.

**Abstract:** This work describes the development, optimization and validation of a reversed phase high-performance liquid chromatography (HPLC) method coupled with an ultraviolet visible detector (UV-VIS) by means of the conjugated ion pair technique (CIP), for the quantification of ascorbic acid, thiamine, riboflavin, nicotinamide and pyridoxine in combined standard and loaded placebo. A LiChrospher® 100 RP-18 column (125 x 4,6 mm, 5 µm) was used. UV detection was performed with a gradient of 0,0-6,0 min at 267 nm, 6,1-12,0 min at 290 nm, 12,1-18 min at 248 nm, and 18,1-24 min at 340 nm. The mobile phase consisted of a CIP 7 buffer pH 2,0, methanol and acetonitrile using the gradient: 0-16 min (80:17,5:2,5), 16-21 min (17,5:80:2,5), and 21-24 min (80:17,5:2,5). The flow was 1 mL/min at 35 °C. The injection volume of the sample was 10 µl. After the development and optimization of the method, it was validated, according to the parameters established in the book of validation of analyte methods of the Spanish Association of Pharmacists in Industry (AEFI), proving to be selective with a

percentage of discrepancy less than 3,4 %, linear ( $r > 0,998$ ), precise ( $RSD < 1,8$ ), accurate (recovery of 97,3 % for ascorbic acid, 98,4 % for thiamine, 99,9 % for riboflavin, 97,9 % for nicotinamide and 99,0 % for pyridoxine), suitable and robust. According to these results, it was demonstrated that the analytical method developed, optimized and validated is appropriate for the identification and quantification of water-soluble vitamins in a liquid pharmaceutical form and can be applied for routine control in the laboratory.

**Palabras clave:** Par iónico, Cromatografía, Validación, Método Analítico, Multivitaminas. **Keywords:** Ion pair, Chromatography, Validation, Analytical Method, Multivitamin.

## 1. Introducción

Los suplementos dietéticos pueden incluir minerales, vitaminas, enzimas, aminoácidos y hierbas; además, se presentan en diversas formas farmacéuticas con el fin de que el organismo obtenga lo necesario para su correcto funcionamiento [1, 2].

En la Farmacopea de Estados Unidos (USP) no se describe un método analítico único para la determinación de varias vitaminas en un suplemento dietético. Debido a ello, se presenta la necesidad de desarrollar un método que permita identificar y cuantificar estos componentes en un jarabe multivitamínico.

La industria farmacéutica maneja altos estándares de calidad asegurando que el producto que llega al paciente sea seguro y eficaz. Esto conlleva métodos de validación en varios procesos entre las cuales están las metodologías analíticas. La validación de dichos procesos es considerado vital al mantener la calidad en los productos farmacéuticos [3, 4].

Tras la importancia mencionada anteriormente, el presente trabajo permitirá verificar que los

datos obtenidos durante los análisis de control de calidad del jarabe multivitamínico cumplan con las especificaciones requeridas, mediante su análisis por Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia (HPLC). El uso de HPLC como método analítico para la cuantificación de vitaminas hidrosolubles se justifica por su elevada sensibilidad, fácil adaptación a las determinaciones cuantitativas exactas, su idoneidad para la separación de especies no volátiles o termolábiles y, sobre todo, por su gran aplicabilidad a sustancias que son de primordial interés en la industria, en muchos campos de la ciencia y la sociedad en general [5-7].

El método analítico ha de demostrar selectividad, exactitud, precisión, linealidad y rango, según lo establecido por la Asociación Española de Farmacéuticos en la Industria (AEFI) y así garantizar la fiabilidad de los datos sometidos a las condiciones establecidas en la validación [3].

## 2. Materiales y métodos

### 2.1. Instrumental y Reactivos

Los equipos, solventes y reactivos utilizados se detallan en la **Tabla 1**.

**Tabla 1.** Requerimientos para efectuar la validación.

EQUIPOS/INSTRUMENTOS						
Equipo / Instrumento	Marca	Modelo Nº	Nº Serie	Código	Equipo calificado	Fecha de última calibración
Balanza Analítica	Sartorius	BP2105	70804614	E-CC-061	Cumple	Febrero 2019
Pipeta electrónica	Brand	HandyStep	17E55612	E-CC-075	Cumple	Febrero 2019
Agitador ultrasónico	VWR Scientific Products	75T	17E55612	E-CC-004	NA	NA
Sorbona	WEMA Labortechnik	-----	-----	-----	Cumple	NA

pH-metro		Mettler Toledo	Seven Easy pH	-----	-----	Cumple	Febrero 2019
Conductímetro		Mettler Toledo	Conductivity S230	-----	-----	Cumple	Febrero 2019
HPLC (Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiencia)		HITACHI	CRO-MASTER VWR	1549043	E-CC-006	Cumple	Febrero 2019
MÓDULOS	Unidad Bomba	HITACHI	CM5160	1533-009		Cumple	Febrero 2019
	Autosampler (Automuestreador)	HITACHI	CM5260	1533-020		Cumple	Febrero 2019
	Horno-Columna	HITACHI	CM5310	1552-016		Cumple	Febrero 2019
	Detector UV-VIS	HITACHI	CM5420	1527-012		Cumple	Febrero 2019
<b>ESTÁNDARES DE REFERENCIA</b>							
<b>Estándar de Referencia</b>	<b>Lote</b>		<b>% Pureza</b>	<b>Proveedor</b>		<b>% Humedad</b>	<b>Fecha de Expiración</b>
Clorhidrato de tiamina	Y01201905022		101,9 %	Gilbert Strategic Partnering S.A.		NA	05/mayo/2022
Riboflavina	SLL/R/0619039		101,1 %	Gilbert Strategic Partnering S.A.		NA	30/abril/2021
Nicotinamida	RNM221812023		98,4 %	Gilbert Strategic Partnering S.A.		NA	08/diciembre/2021
Piridoxina	PH18036120		100,8 %	Gilbert Strategic Partnering S.A.		NA	28/marzo/2022
Ácido ascórbico	1909L8-CO1		102,0 %	Serviquimika S.A.		NA	17/septiembre/2022
<b>COMPOSICIÓN DE PLACEBO</b>							
<b>Excipientes</b>	<b>Lote</b>		<b>Proveedor</b>			<b>Fecha de Expiración</b>	
<b>EDTA disódica</b>	88485797V0		TOP TRADING CIA LTDA.			28/mayo/2022	
<b>Benzoato de sodio</b>	1908V2		RESIQUIM S.A.			17/febrero/2022	
<b>Glicerina</b>	GR902A2006130200		DISAN ECUADOR S.A.			13/diciembre/2021	
<b>Goma xantana</b>	2546114		RESIQUIM S.A.			03/marzo/2023	
<b>Sucralosa</b>	202005026		SERVIQUIMIKA S.A.			13/mayo/2023	
<b>Sorbitol USP</b>	0001700730		DISAN ECUADRO S.A.			02/julio/2022	
<b>Tween 80</b>	200330M095204		PROVEQUIM C.A.			30/marzo/2021	
<b>Esencia naranja fl. apétito</b>	OP-010911		FLORASINTESIS CIA. LTDA			05/noviembre/2021	
<b>REACTIVOS</b>							
<b>Reactivo / Estándar</b>			<b>Marca / Proveedor</b>			<b>Lote / F. Expiración</b>	
Acetonitrilo Grado HPLC			Merck			1864530648 30-Nov-2019	
Metanol			Merck			K46148063446 30-Nov-2019	
Trietilamina Grado HPLC			Merck			S4870452 742 30-Nov-2019	
Agua Grado HPLC <0,5 µS/cm			NEO-FÁRMACO			N/A	

Ácido hexanosulfónico	Fisher Chemicals	168195 Abril/2023
Ácido ortofosfórico	Merck	1.00573.2500 31-Octubre-2021

2.2. Desarrollo del método analítico

En el desarrollo del método analítico, se tomó en cuenta el pretratamiento de la muestra, selección del método cromatográfico, selección del detec-

tor, elección de las condiciones de separación, identificación de principios activos, solución de problemas potenciales hasta llegar a las condiciones óptimas descritas en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Ensayos preliminares.

	Prueba preliminar 1	Prueba preliminar 2	Prueba preliminar 3	Prueba preliminar 4	Método Final
<b>Fase móvil</b>	Buffer pH 2.0:Meta- nol	Buffer pH 2.0:Meta- nol:ACN	Buffer pH 2.0:Meta- nol:ACN	Buffer pH 2.0:Meta- nol:ACN	Buffer pH 2.0:Meta- nol:ACN
<b>Gradiente</b>	(80:20)	Tiempo A:B:C* (72,5:20:7,5)	Tiempo (min) A:B:C* 0-15 (80:17,5:2,5) 15,1-60 (50:43,8:6,3) 60,1-70 (80:17,5:2,5)	Tiempo A:B:C* 0-15 (80:17,5:2,5) 20-23 (17,5: 80:2,5) 27:30 (80:17,5:2,5)	Tiempo (min) A:B:C* Inicial (80:17,5:2,5) 06 (80:17,5:2,5) 16 (17,5:80:2,5) 18 (17,5:80:2,5) 21 (80:17,5:2,5) 24 (80:17,5:2,5)
<b>Tiempo de ejecución</b>	20 min	60 min	70 min	30 min	24 min
<b>Flujo</b>	1 mL/min	1 mL/min	1 mL/min (isocrático) 1,2 mL/min (gradi- ente)	1 mL/min	1 mL/min
<b>Temperatura</b>	35 °C	35 °C	35 °C	35 °C	35 °C
<b>Volumen de inyección</b>	10 µL	10 µL	10 µL	10 µL	10 µL

\* A: Buffer PIC 7 pH 2.0 B: Metanol y C: Acetonitrilo

Para la correcta separación de las vitaminas, se empleó un cartucho cromatográfico LiChrospher® 100 RP-18 (150 x 4,6 mm, 5 µm), a temperatura de 35 °C. La fase móvil del sistema HPLC, a un flujo de 1,0 mL/min, consistió en A: buffer PIC 7 pH 2,0, B: Metanol y C: Acetonitrilo, en donde el buffer se encontró conformado por agua grado HPLC y ácido heptano sulfónico 50 mM, que a su vez fue ajustado a pH 2,0 con ácido orto-fosfórico.

Se utilizó un gradiente de varias etapas, comenzando en A:B:C con una composición de 80:17,5:2,5 durante 16 min; a continuación, se realizó un cambio de gradiente a 17,5:80:2,5 res-

pectivamente durante 5 min; y por último, se cambió a condiciones iniciales hasta alcanzar los 24 min.

Se empleó un detector de matriz de fotodiodos; sin embargo, la cuantificación se realizó a distintas longitudes de onda máxima para cada vitamina, presentando tiempos de retención como se expone en la **Tabla 3**. La identificación de los picos resueltos en las muestras se ha ejecutado comparando sus espectros con los obtenidos de las soluciones estándares [8].

El volumen de inyección fue de 10 µL. Las condiciones cromatográficas se eligieron teniendo

**Tabla 3.** Condiciones de operación para la determinación de vitaminas hidrosolubles por HPLC.

<b>Fase estacionaria:</b>	Columna Lichrospher® 100 RP-18, 5 µm						
<b>Fase móvil:</b>	Buffer PIC 7 pH 2,0:Metanol:Acetonitrilo						
<b>Flujo:</b>	1.0 mL/min						
<b>Gradiente:</b>		<b>Tiempo (min)</b>	<b>Buffer pH 2</b>	<b>Metanol</b>	<b>Agua</b>	<b>ACN</b>	<b>Flujo</b>
		Inicial	80,00	17,50	0,00	2,5	1,00
		6,00	80,00	17,50	0,00	2,5	1,00
		16,0	17,5	80,0	0,00	2,5	1,00
		18,0	17,5	80,0	0,00	2,5	1,00
		21,0	80,00	17,50	0,00	2,5	1,00
		24,0	80,00	17,50	0,00	2,5	1,00
	<b>Detector:</b>		<b>Tiempo (min)</b>	<b>UV-VIS (nm)</b>			
		0,0-6,0	267 nm				
		6,1-12,0	290 nm				
		12,1-18,0	248 nm				
		18,1-24,0	400 nm				
<b>Volumen de inyección:</b>	10 µL						
<b>Temperatura de la columna:</b>	35 °C						
<b>Tiempo</b>	24 minutos						

en cuenta la forma de pico, eficiencia de la columna, tiempo de análisis cromatográfico, selectividad y resolución.

### 2.3. Preparación de las soluciones

Las alícuotas y aforos utilizados para la preparación de soluciones se detallan en la **Tabla 4**. Todas las soluciones se almacenaron en refrigeración, cubiertas con papel de aluminio para protegerlos de la luz.

#### 2.3.1. Estándar combinado

Los estándares de trabajo fueron preparados el día del análisis tomando alícuotas para su dilución a partir de las soluciones madre de concentración 10 mg/mL.

#### 2.3.2. Placebo cargado

El placebo cargado se preparó de acuerdo a la composición del jarabe, exceptuando las vitaminas analizadas, siguiendo el procedimiento propio del laboratorio.

#### 2.3.3. Solución buffer pH 2,0

Para preparar 1 litro de solución buffer 50 mM

de PIC 7, se pesaron 10,112 g de ácido 1-heptanosulfónico y se ajustó a pH 2,0 con ácido orto-fosfórico al 85 %. Filtrar por 0,22 µm y sonicar.

### 2.4. Validación del método analítico

El método descrito en este artículo ha sido evaluado bajo los ensayos de selectividad, linealidad y rango, precisión, exactitud y robustez, expuestos en el libro de validación de métodos analíticos de la AEFI.

#### 2.4.1. Selectividad

La selectividad es la capacidad de un método analítico para medir y/o identificar simultánea o separadamente los analitos de interés, de forma inequívoca en presencia de aquellos componentes cuya presencia resulta previsible, tales como impurezas, productos de degradación y componentes de la matriz [3].

En una valoración, la demostración de selectividad requiere evidencia de que el procedimiento no resulta afectado por la presencia de impurezas o excipientes. Cuando se utilizan procedimientos cromatográficos, deberán presentarse cromatogramas representativos para demostrar

Tabla 4. Preparación de soluciones.

Ensayo	Diluciones			C (mg/mL)	Factor de dilución	
Valoración	Aforo (mL) Solución madre 10 mg/mL 50:50 H <sub>2</sub> O:Metanol	Alícuota (mL)	Aforo (mL) Fase móvil			
Estándar	10	0,058	25*	0,023	4310,340	
	10	0,082		0,039	3048,780	
	10	0,588		0,235	425,170	
	10	0,073		0,029	3424,660	
	10	3,000		1,200	83,330	
Placebo cargado	3 mL solución madre ácido ascórbico			25*	1,200	83,330
	0,058 mL solución madre tiamina				0,023	4310,340
	0,082 mL solución madre riboflavina				0,033	3048,780
	0,588 mL solución madre nicotinamida				0,235	425,170
	0,073 mL solución madre pirodoxina				0,029	3424,660
Placebo			25*	0,140	25	

el grado de selectividad y los picos deberán identificarse adecuadamente.

La determinación de la selectividad se realizó comparando el resultado (área bajo la curva) entre la solución de estándar combinado y placebo cargado. El criterio de aceptación se evaluó con el porcentaje de discrepancia, que debe ser inferior al 4 %, y se calcula con la siguiente fórmula:

$$\%RSD = \frac{AUC \text{ placebo cargado} - AUC \text{ estándar combinado}}{AUC \text{ estándar combinado}} \times 100$$

#### 2.4.2. Linealidad

La linealidad de un procedimiento analítico es su capacidad para obtener resultados de prueba que sean proporcionales a la concentración de analito en muestras dentro de un intervalo dado [3].

La linealidad fue ejecutada por una serie de estándares mixtos de las vitaminas, que abarcan el

rango de trabajo completo; se realizó el análisis a siete niveles de concentración en el rango de 50 % a 250 %. Cada solución fue inyectada tres veces. El análisis de regresión reveló ecuaciones de calibración con los respectivos coeficientes de correlación, la intersección con el eje de ordenadas, la pendiente de la línea de regresión y la suma de los cuadrados residuales (Tabla 5).

#### 2.4.3. Rango

El rango de un procedimiento analítico es la amplitud entre las concentraciones inferior y superior del analito (incluyendo estos niveles) en la cual se puede determinar al analito con un nivel adecuado de precisión, exactitud y linealidad, utilizando el procedimiento según se describe por escrito. El rango del procedimiento se valida verificando que el procedimiento analítico proporciona precisión, exactitud y linealidad aceptables cuando se aplica a muestras que contienen el analito en los extremos del intervalo, al igual que dentro del mismo (Tabla 5).

**Tabla 5.** Resultados del análisis de validación de vitaminas hidrosolubles.

CRITERIO DE ACEPTACIÓN		VITAMINAS					DECISIÓN
		AC. ASCÓRBICO	NICOTINAMIDA	PIRIDOXINA	RIBOFLAVINA	TIAMINA	
<b>SELECTIVIDAD</b>							
Porcentaje de discrepancia	≤ 4,0 % (Áreas)	1,4	3,4	1,6	3,5	1,6	Cumple
Porcentaje de discrepancia	≤ 4,0 % (Tiempos)	0,5	0,6	0,6	0,5	0,2	Cumple
Tiempo de retención promedio	Informativo	1,146	4,219	9,888	2,868	14,652	Cumple
<b>LINEALIDAD</b>							
Coeficiente de correlación	r ≥ 0,998	Estándar	Estándar	Estándar	Estándar	Estándar	Cumple
		0,999	0,999	0,999	0,999	0,999	
Coeficiente de determinación	≥ 0,990	Placebo cargado	Cumple				
		0,999	0,999	0,999	0,999	0,998	
Coeficiente de variación de los factores respuesta	El coeficiente de variación de los factores respuesta debe ser ≤ 2,0 %	Estándar	Estándar	Estándar	Estándar	Estándar	Cumple
		0,4	0,3	0,6	0,4	1,0	
Regresión lineal	La regresión es estadísticamente representativa, la pendiente es distinta de 0	Placebo cargado	Cumple				
		0,4	0,4	0,8	0,7	0,9	
Homogeneidad de varianzas	p (valor) ≥ 0,05 Test de Levene Permite indicar si el factor concentración tiene alguna influencia en la variabilidad de los resultados	Estándar	Estándar	Estándar	Estándar	Estándar	Cumple
		0,6	0,5	0,6	0,6	0,7	
Homocedasticidad	Revisión de residuos	Placebo cargado	Cumple				
		1,0	0,8	0,8	0,9	0,8	
No hay tendencias, la gráfica de residuos muestra una distribución aleatoria de los puntos							
El factor concentración no influye en la variabilidad de los resultados	p(valor) ≥ 0,05	Estándar	Estándar	Estándar	Estándar	Estándar	Cumple
		0,6	0,5	0,6	0,7	0,7	
Comparación placebo cargado vs estándar	p(valor) ≥ 0,05	Placebo cargado	Cumple				
		1,0	0,8	0,8	0,9	0,8	
Comparación placebo cargado vs estándar	p(valor) ≥ 0,05	Estándar	Estándar	Estándar	Estándar	Estándar	Cumple
		0,9	0,9	1,0	1,0	0,9	

Pendiente	Correlación lineal significativa $b \neq 0$	Estándar P (valor) 0,0000  Placebo cargado P (valor) 0,0000	Estándar P(valor) 0,0000  Placebo cargado P (valor) 0,0000	Estándar P (valor) 0,0000  Placebo cargado P (valor) 0,0000	Estándar P (valor) 0,0000  Placebo cargado P (valor) 0,0000	Estándar P (valor) 0,0000  Placebo cargado P (valor) 0,0000	Cumple	
<b>RANGO</b>								
Precisión Repetibilidad	El coeficiente de variación de los factores respuesta debe ser $\leq 2,0\%$	50 %	0,92	1,37	1,59	0,29	0,19	Cumple
		75 %	0,20	0,33	0,61	0,48	0,70	Cumple
		100 %	2,0	0,65	0,35	0,86	1,2	Cumple
		125 %	0,50	0,52	0,21	0,48	0,18	Cumple
		150 %	0,66	0,60	0,10	0,62	0,32	Cumple
		200 %	0,23	0,44	0,80	0,43	0,68	Cumple
		250 %	0,22	0,30	0,42	0,68	0,86	Cumple
Exactitud Porcentaje de recuperación	97 % - 103 %	50 %	97,30	97,23	98,05	97,86	98,15	Cumple
		75 %	97,76	99,83	98,39	99,66	97,15	Cumple
		100 %	97,48	98,21	98,80	100,42	98,29	Cumple
		125 %	97,38	97,80	99,63	100,17	99,63	Cumple
		150 %	97,55	98,19	99,56	101,16	98,06	Cumple
		200 %	99,24	97,35	99,01	100,95	99,20	Cumple
		250 %	99,12	98,45	99,23	99,97	98,31	Cumple
<b>EXACTITUD</b>								
Porcentaje de recuperación	97 % - 103 %	97,3 %	97,9 %	99 %	99,9 %	98,4 %	Cumple	
<b>PRECISIÓN</b>								
Repetibilidad del sistema	Coeficiente de variación $\leq 2,0\%$	0,6	1,7	1,1	1,8	0,8	Cumple	
Repetibilidad del método	Coeficiente de variación menor o igual a 2 %	0,2	0,5	0,9	0,3	0,9	Cumple	
Precisión intermedia	Coeficiente de variación $\leq 4\%$	0,5	0,3	1,3	1,8	3,2	Cumple	
	$p$ (valor) $\geq 0,05$	0,06	0,15	0,80	0,09	0,12	Cumple	

ESTABILIDAD DE LA SOLUCIÓN									
% Diferencia absoluta (AUC) Estándar combinado	RSD 2 %	AMBIENTE	4	0,055	0,055	0,632	0,415	0,765	Cumple
			12	0,172	0,172	3,266	9,116	0,044	No Cumple
			24	1,003	1,003	4,884	9,073	6,915	No Cumple
		REFRIGERACIÓN	4	0,120	0,120	0,195	0,432	0,345	Cumple
			12	3,028	3,028	6,335	3,705	2,582	No Cumple
			24	1,328	1,328	6,253	7,046	9,132	No Cumple
		CONGELACIÓN	4	0,040	0,040	0,047	0,398	0,045	Cumple
			12	1,656	1,656	7,836	5,977	3,407	No Cumple
			24	2,181	2,181	7,899	0,294	11,807	No Cumple
% Diferencia absoluta (AUC) Placebo cargado	RSD 2 %	AMBIENTE	4	0,2054	0,8317	0,4716	0,4351	1,6621	Cumple
			12	1,5553	2,3171	16,6641	0,2949	13,7231	No Cumple
			24	4,4217	5,9414	7,3071	7,6266	9,5200	No Cumple
		REFRIGERACIÓN	4	1,3139	1,4489	0,5853	3,7041	0,3691	Cumple
			12	4,5968	0,0939	5,6023	1,1274	2,3201	No Cumple
			24	1,2240	1,0838	9,5419	4,9963	14,6838	No Cumple
		CONGELACIÓN	4	0,0587	0,1001	0,2485	0,2499	0,2767	Cumple
			12	0,6886	0,2810	14,5087	1,2792	14,0834	No Cumple
			24	2,1945	2,8505	13,7976	1,0482	16,3286	No Cumple
IDONEIDAD DEL SISTEMA									
PRECISIÓN DEL SST	RSD ≤ 2,0 %	0,41 %	0,56 %	1,93 %	0,30 %	0,76 %	Cumple		
NÚMERO DE PLATOS TEÓRICOS	N>1000	1451	3972	10712	1594	61264	Cumple		
RESOLUCIÓN	> 2,0	-----	8,697	7,776	1,074	2,110	Cumple		
ASIMETRÍA	< 2,0	3,51	2,00	1,27	1,45	2,9	Cumple		
INCERTIDUMBRE DE LA MEDICIÓN									
INCERTIDUMBRE COMBINADA	< 2,0 %	0,032 %	0,057 %	0,048 %	0,066 %	0,044 %	Cumple		
INCERTIDUMBRE EXPANDIDA	< 2,0 %	0,065 %	0,011 %	0,097 %	0,13 %	0,088 %	Cumple		

2.4.4. Precisión (Intermedia)

La precisión de un procedimiento analítico es el grado de concordancia entre los resultados de las pruebas individuales cuando se aplica el procedimiento repetidamente a múltiples muestras homogéneas [3].

La precisión intermedia (también conocida como tolerancia o fortaleza) expresa la variación dentro de un laboratorio, por ejemplo, en diferentes días, con diferentes analistas o con equipos diferentes dentro del mismo laboratorio [3].

La determinación se realiza usando un mínimo

de seis determinaciones al 100 % de la concentración de prueba, con un coeficiente de variación de las respuestas (área bajo la curva) máximo del 4 %.

$$\%RSD = \frac{\text{Desviación estándar relativa}}{\text{Promedio}} \times 100$$

2.4.5. Precisión (Repetibilidad)

La repetibilidad se refiere a la utilización del procedimiento analítico en un laboratorio durante un período corto por el mismo analista con el mismo equipo [3].

La determinación se realizó usando un mínimo de seis determinaciones al 100 % de la concentración de prueba, con un coeficiente de variación de las respuestas (área bajo la curva) máximo del 2 %.

$$\%RSD = \frac{\text{Desviación estándar relativa}}{\text{Promedio}} \times 100$$

#### 2.4.6. Exactitud

La exactitud de un procedimiento analítico es la proximidad entre los resultados de la prueba obtenidos mediante ese procedimiento y el valor verdadero. La exactitud de un procedimiento analítico debe establecerse en todo su intervalo. Se determina con la recuperación del analito (porcentaje de recuperación) en todo el intervalo de la valoración, o evaluando la linealidad de la relación entre las concentraciones estimadas y las reales. El criterio de aceptación establecido es de 97 a 103 % y se calcula a partir de la siguiente fórmula [3]:

$$\%RSD = \frac{AUC \text{ placebo cargado}}{AUC \text{ estándar combinado}} \times \frac{\text{Conc. estándar vitamina}}{\text{Conc. muestra vitamina}} \times 100$$

#### 2.4.7. Robustez

La robustez de un procedimiento analítico es una medida de su capacidad para no ser afectado por variaciones pequeñas, aunque deliberadas, en los parámetros del procedimiento indicados en la documentación, y provee una indicación de su aptitud durante condiciones normales de uso. La robustez puede determinarse durante la etapa de desarrollo del procedimiento analítico [3, 4].

En el diseño experimental de superficie respuesta (Tabla 6), los experimentos se desarrollaron en los niveles bajo y alto de cada factor, en el nivel central la mitad entre el nivel bajo y alto, y (para algunos diseños) en una distancia más pequeña

arriba del nivel bajo y abajo del nivel alto utilizado; el diseño utilizado fue el de Draper-Lin el cual es un diseño en el que una porción central es menor que una resolución V y que consiste en un factorial fraccionado o Plackett-Burman, más unos puntos estrella [9].

#### 2.4.8. Estabilidad

En el ensayo de estabilidad de la solución, se evaluó la desviación estándar relativa de áreas de estándares combinados y placebo cargado al someter las muestras a condiciones de temperatura: ambiente, refrigeración y congelación, en un tiempo de almacenamiento de 4, 12 y 24 horas de almacenamiento.

$$\%RSD = \frac{\text{Desviación estándar relativa}}{\text{Promedio}} \times 100$$

#### 2.4.9. Aptitud del sistema

Las pruebas de aptitud del sistema se basan en el concepto de que el equipo, el sistema electrónico, las operaciones analíticas y las muestras a analizar constituyen un sistema integral que puede evaluarse como tal. Son especialmente importantes en el caso de procedimientos cromatográficos [3].

Las inyecciones repetidas de una preparación estándar u otras soluciones estándares se comparan entre sí para determinar si se cumplen los requisitos de precisión. La determinación se realizó evaluando la desviación estándar relativa (RSD), que no debe ser mayor a 2 %, resolución mayor a 2, asimetría menor a 2 y eficiencia de platos teóricos mayor a 2000 de 6 inyecciones repetidas al 100 % [3].

$$\%RSD = \frac{\text{Desviación estándar relativa}}{\text{Promedio}} \times 100$$

Tabla 6. Espacio de diseño evaluado en robustez.

Factor	Unidades	Bajo	Alto
Flujo	mL/min	0,8	1,2
Temperatura	°C	33	37
Orgánico	%	80	85
pH	-	1,8	2,2

### 2.5. Incertidumbre de la medición

Es una estimación que va paralela al resultado de un ensayo, y se define como el intervalo de valores donde se afirma que se encuentra el valor verdadero [10].

Para el cálculo de incertidumbre, se tiene en cuenta maquinaria, material y mano de obra como principales factores que influyen sobre el cálculo de este parámetro. Se calcula el porcentaje de incertidumbre de la medición al sumar los porcentajes de error individuales de cada factor.

### 2.6. Procesamiento de datos

Se utilizó el paquete estadístico Statgraphics V18.1 (**Anexo A**), y el software Libre office para el procesamiento de los datos.

**Anexo A.** Licencia de uso de Software Statgraphics.

## 3. Resultados y discusión

### 3.1. Desarrollo del método analítico

En el desarrollo del método analítico se evaluaron varios parámetros físico-químicos (pKa, solubilidad, pH) que permitieron desarrollar un método analítico adecuado para ser validado; en conjunto con una revisión bibliográfica adecuada, se establecieron las condiciones de operación (**Tabla 2**).

Al tener una mezcla compleja de vitaminas con características físico-químicas distintas, se evaluó la incidencia de los factores: pH, concentración de orgánico, temperatura de la columna y flujo sobre la separación de las mismas. El pH ácido de la fase móvil repercute en el estado de ionización de las vitaminas, el pKa de cada



vitamina va a determinar si es un ácido o una base, las especies básicas o ligeramente básicas se van a encontrar en su forma ionizada reaccionando con el reactivo PIC, en consecuencia, aumentando su retención en la fase estacionaria. En las primeras etapas del desarrollo analítico se fueron probando distintos valores de pH para determinar el valor óptimo al cual se logra una separación adecuada; los tiempos de ejecución del análisis superaban los 60 min por lo que se aplicó un gradiente de elución que redujo significativamente los tiempos de ejecución. La secuencia de estos eventos cromatográficos se encuentra resumida en el **Anexo B**. Finalmente se aumentó el área de respuesta individualizando la longitud de onda de cada vitamina desde el primer ensayo preliminar hasta obtener el método final optimizado [5, 6].

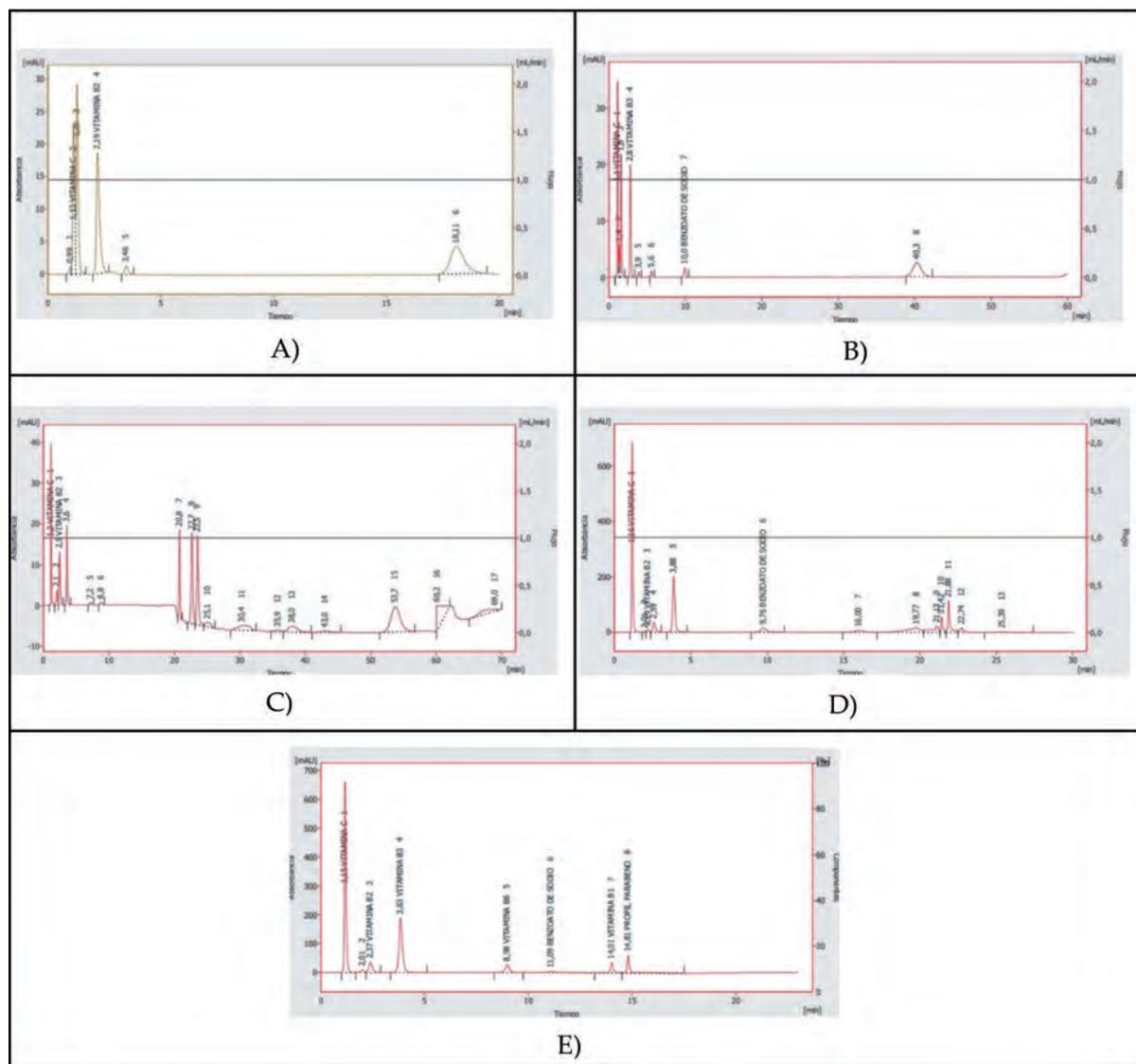
### 3.2. Validación del método analítico

#### 3.2.1. Selectividad

En la **Tabla 5** se muestra el porcentaje de discrepancia de cada vitamina hidrosoluble. El objetivo del ensayo fue poder determinar si el método posee la capacidad de medir y valorar al mismo tiempo o a distinto tiempo los analitos de interés [11]. Para las vitaminas de interés, se determinaron porcentajes de discrepancia de áreas y tiempos de retención, siendo para tiamina 1,6 y 0,2 %, riboflavina 3,5 y 0,5 %, nicotinamida 3,4 y 0,6 %, piridoxina 1,6 y 0,6 % y ácido ascórbico 1,4 y 0,5 %.

Estos resultados indican que no existe una mayor interferencia entre los elementos del placebo y las vitaminas y se encuentran dentro de los

**Anexo B.** Pruebas preliminares: A) tiempo de ensayo 20 min. B) tiempo de ensayo 60 min. C) tiempo de ensayo 70 min. D) tiempo de ensayo 30 min. E) tiempo de ensayo 24 min.

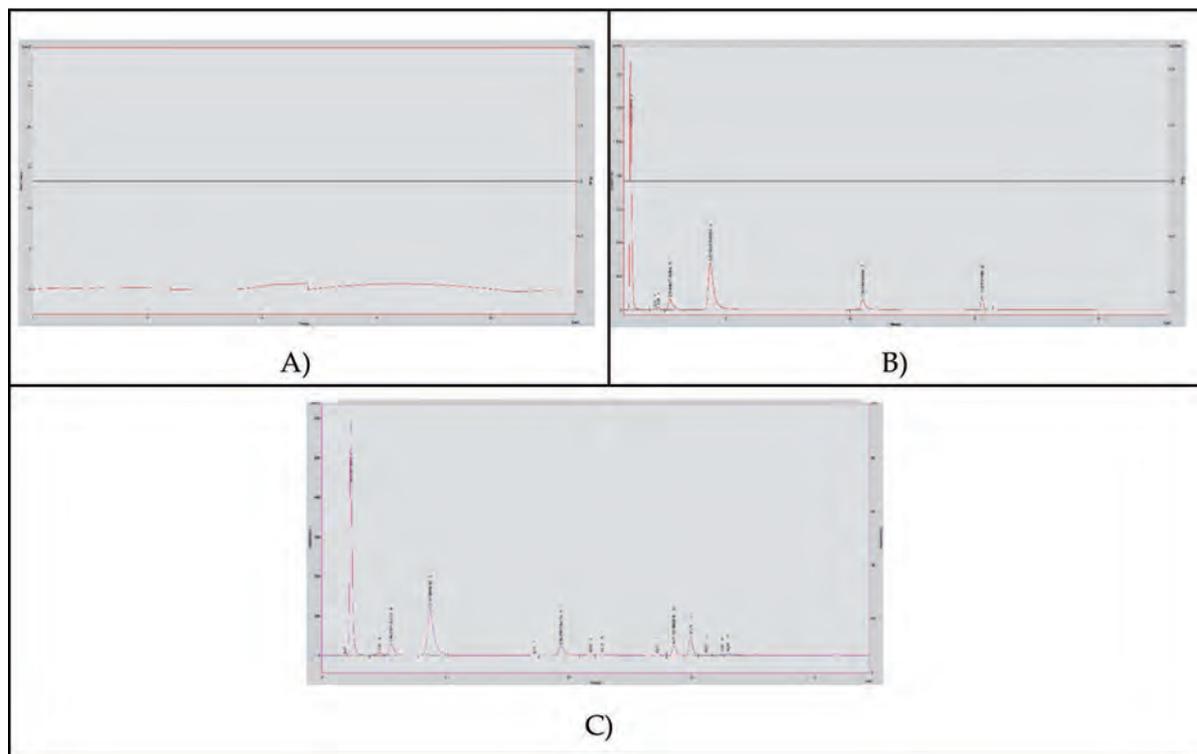


rangos establecidos; sin embargo, el porcentaje de discrepancia de las áreas de riboflavina y nicotinamida es mayor a las demás; esto se debe a la degradación por condiciones ambientales a las cuales se encuentran expuestas las muestras y estándares; el aumento casi similar de las dos vitaminas se debe a que ambas eluyen en tiempos muy cercanos. En los cromatogramas expuestos en el **Anexo C** se observa el blanco de la fase móvil y el placebo que no interfiere con la elución de los principios activos y no genera sobreposición entre los picos.

### 3.2.2. Linealidad

El ensayo de linealidad en la validación demostró que el método HPLC proporciona una respuesta lineal de acuerdo a las concentraciones a las cuales se evaluó cada vitamina. Se ha analizado la respuesta de soluciones estándares combinados (linealidad del sistema) y soluciones placebo cargado (linealidad del método) a concentraciones de 50 %, 75 %, 100 %, 125 %, 150 %, 200 % y 250 %. Los resultados se presentan en la **Tabla 5**.

**Anexo C.** Selectividad. A) Blanco de fase móvil; B) Estándar combinado; C) Placebo cargado.



Los cromatogramas expuestos en los **Anexos D** y **E** muestran un crecimiento proporcional a la concentración de cada vitamina; la riboflavina presenta coelución con su componente 5-fosfato al aumentar la concentración, como se observa en los cromatogramas de 200 % y 250 % debido a la poca resolución que tienen entre sí.

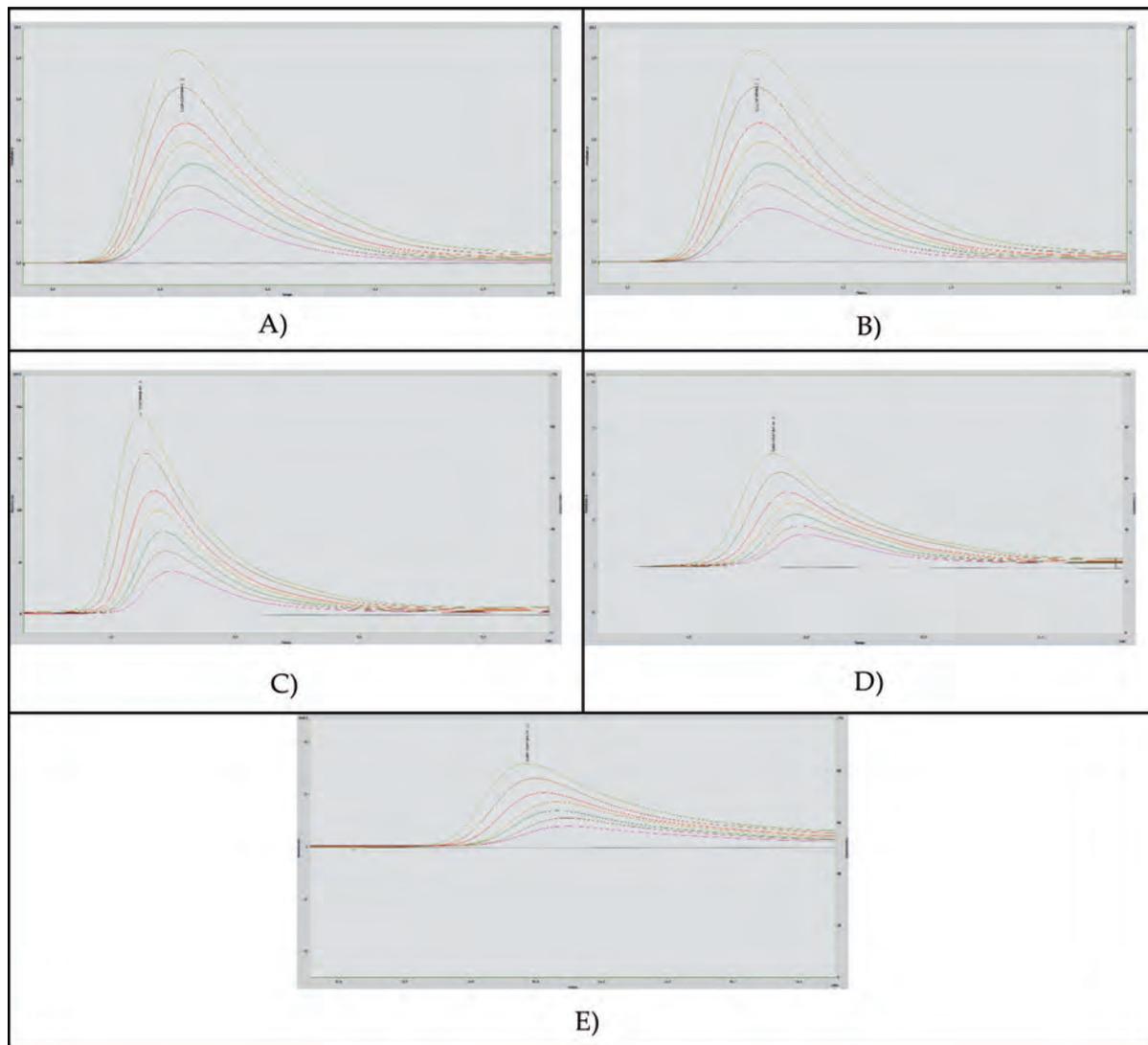
El coeficiente de correlación entre las muestras analizadas oscila entre  $r=0,999$  a  $r=0,999$  para el estándar combinado y entre  $r=0,998$  a  $r=0,999$  para el placebo cargado; el ensayo de coeficiente de determinación en las muestras analizadas oscila entre  $r=0,998$  a  $r=0,999$  para el estándar combinado y entre  $r=0,997$  a  $r=0,999$  para el placebo cargado, las cuales cumplen con el criterio de  $r^2 \geq 0,990$ ; el coeficiente de variación del factor respuesta tiene un

criterio de aceptación menor o igual al 5 %, considerándose como falta de linealidad los valores que excedan este rango. Todas las respuestas obtenidas se encontraron dentro del rango menor a 5 %.

El siguiente criterio evaluado es la pendiente (b), la cual se encuentra relacionada con la sensibilidad del método, de forma que a mayor pendiente mayor sensibilidad (respuesta del método frente a los cambios de la concentración del analito). Este valor proviene de la regresión lineal y debe ser significativamente diferente de cero.

Para determinar la homogeneidad de varianzas, se aplicó el test de Levene, que permite indicar si el factor concentración tiene alguna influencia en la variabilidad de los resultados;

**Anexo D.** Linealidad del método. Rango de 50 a 250 %: A) ácido ascórbico, tiempo de retención 1,14 min. B) riboflavina, tiempo de retención 2,78 min. C) nicotinamida, tiempo de retención 4,30 min. D) piridoxina, tiempo de retención 10,18 min. E) tiamina, tiempo de retención 15,25 min.



se aplicó tanto a estándar combinado como a placebo cargado y se considera aceptado cuando  $p$  (valor) es mayor a 0,05. La varianza residual (homocedasticidad) aporta información sobre la validez del modelo. En este parámetro se evaluó la distribución aleatoria de los puntos representados en el gráfico de residuos, los cuales no reflejan ninguna tendencia. Esta distribución aleatoria se refleja en los gráficos de residuos para cada vitamina de la solución estándar combinado y placebo cargado en los **Anexos F y G**, respectivamente.

Finalmente, se compararon las medias entre el placebo cargado y el estándar combinado con una prueba de  $t$ -student para determinar si exis-

ten diferencias significativas entre ambas muestras; se considera aprobado cuando el  $p$  (valor) es mayor a 0,05 al 95 % de confianza; para todas las vitaminas el  $p$ (valor) es mayor a 0,05.

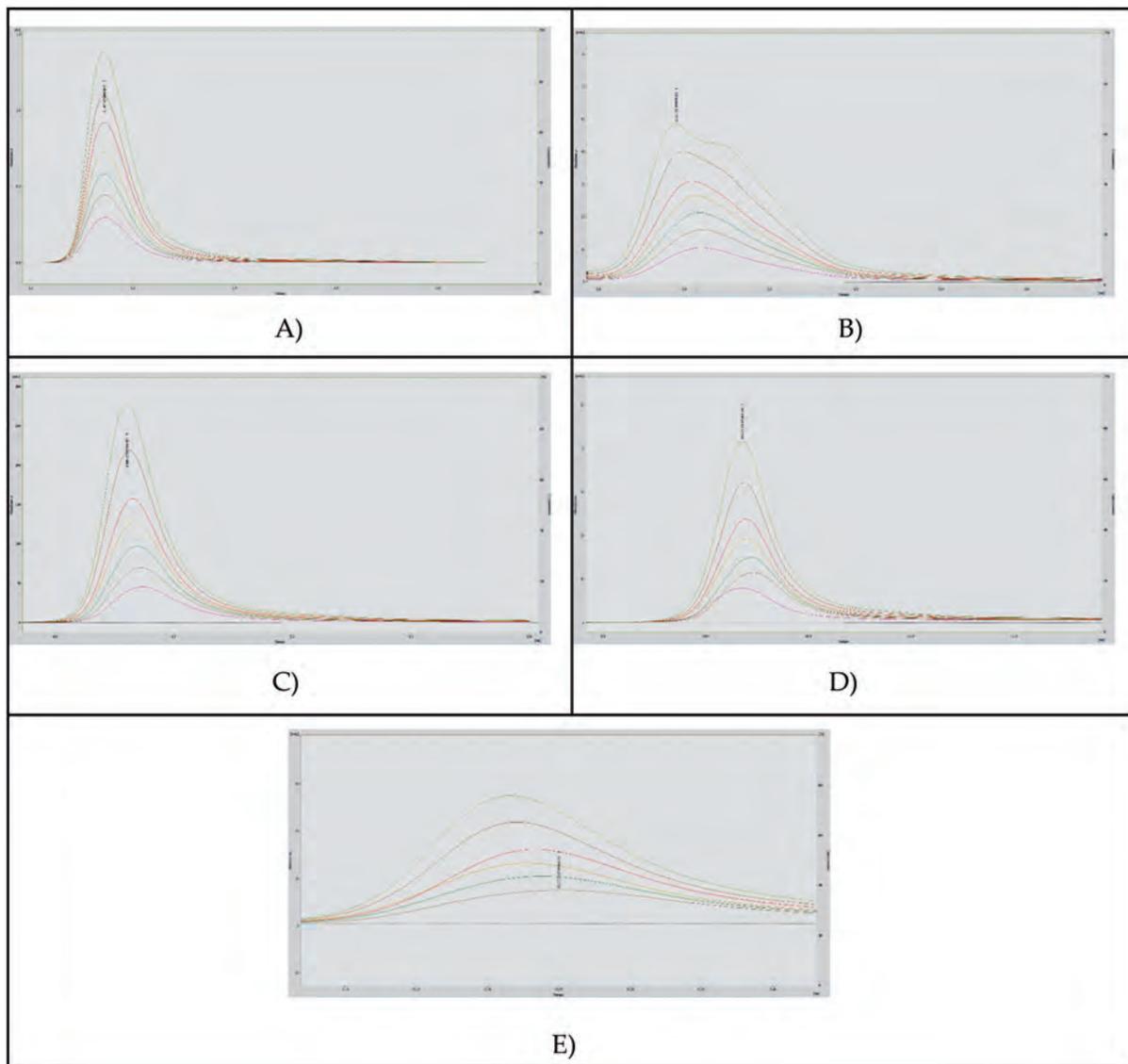
### 3.2.3. Rango

Se evaluó la exactitud y precisión en función del coeficiente de variación y el porcentaje de recuperación, respectivamente, en el rango de 50 % a 250 % de cada vitamina, encontrándose dentro de los valores establecidos, como se detalla en la **Tabla 5**.

### 3.2.4. Exactitud

En el ensayo de exactitud, se determinó el porcentaje de recuperación del estándar en el placebo

**Anexo E.** Linealidad del sistema. Rango de 50 a 250 %: A) ácido ascórbico, tiempo de retención 1,12 min. B) riboflavina, tiempo de retención 2,66 min. C) nicotinamida, tiempo de retención 4,12 min. D) piridoxina, tiempo de retención 9,86 min. E) tiamina, tiempo de retención 15,04 min.



cargado según a especificación de 97 % - 103 % de cada una de las vitaminas analizadas. Como se detalla en la **Tabla 5**, el porcentaje de recuperación de todas las vitaminas hidrosolubles se encuentra dentro del rango de aceptación.

### 3.2.5. Precisión

En el ensayo de precisión, se evaluó repetibilidad y precisión intermedia del sistema y del método en etapas distintas. Los resultados obtenidos en este ensayo se encuentran plasmados en la **Tabla 5**.

El coeficiente de variación de riboflavina, en el análisis de repetibilidad del sistema fue 1,8, valor que, aunque no se encuentra fuera del rango establecido para este ensayo, se debe a la natura-

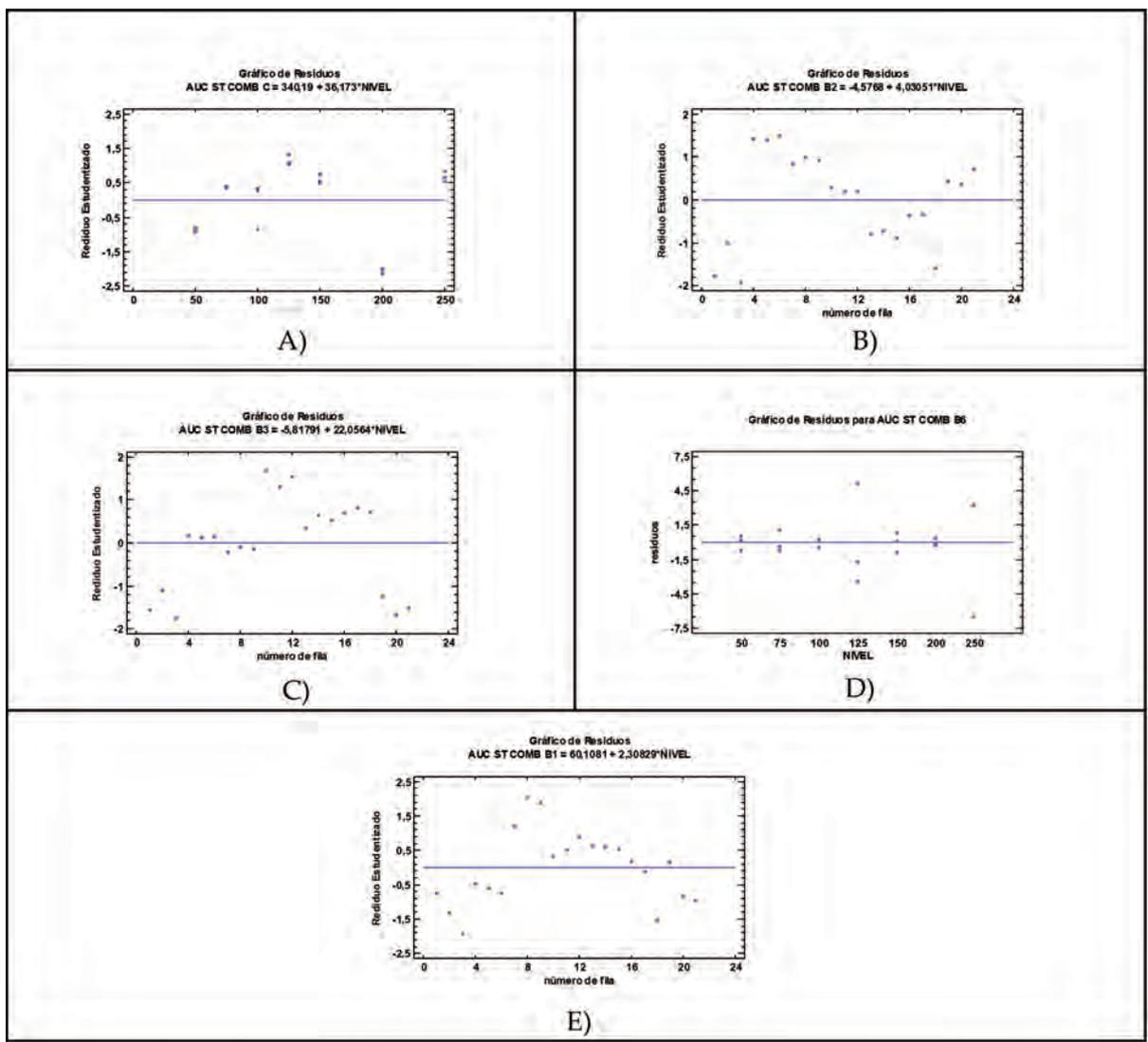
leza inestable de la vitamina frente a condiciones ambientales, observándose variación en el área bajo la curva de las muestras inyectadas.

Para el ensayo de repetibilidad del método, el coeficiente de variación más elevado es el de la piridoxina, con un 0,9 %, que se encuentra dentro del rango establecido.

La precisión intermedia evalúa la variación del método al realizar inyecciones consecutivas sobre la misma muestra en condiciones operativas diferentes, para lo cual se evaluó la variación entre analistas y días distintos.

Estadísticamente se evaluó la diferencia significativa de medias entre el analista A y el analista B para un 95 % de confianza y se determinó que

Anexo F. Gráficos de dispersión de estándar combinado: A) ácido ascórbico B) riboflavina C) nicotinamida D) piridoxina E) tiamina.



no existe diferencia estadísticamente significativa entre ambos analistas.

### 3.2.6. Estabilidad

El ensayo de estabilidad de la solución se realizó a 4, 12 y 24 horas. En la **Tabla 5** se detalla el porcentaje de degradación de principios activos evaluados frente a factores como temperatura ambiente, refrigeración y congelación en comparación con las condiciones normales de tiempo y temperatura del método analítico.

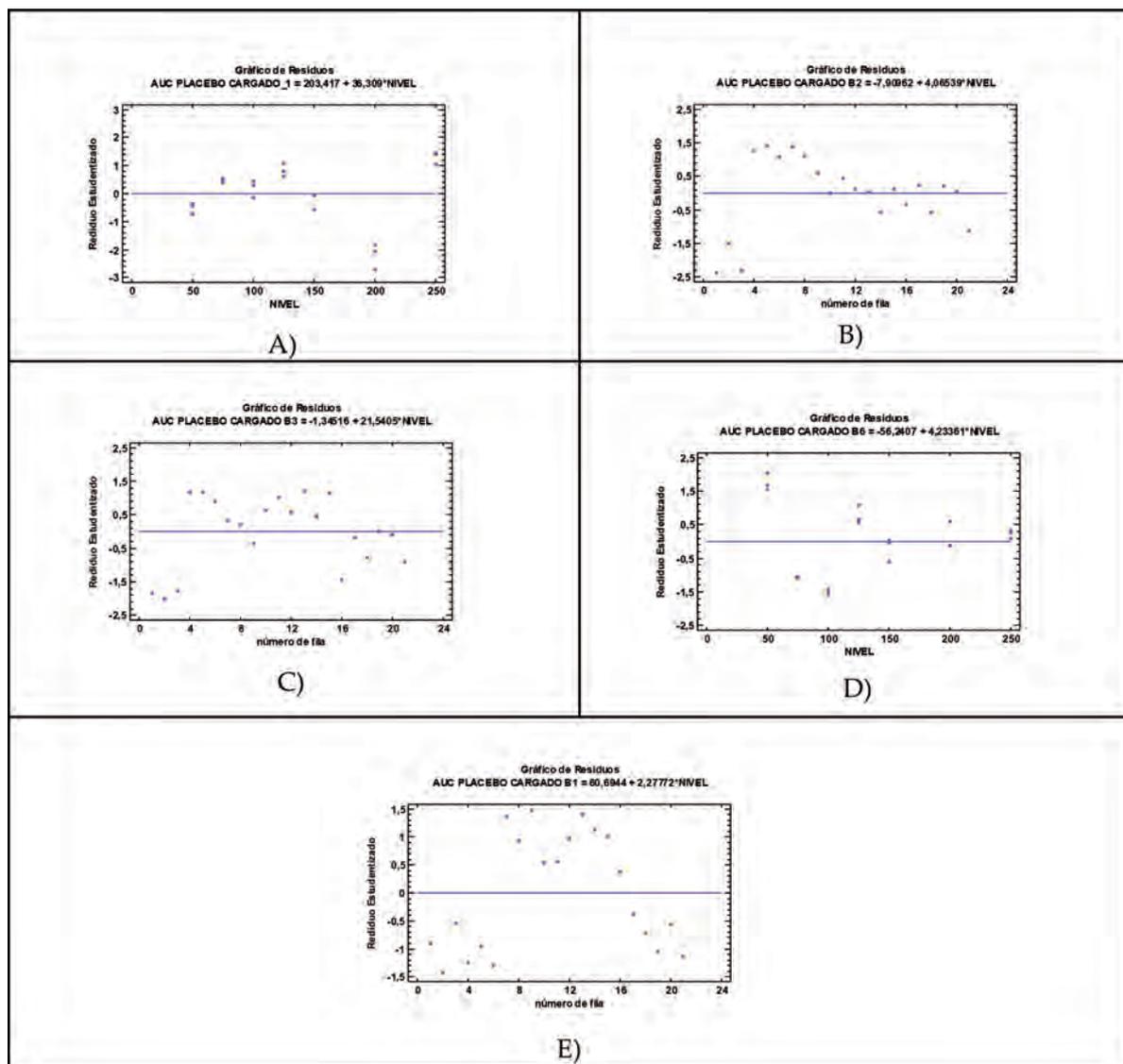
Se ha demostrado que las muestras a temperatura ambiente (20 a 25 °C), refrigeración (2 a 8 °C), y congelación ( $\leq 2$  °C) presentan un porcentaje de degradación inferior a 2 % hasta por 4 horas en dichas condiciones, tanto para el estándar combinado como para el placebo cargado. Así

mismo, se puede inferir que pasadas las 4 horas en las 3 condiciones evaluadas, las muestras tienden a degradarse mucho más, a excepción de la riboflavina, que presenta un porcentaje de variación mayor al 2 % debido a la inestabilidad que ésta presenta a la luz; por ello, no es recomendable almacenarlas por un tiempo mayor a lo indicado [12].

### 3.2.7. Robustez

Se evaluó el flujo, la temperatura de la columna, el porcentaje de orgánico y el pH para determinar si ha existido diferencia significativa en los factores tiempo de retención, número de platos teóricos y resolución de los picos de las vitaminas analizadas. La variable flujo afectó al tiempo de retención de la tiamina y la piridoxina

Anexo G. Gráficos de dispersión de placebo cargado: A) ácido ascórbico B) riboflavina C) nicotinamida D) piridoxina E) tiamina.



na, la variable temperatura de la columna afectó significativamente al número de platos teóricos de la riboflavina y la nicotinamida, el porcentaje de orgánico afectó al tiempo de retención de la tiamina, mientras que la variación del pH afectó significativamente a los factores tiempo de retención para la riboflavina y piridoxina, resolución para la riboflavina y nicotinamida y el número de platos teóricos a la tiamina y piridoxina, todo dentro del espacio de diseño (Tabla 7).

### 3.2.8. Idoneidad del sistema

Se ha demostrado que el sistema cromatográfico es adecuado para cumplir la determinación para la que se ha establecido. El ácido ascórbico y la riboflavina no cumplen con el criterio establecido para número de platos teóricos debido a que

eluyen a menor tiempo de retención que las otras vitaminas, siendo este directamente proporcional al número de platos teóricos; la resolución de la riboflavina es menor al 2,0 % ya que se utilizó un estándar de riboflavina-5-fosfato cuya sal eluye a un tiempo de retención cercano al pico principal, por lo que pierde resolución; la asimetría del ácido ascórbico se encuentra debajo del criterio establecido del 2 % debido a la anchura del pico principal, mientras que la asimetría de la tiamina se ve afectada por el gradiente utilizado antes de la elución de la misma.

### 3.2.9. Incertidumbre de la medición

En el análisis de la incertidumbre se han evaluado las fuentes de error del análisis en relación a las 6M de Ishikawa. Para ello, se realizó

**Tabla 7.** Evaluación de factores flujo, temperatura, porcentaje de orgánico y pH para las variables: Número de platos teóricos (N), Tiempo de retención (TR) y Resolución (R).

Vitaminas	Criterio de aceptación	Flujo			Temperatura			% Orgánico			pH		
		TR	RS	N	TR	R	N	TR	R	N	TR	R	N
Vitamina C	p (valor) $\geq$ 0,05	0,17	NA	0,90	0,99	NA	0,85	0,97	NA	0,98	0,97	NA	0,18
Tiamina		0,00	0,64	0,14	0,25	0,3565	0,28	0,02	0,46	0,99	0,80	0,97	0,04
Riboflavina		0,68	0,98	0,99	0,55	0,7496	0,03	0,67	0,06	0,96	0,02	0,02	0,97
Nicotinamida		0,88	0,55	0,83	0,46	0,1473	0,02	0,86	0,44	0,38	0,66	0,00	0,13
Piridoxina		0,04	0,88	0,35	0,07	0,8877	0,50	0,99	0,77	0,57	0,00	0,85	0,01

la suma de las incertidumbres individuales de los factores evaluados para obtener las incertidumbres combinada y expandida en porcentaje de las muestras analizadas, que permite evaluar de mejor manera la influencia de dichos factores en el análisis (Tabla 5).

#### 4. Conclusiones

Se desarrolló y optimizó un método analítico por HPLC de fase reversa para separar, identificar y determinar vitaminas hidrosolubles (tiamina, riboflavina, nicotinamida, piridoxina y ácido ascórbico) en un jarabe. Al variar los parámetros físico-químicos como pH del buffer, % de orgánico, flujo y temperatura en el desarrollo y optimización del método, se logró reducir el tiempo de ejecución del ensayo en un 50 % y se observó una mejora significativa en las variables cromatográficas, como tiempo de retención, resolución y eficiencia de platos teóricos. Además, no existió interacción de los principios activos con los conservantes propilparabeno y benzoato de sodio utilizados en la formulación. El método validado de acuerdo a AEFI demostró ser selectivo con un porcentaje de discrepancia menor al 4 % sin que exista interacción entre los picos principales, lineal con un  $r > 0,998$ , preciso  $RSD < 1,8$ , exacto con una recuperación del 97,3 % para ácido as-

córbico, 98,4 % para tiamina, 99,9 % para riboflavina, 97,9 % para nicotinamida y 99,0 % para piridoxina dentro del rango evaluado de 50-250 %, cumpliendo con criterios de idoneidad del sistema y con una incertidumbre menor al 2 %. Además, demostró ser robusto dentro del espacio de diseño evaluado mediante el diseño experimental de superficie respuesta de Draper-Lin. Las muestras y estándares son estables dentro del tiempo de 4 horas a condiciones de ambiente, con un valor de RSD menor al 2 %. De acuerdo con estos resultados, se demostró que el método analítico desarrollado, optimizado y validado es apropiado para la separación, identificación y cuantificación de vitaminas hidrosolubles en una forma farmacéutica líquida y puede ser aplicado para el control de rutina en el laboratorio.

#### Agradecimientos

A Laboratorio Neofármaco del Ecuador, por abrirnos sus puertas y darnos la oportunidad de desarrollar este trabajo de investigación, por brindarnos todas las herramientas necesarias para lograr este objetivo. Al Real e Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Sevilla por la oportunidad de publicar nuestra investigación en su prestigiosa revista RESCIFAR. A Carlitos Pazmiño por toda su ayuda incondicional en la búsqueda del conocimiento, y la inspiración para descubrir la ciencia cada día.

#### Referencias bibliográficas

1. ARCSA. Normativa Sanitaria para el control de suplementos alimenticios. 2017;1–20.
2. FDA. Suplementos dietéticos. Nurs (Ed española). 2010;28(5):15.

3. AEFI. Validación de Métodos Analíticos. 1ª edición. Barcelona; 2001.
4. The United States Pharmacopeial Convention. USP 42/NF 37. 42nd ed. 2019.
5. Snyder LR, Kirkland JJ, Dolan JW. Introduction to Modern Liquid Chromatography (3ª ed.). New Jersey: John Wiley & Sons; 2010.
6. Fanali S, Haddad PR, Poole CF, Riekkola ML. Liquid chromatography: applications. Netherlands: Elsevier Inc.; 2017.
7. Fanali S, Haddad PR, Poole C, Lloyd DK. Liquid chromatography: fundamentals and instrumentation (2ª ed.). Netherlands: Elsevier Inc.; 2017.
8. Legaz ME, Sacristán M, Díaz EM, Alarcón B, Vicente C. Curso de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC): Prácticas de laboratorio y cuestiones teórico-prácticas. Parte I. Introducción y práctica de laboratorio : cálculo de la eficiencia y representación gráfica de la ecuación de van Deemter. Reduca. Serie Técnicas y Métodos. 2011;4(3):1-32.
9. STATGRAPHICS. Diseño de Experimentos – Diseño de Superficie de Respuesta [Internet]. 2006 [cited 2021 Jul 13]. Available from: <https://www.statgraphics.net/wp-content/uploads/2011/12/tutoriales/DDE - Diseno de Superficies de Respuesta.pdf>
10. Moroto A. Incertidumbre en métodos analíticos de rutina [Internet]. Tarragona; 2002 [cited 2021 Jul 13]. Available from: [https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/8987/tesis\\_Alicia\\_Maroto.PDF?sequence=1&isAllowed=y](https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/8987/tesis_Alicia_Maroto.PDF?sequence=1&isAllowed=y)
11. Aguilar B, Hernández R. Protocolo de validación de métodos analíticos para la cuantificación de fármacos. Rev Cuba Farm. 1996;30(1). Disponible en [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75151996000100009&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75151996000100009&lng=es&nrm=iso)
12. Such A, Sánchez C, Gomis P, Herreros de Tejada A. Estabilidad de vitaminas en nutrición parenteral. Nutr. Hosp. [Internet]. [citado 2021 Jul 12]. 2009;24(1):1-9. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112009000100001&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112009000100001&lng=es).

Este trabajo debe ser citado como:

Dávila C, Santillán R, Pazmiño C. Desarrollo y validación de un método analítico por HPLC para la determinación de vitaminas hidrosolubles (tiamina, riboflavina, nicotinamida, piridoxina y ácido ascórbico) en un jarabe, en la empresa Neofármaco Cia. Ltda. Rev Esp Cien Farm. 2021;2(1):79-97.



