

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 | |
| Servicios farmacéuticos en la era digital: el rol de las tecnologías de la información y comunicación (TICs) <i>Pharmaceutical services in the digital age: the role of information and communication technologies (ICTs)</i> | |
| Ojeda Casares M, Pérez Fernández M, Rabasco Álvarez AM | 1-13 |
| Neuroinflamación en la enfermedad de Parkinson <i>Neuroinflammation in Parkinson's Disease</i> | |
| Del Campo-Montoya R, Puerta E, Luquin MR, Garbayo E, Blanco Prieto MJ | 14-24 |
| Alteraciones fisiológicas en los trastornos de la conducta alimentaria <i>Physiological alterations in eating disorders</i> | |
| Benítez-Vidal L, Cano-Rodríguez M | 25-36 |
| Avenzoar de Sevilla, un precursor del uso racional del medicamento en el siglo XII <i>Avenzoar of Seville, a precursor of the rational use of medicine in the twelfth century</i> | |
| Herrera-Carranza M | 37-51 |
| Eloísa Alpañés Domínguez y Rosario Valdés Menéndez, farmacéuticas que empezaron a ejercer en Sevilla en los años 40 del siglo XX <i>Eloísa Alpañés Domínguez and Rosario Valdés Menéndez, female pharmacists who began to practice in Seville in the 40's of the twentieth century</i> | |
| Núñez-Valdés J, Justo-Villalobos I, Núñez-Valdés MR | 52-60 |
| Microorganismos en el líquido amniótico: ¿Realidad o contaminación? <i>Microorganisms in amniotic fluid: Reality or contamination?</i> | |
| González-Rovira M, Nájara AM, Moreno ML | 61-71 |
| Generalidades de los medicamentos comercializados en España que contienen ibuprofeno: Aspectos prácticos para su elección <i>Generalities of the drugs marketed in Spain that contain ibuprofen: Practical aspects for their choice</i> | |
| Mejías C, Ginés-Dorado JM | 72-81 |
| Revisión de las cápsulas de gelatina duras y HPMC relativa a las aplicaciones industriales farmacéuticas <i>Review of hard gelatin and HPMC capsules concerning the pharmaceutical industrial applications</i> | |
| Arranz-Paraíso D, Retana-Redondo J | 82-89 |

| | |
|---|---------|
| Evolución de la farmacia comunitaria asistencial en España. De la Atención Farmacéutica a los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales <i>Evolution of the spanish community pharmacy. From the Pharmaceutical Care to the Professional Pharmaceutical Assistance Services</i> | |
| Martín-Calero MJ, de la Malta-Martín MJ, Ferrer I..... | 90-106 |
| El papel del agente de salud pública durante la pandemia por SARS COV-2 <i>The role of the public health agent during the SARS COV-2 pandemic</i> | |
| Nieto M, Fonseca A, Aguado MD..... | 107-114 |

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 semestral (junio y diciembre), 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/, 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 las citas que hayan sido utilizadas en la elaboración del manuscrito y que quede constancia de ellas en el texto. Deberán ser ordenadas según su aparición en el texto y ser incluidas dentro del mismo entre corchetes y con números arábigos.

Las referencias seguirán estrictamente las normas de Vancouver. Cada trabajo citado deberá tener un número único asignado por estricto orden de citación. Aunque una obra sea citada en más de una ocasión, mantendrá el mismo número en todas las referencias.

[Más información sobre la incorporación de las referencias bibliográficas.](#)

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.

COMITÉ EDITORIAL

Presidente: Manuel Pérez Fernández
Vicepresidente: Juan Pedro Vaquero Prada
Secretario: María Isabel Andrés Martín
Tesorero: Juan Luis Barea Ledesma
Vocal: María Álvarez de Sotomayor Paz
Vocal: Pedro Bueno López
Vocal: Manuel Sánchez Polo
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
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
Antonio Hoys García
Alejandra León Botubol
Pilar León Lozano
María de Lourdes Moreno Amador
Esteban Moreno Toral
María Nieto Jiménez
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

Edita: Real e Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Sevilla

Maquetación y producción: Euromedia Comunicación

Rev Esp Cien Farm. 2022;3(1).

Impresión: Imprenta Galán

Depósito Legal: SE-1252-2020

ISSN: 2660-6356



Este artículo, elaborado bajo petición, fue enviado para su publicación en la obra “La farmacia comunitaria como empresa de servicios. Una mirada global para crear valor y rentabilidad” (Editores/Compiladores: Santiago Palma, Juan Pablo Real. En prensa, 2022. Editorial Universidad Nacional de Córdoba) el pasado 17 de septiembre de 2021. Constituye la obra póstuma del Dr. Manuel Ojeda Casares, Vicepresidente del Comité Editorial de la Revista Española de Ciencias Farmacéuticas (RESCIFAR) hasta su fallecimiento, acaecido el 14 de octubre de 2021. Será publicado en este número de la revista con la autorización de la editorial de la universidad argentina.

Manuel Ojeda, que fue Vicepresidente del Real e Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Sevilla, puso en marcha la receta electrónica en España, estableciendo los criterios necesarios para su correcto funcionamiento y realizando los pilotajes necesarios. Asimismo, el primer farmacéutico que dispensó una receta electrónica en Europa y, posiblemente, en todo el mundo.

Servicios farmacéuticos en la era digital: el rol de las tecnologías de la información y comunicación (TICs)

Pharmaceutical services in the digital age: the role of information and communication technologies (ICTs)

Manuel Ojeda Casares^{1,2}, Manuel Pérez Fernández^{1,3}, Antonio María Rabasco Álvarez^{1,2}

¹ Colegio Oficial de Farmacéuticos de Sevilla

² Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Sevilla

³ Farmacia Comunitaria

1. Importancia de las TICs en el campo de la salud

El desarrollo de habilidades en el uso de las tecnologías de la información y la comunicación es uno de los mayores retos a los que se enfrentan los profesionales sanitarios en la actualidad.

Este desafío tecnológico implica nuevos sistemas de trabajo más eficientes que se aplican en diversos campos: técnicas de diagnóstico modernas, simuladores, software educativo, mejora de la calidad de atención al paciente, registro médico electrónico (historia clínica electrónica), eLearning, etc.

El uso de Internet, interactivo, y su amplia diseminación a nivel globalizado ha facilitado muchísimo la expansión de estas nuevas tecnologías.

Muchas instituciones, tanto públicas como privadas, (universidades, corporaciones profesionales, centros de investigación, empresas, etc.) abogan por incorporar estas nuevas tecnologías en sus planes de trabajo con el fin de facilitar las tareas cotidianas en las que se encuentran inmersas [1-4].

A título de ejemplo, en las siguientes referencias se citan algunas posibilidades de utilización de ciertos sistemas que se aplican en diferentes situaciones: promoción de la actividad física en mayores [5], seguimiento en pacientes con COVID-19 [6], aplicaciones para promover la participación de los pacientes en su proceso de sanación [7], etc.

En todos estos casos, la utilización de las TICs ha sido factor fundamental para el buen desarrollo del proyecto.

2. Estrategia digital en el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Sevilla

En este apartado se detalla la estrategia digital que viene siguiendo el Colegio de Farmacéuticos de Sevilla [<http://www.farmaceticosdesevilla.es/>], así como una breve descripción de los proyectos que la sustentan y la aportación de estos a dicha estrategia.

2.1. Red Corporativa Farmacéutica:

Se definió y se desarrolló cuando se implantó Receta XXI (receta electrónica en Andalucía, España). Gracias a ella, las farmacias andaluzas y más concretamente las de la provincia de Sevilla se conectan con la Red Corporativa de la Junta de Andalucía, de intranet a intranet, donde se encuentran alojados los servidores o repositorios de Receta XXI donde a su vez, se depositan las prescripciones electrónicas realizadas por los facultativos del Servicio Andaluz de Salud (SAS) [<https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/>].

Esta Red Corporativa permite, además, la comunicación de todas las farmacias de Sevilla con el Módulo de Facturación (MF) del Colegio de Farmacéuticos de Sevilla.

De igual forma, se establece una comunicación bidireccional entre el Colegio y las farmacias y los colegiados a través de los proyectos que se relacionan en este capítulo.

2.2. Módulo de facturación de Receta XXI:

La puesta en marcha de la receta electrónica de Andalucía [8] hizo necesario el desarrollo de un programa que gestionara todas y cada una de las dispensaciones realizadas por las farmacias de Sevilla a través de Receta XXI y su posterior facturación al SAS, y el cobro de dicha factura. Para ello este módulo de facturación gestiona una serie de procesos como son:

- Fichero de facturación diaria de cada farmacia: Cuando la farmacia finaliza la dispensación electrónica envía el fichero .dis al módulo de facturación, el cual, al final del día genera el fichero de facturación diario de la farmacia.
- Cotejo de dispensaciones diarias: A las 23:59 h de cada día el módulo de facturación genera el fichero de dispensaciones electrónicas del día de la farmacia y a las 0:00 h se genera

un nuevo fichero de dispensaciones, en este caso, del día siguiente. Pues bien, el módulo de facturación tiene una funcionalidad, coordinado con los programas de gestión de las farmacias, mediante la cual se puede cotejar que las dispensaciones electrónicas depositadas en el programa de gestión de la farmacia coinciden con las que constan en el MF para su facturación al SAS.

- Preparación de la factura al SAS: Al final de mes, el MF genera la factura de cada farmacia. Del sumatorio de ellas se elabora la factura mensual del Colegio al SAS, para su cobro y resolución de incidencias, en el caso de que existan.
- Finalmente, el SAS abona el importe de la factura presentada por el Colegio y éste procede al abono de los importes de las facturas de cada una de las farmacias pertenecientes al Colegio.

2.3. Control de desabastecimientos (Cuarto Almacén):

La aparición de un fenómeno inusitado en España, que fueron los desabastecimientos, en primera instancia motivados por las exportaciones paralelas, y últimamente por la gestión del sistema de subastas de medicamentos impuesto por el SAS nos llevó a idear un sistema por el cual tuviéramos información de primera mano sobre la situación de desabastecimiento de determinados medicamentos y así poder actuar con la mayor celeridad ante la autoridad sanitaria con la finalidad de minimizar los efectos de dicha situación. La herramienta que se diseñó se basa en la mecánica que siguen las farmacias a la hora de realizar los pedidos a los almacenes mayoristas. Gracias a la bidireccionalidad de la información entre el almacén y la farmacia, por la cual éstas conocen de forma inmediata los medicamentos que no están disponible en el mayorista al que le ha realizado dicho pedido. De este modo, la farmacia reenvía estas faltas al siguiente mayorista de su cadena de pedidos, y este vuelve a informar de los medicamentos que ellos no podrán servirle, y así sucesivamente con tantos almacenes como consideren oportunos.

Pues bien, estableciendo en el Colegio de Farmacéuticos los mecanismos, bases de datos y herramientas de comunicación para que funcione como un almacén mayorista que

2.5. Mensajería colegial:

Este proyecto es un complemento a la página web colegial en la que se establece un mecanismo de comunicación bidireccional entre el Colegio y la farmacia, y viceversa.

- Configuración: Mediante esta funcionalidad el titular de la farmacia define el rol que juega cada ordenador que forma parte de la red de la farmacia, así como el nivel de acceso a la información colegial (Figura 3).

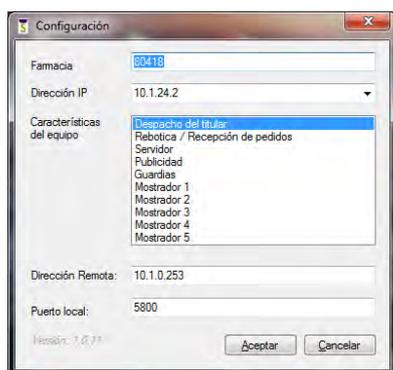


Figura 3. Panel de configuración de la mensajería colegial

- Contacta con el COF: Herramienta de mensajería interna entre la farmacia y los departamentos colegiales.
- Portal Farmacia: Esta funcionalidad da acceso directo a la farmacia al apartado de la zona privada de la web vinculada con gestiones colegiales de la farmacia.
- E-Nomenclátor: En este apartado se tiene acceso a una versión electrónica del nomenclátor oficial de medicamentos [<http://zonarestringida.farmaceticosdesevilla.es/Cofse/Nomen.aspx>], lo que permite consultar en tiempo real la situación administrativa de cada medicamento autorizado en España.
- Analizador de comunicaciones: Mediante esta funcionalidad, la farmacia, en caso de percibir incidencia en para acceder a Receta XXI o a

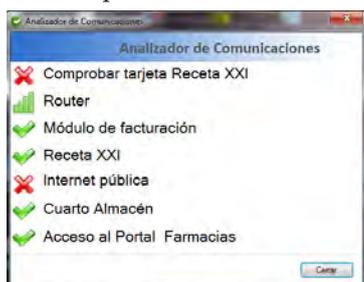


Figura 4. Panel analizador de comunicaciones de la farmacia

internet público puede realizar un chequeo del funcionamiento de los distintos elementos que forman parte de estos procesos. Esta información que le puede permitir al usuario corregir, de forma autónoma, la incidencia o en el caso de tener que recurrir al servicio técnico puede compartir los resultados del chequeo, lo que facilitará el diagnóstico del problema por parte de dicho servicio técnico (Figura 4).

- Información colegial: Este apartado supone un atajo para consultar de forma rápida alertas o circulares sobre un determinado tema.
 - Alertas.
 - Circulares.
- Teléfono de emergencia de Receta XXI: Acceso a la información de los números de teléfono para comunicar alguna emergencia relativa a Receta XXI.

2.6. Canal Farmacéutico:

Este proyecto se basa en una plataforma de emisión de contenidos establecidos en una parrilla horaria, que se visualizan en pantallas instaladas en las farmacias. Sus contenidos pueden ser colegiales (divulgativos a la población en general, formación sanitaria, etc.) contenido promocional, o contenidos subidos por la propia farmacia, y todos dentro de la línea editorial marcada por el Colegio.

2.7. Hermes:

Es la plataforma de formación de Colegio de Farmacéuticos de Sevilla [<http://www.hermescampusvirtual.es/>]. Con esta herramienta el Colegio consiguió resolver un gran anhelo y es que todos sus colegiados tuvieran igual oportunidad de acceso a la formación, independientemente de su situación geográfica. Una vez alcanzado este objetivo, la plataforma Hermes (Figura 5) nos ha permitido compartir sus contenidos formativos con colegiados del resto de España e incluso de países hermanos como Argentina, todo ello mediante la firma de los correspondientes acuerdos de colaboración con las corporaciones representativas de los mismos.

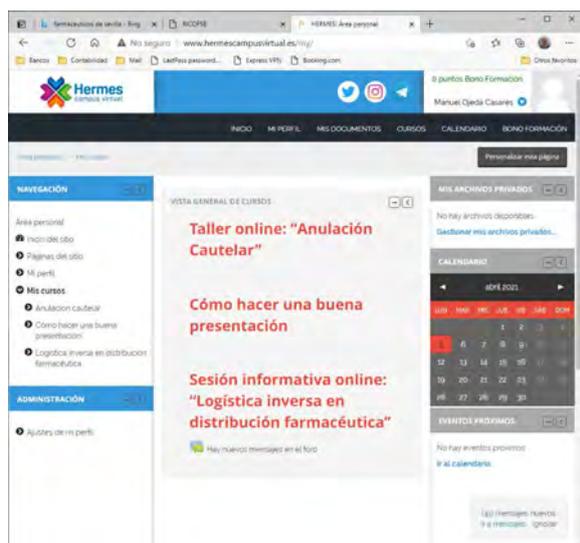


Figura 5. Menú principal de la plataforma Hermes

2.8. Receta electrónica privada:

Desde la experiencia vivida en el desarrollo e implantación de la receta electrónica pública, partíamos del convencimiento de la necesidad de cerrar el circuito prescripción/dispensación con el desarrollo e implantación de un modelo de receta electrónica privada. Es por ello que, durante un par de años de trabajo, en colaboración con el Colegio de Médicos de Sevilla, llegamos al convencimiento de que dicha herramienta de prescripción era la mejor solución para conseguir el correcto cumplimiento del decreto que regulaba la receta médica, ya que:

- Facilita la prescripción del médico al constituirse en herramienta de ayuda a la misma.
- Permite la prescripción de tratamientos completos con variabilidad de dosis de los distintos medicamentos que lo componen a lo largo de la duración de éste.
- Imposibilita la falsificación de la prescripción.
- Obliga a la cumplimentación de los datos de ésta, tal como indica el decreto, lo que supone alta seguridad en el acto de dispensación.
- Permite el seguimiento del tratamiento por parte del prescriptor y del dispensador.
- Así mismo, como una comunicación bidireccional entre ambos a propósito del tratamiento en cuestión.

La puesta en marcha del proyecto REMPe, constató todos estos extremos hasta el punto

de que como consecuencia de la pandemia provocada por el COVID-19 apareció algún que otro modelo de prescripción electrónica privada, con diferentes grados de desarrollo.

Siendo la Organización Médica Colegial (OMC) la entidad homologadora de todos los proyectos de receta electrónica privada, tal como le confiere el decreto de receta médica, y que esperamos que a lo largo del tiempo consiga una homogeneización de estos.

2.9. MiCV:

Se trata esta de una plataforma web que fue desarrollada por el equipo de investigación de la Cátedra Avenzoar [<https://institucional.us.es/catedraavenzoar/>], cátedra universidad-empresa creada entre la Universidad de Sevilla y la Fundación Farmacéutica Avenzoar.

Esta plataforma web se encuentra disponible en la parte privada de la web colegial [<http://zonarestringida.farmaceticosdesevilla.es/Cofse/MiCV.aspx>].

MiCV es una herramienta útil para crear, actualizar y mantener el curriculum vitae de una manera personalizada, intuitiva y estructurada. Permite el almacenamiento y generación del Currículum Vitae (CV) de una manera organizada, reordenándose automáticamente en función del tiempo todos los datos y méritos curriculares que se vayan añadiendo.

El sistema MiCV ofrece las siguientes funcionalidades:

- Almacenamiento de los datos personales y la situación profesional actual.
- Estructuración del CV por secciones: Académico, Investigador, Docente, Gestión, y Profesional, entre otros.
- Posibilidad de almacenamiento de los documentos justificativos de cada mérito.
- Generación automática del CV en formato PDF, con la posibilidad de poder adjuntar los justificantes debidamente referenciados.
- Generación automática de un CV resumido, totalmente configurable por el usuario.
- Posibilidad de adjuntar una carta de presentación en dos idiomas: Español e Inglés.

- Posibilidad de publicar un CV en formato web accesible al público, para compartir en privado o por redes sociales, y durante el tiempo que establezca el usuario.
- Compatibilidad: MiCV es compatible con los navegadores Firefox, Chrome y Safari. Puede acceder a la plataforma usando un PC, tablet o smartphone.

Una vez haya accedido al sistema MiCV, sólo queda ir completando los datos y méritos curriculares, en cualquier orden ya que el sistema va asignando cada input en el lugar donde debe figurar y ordena todos los méritos en función del tiempo.

La aplicación está estructurada por bloques, a los cuales puede acceder a través del menú en la parte superior (vid. Figura 6). Dichas secciones son las siguientes:

- Mi Cuenta: En este módulo se puede cambiar la contraseña de la cuenta, o bien cerrar sesión en el navegador.
- Mi CV: En esta sección se pueden introducir todos los datos referentes al CV. Está dividida en varias subsecciones:
 - o Carta de Presentación (español o inglés).
 - o Datos Personales y Situación Profesional.
 - o CV Académico.
 - o CV Investigador.
 - o CV Docente.
 - o CV Gestión.
 - o CV Profesional.
 - o Otros Méritos.
- Ayuda: En este módulo se encuentran los aspectos legales de la plataforma, así como información sobre la misma.

La inserción de los datos del CV a través de la plataforma es muy intuitiva, y casi todas las secciones siguen la misma estructura.

En cualquier momento el usuario puede generar su currículum simplemente pulsando la tecla Exportar CV (vid. Figura 6). Al pulsarla existen dos opciones:

Seleccionando la subsección Generar PDF, se podrá obtener un documento de descarga con toda la información que se haya insertado en los respectivos formularios. Las opciones que puede encontrar a la hora de crear el documento son las siguientes:

- CV Completo: Generación de un documento PDF con toda la información insertada. Dentro de esta posibilidad, si se selecciona la opción "Adjuntar justificaciones", todos los justificantes subidos al servidor aparecerán al final del documento como anexos, y debidamente referenciados en los méritos correspondientes.
- CV Resumido: Generación de un documento PDF en el que sólo aparecerán los méritos marcados con el botón activo. Mediante esta funcionalidad, se podrá configurar el CV resumido al gusto del usuario.

En ambos casos, se podrá adjuntar carta de presentación en español o en inglés, o en ambas lenguas, si están disponibles.

La segunda opción que se ofrece a la hora de generar el CV es Publicar CV, la cual le permite generar un enlace web (URL) que puede compartir con sus familiares, amigos, compañeros, o en redes sociales. Por defecto, todos los CV son privados y únicamente serán visibles por el propio usuario.

2.10. Revista Española de Ciencias Farmacéuticas (RESCIFAR):

Otro importante servicio que se puede prestar a los colegiados desde las instituciones

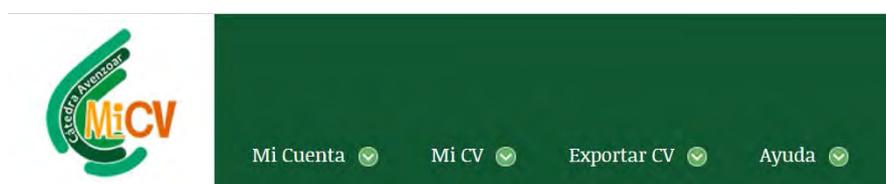


Figura 6. Detalle de la pantalla de acceso a la plataforma donde figuran las diferentes posibilidades que se pueden adoptar

profesionales es el contar con una revista que facilite la actualización de conocimientos a través de publicaciones científicas, bien sean trabajos originales o artículos de revisión. Dadas estas premisas, el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Sevilla se planteó editar una revista que pudiera cumplir con los objetivos anteriormente mencionados y además facilitar la publicación de aquellos trabajos de investigación que hicieran sus propios colegiados, así como otros investigadores del resto del mundo.

De este modo nació en el año 2020 la Revista Española de Ciencias Farmacéuticas (RESCIFAR, por su acrónimo).

Se trata de una revista científica internacional de carácter multidisciplinar en el ámbito de la Farmacia. Acepta para su estudio y evaluación trabajos originales, no publicados, que se refieran a los distintos aspectos relacionados con el medicamento y los productos sanitarios. Concretamente, acepta 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. Tiene periodicidad cuatrimestral y acepta manuscritos en español e inglés. Todos los presentados para su publicación son sometidos a una revisión por pares por los miembros del Consejo Editorial y con evaluadores externos.

En la dirección web http://www.farmaceticosdesevilla.es/rescifar_ds14.html se recoge información sobre la revista y en la Figura 7 las portadas de los 3 primeros números.

3. Estrategia digital en el Consejo Andaluz de Colegios de Oficiales de Farmacéuticos

El Consejo Andaluz de Colegios de Oficiales de Farmacéuticos [<https://www.cacof.es/>] es la entidad que aglutina a los ocho Colegios Oficiales de Farmacéuticos de la Comunidad Autónoma de Andalucía. Su objeto es la representación de la profesión farmacéutica ante la Junta de Andalucía y, en su caso, ante la Administración Central del Estado.

3.1. Receta XXI:

Este es el nombre que recibe el proyecto de receta electrónica (RE) pública de Andalucía y que se desarrolló gracias a la colaboración entre el Servicio Andaluz de Salud (SAS) y el Consejo Andaluz de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CACOF), gracias al concierto de prestaciones farmacéuticas del año 2000, en el que se recogía el compromiso de ambas instituciones para desarrollar conjuntamente dicho proyecto [8].

- Participación en el desarrollo del funcional de Receta XXI.

Como consecuencia de dicho concierto por parte de los representantes del CACOF se participó de forma muy activa en el funcional



Figura 7. Portadas de los 3 primeros números de la Revista Española de Ciencias Farmacéuticas aparecidos en el año 2020 y 2021

de Receta XXI, con el firme objetivo de que fuera totalmente operativa en el mostrador de la farmacia. Diseñando conjuntamente pantallas tan esenciales como:

- Dispensación: En la que aparecen aquellas prescripciones dispensables en el momento que el paciente está en la farmacia (Figura 8).

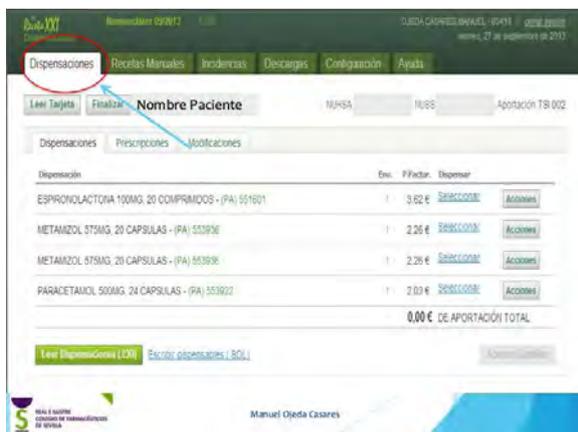


Figura 8. Pantalla de dispensaciones activas

- Prescripción: Pantalla donde se pueden consultar todos los tratamientos presentes y pasados del paciente, indicándonos mediante un código semafórico el estado administrativo en el que se encuentra cada prescripción. Verde, dispensable. Ámbar, indica que el paciente tiene en su poder medicación correspondiente a dicha prescripción y, por tanto, no se le puede dispensar en ese momento, a pesar de seguir activo el tratamiento. Y en rojo nos indica que dichos tratamientos ya dejaron de estar operativos por diversas causas. La más frecuente normal es por fin de tratamiento.

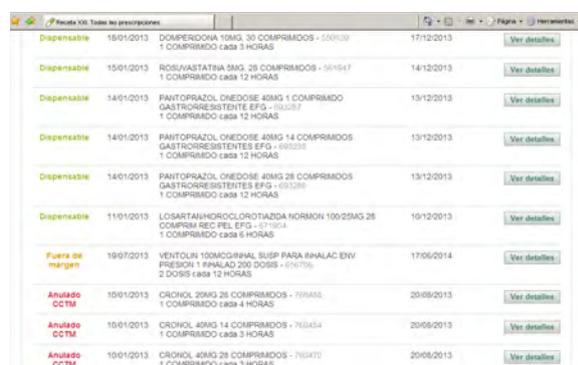


Figura 9. Página de prescripciones totales

- Modificación: Permite corregir cuando se ha comunicado una dispensación que, por el

motivo que se indique, se desea suspender, para lo cual se tendrá un plazo máximo de 24 horas.

- Recetas manuales: En este apartado se incorporan al circuito de facturación de receta XXI aquellas prescripciones que por diversos motivos se han realizado en soporte papel (fórmulas magistrales, prescripciones no cuantificadas en el proceso, etc.).
- Descargas: Nos permite recuperar ficheros .dis perdidos en el proceso.
- Integración entre Receta XXI y los programas de gestión (PG) de las farmacias.

Esta aportación de los miembros del CACOF participantes en el desarrollo del funcional de este proyecto de receta electrónica, fue crucial en su momento ya que al ser Receta XXI el primer proyecto de esta índole en España y en gran medida del mundo, planteaba un modelo de dispensación exclusivamente en la página web del SAS, lo que fue complementado por una solución de integración entre Receta XXI y los PG mediante ficheros .txt (elegidos por su simplicidad y compatibilidad) con las extensiones:

- .sol: Contiene las prescripciones disponibles para su dispensación.
- .exi: En este fichero el PG transmite a la página web de Receta XXI la medicación en concreto que se va a proceder a dispensar al paciente.
- .dis: Mediante este fichero, Receta XXI confirma al PG aquellas dispensaciones que han sido validadas en el sistema y que la farmacia envía al módulo de facturación del Colegio para la elaboración de la correspondiente factura al SAS a final de mes.
- Control de acceso de las farmacias a través de Axón Certifica.

Desde el principio del proyecto el control de acceso de las farmacias al sistema se viene realizando mediante una tarjeta que contiene un certificado interno del SAS mediante el cual identifica la farmacia que solicita su acceso a Receta XXI. A lo largo de los años, se ha puesto en evidencia una serie de problemas logísticos

inherentes al sistema que dificultaban en cierta medida el funcionamiento normal de las farmacias afectadas.

Por esos motivos, y dentro del ámbito de colaboración y confianza entre el SAS y el CACOF, el primero ha optado delegar la gestión de accesos de las farmacias al segundo. El cual Consejo Andaluz ha recogido el reto, mejorando dicho control de acceso haciéndolo más operativo y fiable para todas las partes mediante la dotación a los farmacéuticos de un certificado web cualificado que a través de *Axón certifica* genera un token que permite el acceso a Receta XXI durante 24 horas en las que la farmacia no tendrá que volver a acreditar su identidad.

3.2. Plataforma Axón:

Axón es una plataforma que permite la gestión de servicios profesionales de forma integral y escalable [https://axonfarma.es/]. Se comenzó a gestar una vez que se desarrolló y se puso en producción el precursor de este que fue el proyecto de gestión electrónica de estupefacientes.

La plataforma Axón la podemos representar como en un iceberg en el que la parte visible son los servicios farmacéuticos y lo que está oculto debajo del agua son los distintos módulos necesarios para poder hacer efectivos dichos servicios.

Todo esto queda reflejado en un entorno web cuyo árbol queda descrito tal como se describe a continuación:



Figura 10. Representación gráfica de la estructura de Axón

• Mi Farmacia:

En este apartado se recogen todas aquellas actuaciones o servicios relacionados con los aspectos asistenciales de la farmacia.

- **Alta/búsqueda de pacientes:** Se rige por un mecanismo basado en la localización del paciente mediante un identificador único, en este caso su documento nacional de identidad (DNI), primero en la base de datos de pacientes de la farmacia. Si no lo encontrara propondría una nueva búsqueda, en este caso en la base de datos de pacientes de las farmacias dadas de alta en Axón del resto de Andalucía. En caso de no encontrarlo, propondría darlo de alta siendo incorporado a las dos bases de datos antes citadas.
- **Agenda citas:** Mediante esta herramienta la farmacia gestiona las citas con los pacientes a los que se les esté prestando alguno de los servicios farmacéuticos que presta la farmacia.
- **Monitorización Ambulatoria de Presión Arterial (MAPA):** Servicio farmacéutico mediante el cual la farmacia realiza una monitorización durante 24 horas de la presión arterial del paciente, generando el correspondiente informe destinado al médico.
- **Adherencia a Nuevos Medicamentos (ANM):** Mediante este servicio, la farmacia, durante tres sesiones a realizar en el plazo de quince días, suministra información al paciente y controla su adherencia a los nuevos medicamentos que le han sido prescritos. De este modo, se obtendrá una mejora significativa en la adherencia al tratamiento con estos medicamentos por parte de los pacientes.
- **Servicio de Entrega Medicamentos Hospitalarios (SEMH):** Este proyecto se basa en una herramienta de interconexión entre la farmacia comunitaria y la hospitalaria mediante la cual, y con la participación de la distribución farmacéutica, permite al paciente retirar de la farmacia comunitaria que él designe la medicación que la farmacia hospitalaria tiene prevista entregarle.

- **Solicitud y elaboración de formulación magistral a terceros:** Mediante esta funcionalidad, aquellas farmacias que solo tienen el rol de farmacias dispensadoras de formulación magistral pueden solicitar a una farmacia elaboradora de fórmulas magistrales a terceros la elaboración de la fórmula que necesite. Esto permite, tanto a la farmacia dispensadora como a la elaboradora, tener una trazabilidad detallada de todo el proceso de petición, elaboración y entrega de la mencionada fórmula.
- **Receta Veterinaria:** En este apartado, Axón permite a la farmacia acceder a la aplicación RECEVET que gestiona la receta electrónica veterinaria. El usuario viene a la farmacia con un código de barras que le ha enviado RECEVET, una vez que el veterinario ha terminado la prescripción. La farmacia procede a escanear dicho código y éste le da acceso a la receta veterinaria procediendo el farmacéutico a realizar la dispensación.
- **Hoja de cupones precintos (HCP):** En los convenios de las recetas electrónicas de las mutualidades se recoge la obligatoriedad de aportar los cupones precintos de las dispensaciones realizadas a su cargo en hojas con un determinado formato. Dichas hojas las pueden imprimir las farmacias mediante en esta funcionalidad de Axón.

• **Gestión electrónica de estupefacientes:**

En Andalucía, prácticamente la totalidad de las farmacias tramitan electrónicamente los vales de estupefacientes. El farmacéutico realiza el pedido al almacén desde su programa de gestión, el cual se comunica con el Nodo del CACOF que le asigna un vale a cada estupefaciente del pedido. Este vale también le llega al proveedor, quien valida que todos los datos estén correctamente con el Nodo emisor del vale. El almacén envía el pedido y automáticamente se actualiza la “salida” del estupefaciente en el libro de contabilidad del almacén.

Al recibir el pedido en la farmacia y darles entrada a los nuevos medicamentos estupefacientes, el programa de gestión comunica al Nodo el cierre de ese vale y

anota la entrada de los estupefacientes en el libro electrónico de estupefacientes de la farmacia. Si se tratase de una receta manual, el sistema pediría la introducción de los datos indispensables para que la salida fuese anotada de la misma manera en el libro electrónico de estupefacientes [9].

- **Axón Certifica:** Mediante esta funcionalidad, Axón gestiona el certificado digital de atributo necesario para poder acceder a Receta XXI por parte de la farmacia generando un token que tiene una vida de 24 horas. Finalizado dicho periodo se debe repetir el proceso.
- **Acceso a Receta XXI:** Mediante la utilización del token generado con anterioridad la farmacia puede acceder a Receta XXI durante las 24 horas de vigencia de este.



Figura 11. Esquema del flujo de vales electrónicos de estupefacientes en Andalucía

3.3. Red Corporativa Andaluza:

Dado el protagonismo cada vez más estratégico del CACOF en la gestión de soluciones informáticas para las farmacias andaluzas se tomó la decisión por parte de éste de crear dicha red corporativa que completa las necesidades tecnológicas de éstas y acceder a todos los servicios que venimos tratando a lo largo de este capítulo.

4. **Estrategia digital en el Consejo General de Colegios de Farmacéuticos de España.**

El Consejo General de Colegios de Farmacéuticos [<https://www.portalfarma.com/>], como representante y aglutinador de todos los

Colegios de España, tiene una doble estrategia en el ámbito digital. Por un lado, el Consejo da soporte a aquellos Colegios que no tienen capacidad para gestionar estos proyectos de forma individual y por otra parte, coordina los distintos proyectos de los Colegios provinciales o de los Consejos autonómicos.

4.1. SEVEM:

El Sistema de Verificación Español de Medicamentos (SEVEM) [<https://www.sevem.es/>] es el proyecto liderado por la Industria Farmacéutica y el Consejo General para que se verifique la legalidad de los medicamentos que están comercializados en España. Está conectado con EMVO (*European Medicines Verification Organisation*) a nivel europeo [<https://emvo-medicines.eu/>]. Para ello se estableció el circuito por el que debía circular la información.

Primero se comenzó con la implantación del código Datamatrix en los envases de los medicamentos, que permite la identificación unitaria de los mismos. Una vez que los medicamentos estuvieron identificados con esta codificación, se estableció que a partir del 9 de febrero del 2019, las farmacias españolas tenían la obligación de verificar el medicamento a dispensar en el momento de la dispensación conectándose en tiempo real con el repositorio de SEVEM a través de Nodofarma, que tiene una doble funcionalidad: por un lado confirma que el envío de la información es realizado por una farmacia española legalmente establecida, y por otro da traslado a SEVEM, de forma anónima, de la consulta y remitir la respuesta correspondiente a la farmacia que está realizando dicha consulta.

4.2. Nodofarma certifica:

Mediante esta funcionalidad el Consejo General está en disposición de acreditar que una farmacia concreta está legalmente habilitada para tomar parte del proyecto que requiera dicha certificación.

4.3. Nodofarma asistencial:

Es el proyecto que da soporte a la actividad asistencial de las farmacias españolas teniendo como eje central de dicha herramienta el programa Bot Plus, tanto en su vertiente como base de datos del medicamento como en su faceta de soporte a la atención farmacéutica, tanto en

indicación farmacéutica como en seguimiento farmacoterapéutico.

4.4. Receta electrónica privada:

Ante la eclosión de repositorios de prescripción de recetas electrónicas privadas, el Consejo General se constituyó en plataforma de paso que redireccionaba las consultas de las farmacias dispensadoras al repositorio de prescripción correspondiente. Posteriormente se creó el Sistema de Receta Electrónica Privada que, en coordinación con los Consejos Generales de Médicos, Dentistas y Podólogos, homologaron los distintos repositorios de prescripción que así lo solicitaron, y con los distintos programas de gestión de las farmacias proceder a su integración con el Sistema Receta Electrónica Privada (SREP).

5. Conclusiones

Gracias al trabajo de nuestras corporaciones los Farmacéuticos españoles llevamos años en vanguardia de procedimientos que facilitan la labor profesional, proporcionan transparencia y credibilidad a nuestra gestión y prestan el mejor de los servicios a nuestros pacientes. Lo que para muchos es un desafío reciente, para los representantes de los Farmacéuticos españoles ha sido y es lo cotidiano; baste recordar el sistema de facturación de recetas puesto en marcha por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos hace varias décadas, que otorgó, y aún hoy día lo mantiene, el conocimiento al céntimo del gasto en medicamentos del Sistema Sanitario Público. Aunque pudiera parecer exagerado, este sistema ha conseguido que la facturación de medicamentos sea el único gasto que las Administraciones Públicas conocen a tiempo real, a diario, y de forma totalmente fiable y transparente.

Por otra parte, la aparición de los programas de gestión y su universalización ha permitido la informatización de todas las Farmacias españolas, con las posibilidades y prestaciones que ello conlleva. Mientras gerentes y responsables de grandes organizaciones han asumido recientemente el reto de transformar digitalmente sus organizaciones, gastando ingentes sumas de dinero en conseguirlo, los Farmacéuticos llevamos años apostando e invirtiendo para ampliar los horizontes

profesionales, sin grandes tensiones y de forma coordinada para que nadie se quede atrás por falta de conocimientos, medios u oportunidades. Sólo con ese norte garantizaremos que todos los Farmacéuticos y todas las Farmacias presten su servicio de forma homogénea a todos los pacientes, independientemente del lugar de residencia, sea una gran capital o un pequeño municipio.

La formación continua del Farmacéutico ha sido otro de los retos que las corporaciones abordaron en su momento con el apoyo de las nuevas tecnologías de la información, siendo cotidiana la programación de cursos, seminarios y jornadas con el fin de actualizar conocimientos y habilidades profesionales. Y de nuevo con el horizonte puesto en la universalización, o sea, en la participación de todos los profesionales para evitar que haya profesionales “pobres en información y formación” y pacientes “pobres en prestaciones” o sea, atendidos desigualmente, lo que generaría inequidad. La complejidad de los nuevos medicamentos y pruebas diagnósticas requiere de una actualización continua de conocimientos, que sería complejo de conseguir y mantener de forma aislada; de ahí la necesaria coordinación corporativa.

Decía Henry Ford, fundador de la compañía Ford Motor Company, que “sólo hay algo peor que formar a tus empleados y que se vayan... No formarlos y que se queden”. La obligación de los Farmacéuticos (empleados, en la frase de Ford) es formarse, y la de los Colegios Profesionales (las empresas) facilitarles la formación, algo que los avances tecnológicos y digitales facilitan, permitiendo acercarlos a los domicilios o puestos de trabajo sin necesidad de desplazamientos.

La formación continuada nos ha ido proporcionando los conocimientos necesarios para adaptarnos a las demandas de cada época. La inicial elaboración de nuestros propios medicamentos en las Farmacias del siglo XIX dio paso a la dispensación de los medicamentos fabricados industrialmente a lo largo del siglo XX. Pero ya no basta sólo con eso, hay que dar otro paso; el paciente y la sociedad del futuro nos demandan que sigamos siendo los expertos del medicamento y quienes lo controlen desde su investigación a su dispensación, y también que nos hagamos cargo de atender sus necesidades dispensando servicios farmacéuticos, y ahí es donde, en la era digital, las tecnologías de la información y comunicación son los valiosos aliados que nos ayudan a conseguirlo.

Referencias bibliográficas

1. García-Garcés H, Navarro-Aguirre L, López-Pérez M, Rodríguez-Orizondo MF. Tecnologías de la Información y la Comunicación en salud y educación médica. EDUMECENTRO. 2014;6(1):1-11.
2. Fernández-Silano M. La Salud 2.0 y la atención de la salud en la era digital. Revista médica Risaralda [Internet]. [consultado: 31 julio 2021]. 2014;20(1):41-6. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-06672014000100009&lng=en.
3. van der Kleij RM, Kasteleyn MJ, Meijer E, et al. Series: eHealth in primary care. Part 1: Concepts, conditions and challenges. Eur J Gen Pract. 2019;25(4):179-89. doi:10.1080/13814788.2019.1658190
4. Boers SN, Jongsma KR, Lucivero F, et al. Series: eHealth in primary care. Part 2: Exploring the ethical implications of its application in primary care practice. Eur J Gen Pract. 2020;26(1):26-32. doi:10.1080/13814788.2019.1678958
5. Muellmann S, Forberger S, Möllers T, Bröring E, Zeeb H, Pischke CR. Effectiveness of eHealth interventions for the promotion of physical activity in older adults: A systematic review. Prev Med. 2018;108:93-110. doi:10.1016/j.ypmed.2017.12.026
6. Thulesius H. Increased importance of digital medicine and eHealth during the Covid-19 pandemic. Scand J Prim Health Care. 2020;38(2):105-6. doi:10.1080/02813432.2020.1770466
7. Barello S, Triberti S, Graffigna G, Libreri C, Serino S, Hibbard J, Riva G. eHealth for Patient Engagement: A Systematic Review. Front Psychol. 2016;6:2013. doi:10.3389/fpsyg.2015.02013

8. Ojeda M. El impacto de las nuevas tecnologías en la consolidación del modelo farmacéutico español: desde la red corporativa farmacéutica hasta la expansión de la atención farmacéutica, pasando por la receta electrónica [Tesis Doctoral]. Sevilla: Universidad de Sevilla; 2010.
9. Andalucía: ya está listo el sistema de gestión electrónica de estupefacientes [internet]. Diariefarma; 2018 [consultado 1 agosto 2021]. Disponible en: <https://www.diariefarma.com/2018/03/02/andalucia-ya-esta-listo-sistema-gestion-electronica-estupefacientes>

Este trabajo debe ser citado como:

Ojeda M, Pérez-Fernández M, Rabasco AM. Servicios farmacéuticos en la era digital: el rol de las tecnologías de la información y comunicación. *Rev Esp Cien Farm.* 2022;3(1):1-13.



Revisión

Neuroinflamación en la enfermedad de Parkinson

Neuroinflammation in Parkinson's Disease

Rubén Del Campo-Montoya^{1,2}, Elena Puerta^{2,3}, María-Rosario Luquin^{2,4}, Elisa Garbayo^{1,2},
María J. Blanco Prieto^{*1,2}

¹Departamento de Tecnología y Química Farmacéuticas, Facultad de Farmacia y Nutrición, Universidad de Navarra, Pamplona, España.

²Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IDISNA), Pamplona, España .

³Departamento de Farmacología y Toxicología, Facultad de Farmacia y Nutrición, Universidad de Navarra, Pamplona, España.

⁴Departamento de Neurología y Neurociencias, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España.

*Correspondencia: mjblanco@unav.es

Recibido: 04.10.2021; aceptado: 15.12.2021

Resumen: La enfermedad de Parkinson (EP) es el trastorno neurodegenerativo más frecuente tras la enfermedad de Alzheimer. El origen de la enfermedad es desconocido, exceptuando algunas formas hereditarias en ciertos grupos familiares relacionados con genes concretos. Sin embargo, se sabe que los enfermos de Parkinson presentan agregados de la proteína α -sinucleína en las neuronas dopaminérgicas de la *substantia nigra pars compacta*, disfunción mitocondrial en estas neuronas y neuroinflamación generalizada. Este proceso neuroinflamatorio está mediado por la microglía, las células que forman el sistema inmunitario del sistema nervioso central. Se ha observado que, en los pacientes con EP, la microglía está activada, lo que induce la liberación de una variedad de citoquinas proinflamatorias, indispensables para la eliminación de las proteínas anormales. Hay varios factores que conducen a una sobreactivación de la microglía, como son eventos inflamatorios secundarios, los agregados de α -sinucleína, la disfunción mitocondrial o la pérdida de integridad de la barrera hematoencefálica. Ello se traduce en neuroinflamación generalizada en el cerebro y muerte neuronal. Esta revisión resume los mecanismos implicados en la neuroinflamación y presenta posibles opciones terapéuticas para su tratamiento.

Abstract: Parkinson's disease is the most common neurodegenerative disorder after Alzheimer's disease. The origin of the disease is unknown, except some hereditary forms in certain family groups linked to specific genes. However, it is known that Parkinson's patients have aggregates of α -synuclein protein in the dopaminergic neurons of the substantia nigra pars compacta, mitochondrial dysfunction in these neurons and generalised neuroinflammation. This neuroinflammatory process is mediated by microglia, the cells that form the immune system of the central nervous system. It has been observed that in PD patients, the microglia are activated inducing the release of a variety of proinflammatory cytokines which are indispensable for the elimination of abnormal proteins. Several factors lead to an overactivation of microglia, such as secondary inflammatory events, α -synuclein aggregates, mitochondrial dysfunction or loss of blood-brain barrier integrity. This leads to widespread neuroinflammation in the brain and neuronal death. This review summarises the mechanisms involved in neuroinflammation and presents possible therapeutic options for its treatment.

Palabras clave: enfermedad de Parkinson, neuroinflamación, microglía, disfunción mitocondrial, barrera hematoencefálica. **Key words:** Parkinson's disease, neuroinflammation, microglia, mitochondrial dysfunction, brain-blood barrier.

Abreviaturas: EP, enfermedad de Parkinson. SNpc, substantia nigra pars compacta. ROS, especies reactivas de oxígeno. SNC, sistema nervioso central. IL-1, interleuquina 1. DAMPs, patrones moleculares asociados a daño. TLRs, receptores tipo Toll. NO, óxido nítrico. iNOS/NOS2, óxido nítrico sintasa inducible. MHC-II, complejo mayor de histocompatibilidad II. IFN- γ , interferón- γ . LPS, lipopolisacárido. BHE, barrera hematoencefálica. NF- κ B, factor nuclear kappa B. PRRs, receptores de reconocimiento de patrones. mtDNA, DNA mitocondrial. GDNF, factor neurotrófico derivado de células gliales.

1. Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es el trastorno neurodegenerativo más frecuente después de la enfermedad de Alzheimer. Su incidencia va en aumento, debido al incremento de la esperanza de vida y al consecuente envejecimiento de la población. En este sentido, la edad es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad [1, 2]. La EP tiene una prevalencia de aproximadamente el 1 % en la población mayor de 60 años [3]. Se trata de una patología que tiene un gran impacto sobre la calidad de vida de los pacientes para la que solo hay disponibles tratamientos sintomáticos, siendo la administración de levodopa el más frecuente [4].

Las causas que producen la enfermedad son desconocidas, pero hay estudios que demuestran que puede ser la consecuencia de la interacción entre factores genéticos y ambientales. En cuanto a los factores genéticos, se han identificado numerosos genes cuyas mutaciones dan lugar al desarrollo de la enfermedad. Entre ellos destacan el gen SNCA, que codifica la proteína α -sinucleína, y el gen LRRK2, que codifica para la quinasa rica en leucina 2. Entre las formas recesivas, las mutaciones del gen PARKINA son las más frecuentes y se caracterizan por ser de inicio temprano o juvenil. [5, 6]. En cuanto a los factores ambientales, se han identificado varios relacionados directamente con el riesgo de padecer la enfermedad, como la exposición a pesticidas, la diabetes, lesiones cerebrales, ciertos tipos de cáncer, como el melanoma, o el consumo habitual de lácteos, entre otros [2].

Patológicamente, la EP se caracteriza por la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas en la substantia nigra pars compacta (SNpc) que proyectan al estriado. La degeneración de estas neuronas se traduce en una pérdida de dopamina en el estriado y el desarrollo de la sintomatología motora típica

de la EP: bradicinesia (lentitud en el inicio de los movimientos), temblor de reposo y rigidez [5]. A medida que la enfermedad progresa, otros sistemas de neurotransmisión como el colinérgico y el serotoninérgico también se ven afectados. [7]. La aparición de cuerpos de Lewy es el sello histopatológico de la EP. Los cuerpos de Lewy son agregados de la proteína α -sinucleína anormalmente plegada, que se deposita en las neuronas [8]. También se ha identificado en estas neuronas una disfunción mitocondrial siendo la mejor estudiada la asociada a una disfunción del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial. Estas alteraciones también se han descrito en modelos animales de la enfermedad, como los inducidos por la administración de neurotoxinas como MPTP, rotenona o paraquat. Esta alteración mitocondrial conlleva un incremento en la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) contribuyendo a la muerte neuronal [9]. El último evento patológico central de la EP, y sobre el que profundiza esta revisión, es la neuroinflamación observada tanto en estudios *in vitro* como en modelos animales y también en estudios post mortem de pacientes con EP [7, 10, 11].

2. Objetivo y metodología de búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed y Medline usando las palabras clave "Parkinson disease", "inflammation", "neuroinflammation" y "microglia", con el objetivo de presentar la información científica disponible sobre el proceso neuroinflamatorio en la EP hasta la fecha. Se seleccionaron artículos desde 2014 hasta la actualidad.

3. Mecanismos de la neuroinflamación en la EP

A continuación, se revisarán los mecanismos implicados en la neuroinflamación que acompaña a la EP y su impacto en la propia

enfermedad, incluyendo implicaciones en su etiología, patología, progresión y posibles tratamientos.

3.1. Activación de la microglía y liberación de citoquinas

Las células de la microglía derivan de la línea mieloide, y forman la población de macrófagos residentes en el sistema nervioso central (SNC). Forman el grueso de las células del sistema inmunitario innato, llegando a representar hasta del 12 % del total de células en el SNC, si bien su densidad varía entre zonas [12]. Aunque se pensaba que las células de la microglía migraban desde la médula ósea hacia el SNC, recientemente se ha demostrado que se autorrenuevan en un proceso mediado por la interleuquina-1 (IL-1) [13].

Morfológicamente, la microglía puede presentarse activada o inactivada. La microglía inactivada presenta una morfología ramificada y unos niveles de expresión de proteínas muy bajos en comparación con otras poblaciones de macrófagos. Además, presenta menos moléculas de superficie, lo cual sugiere un nivel de inhibición muy alto por parte de factores solubles y de moléculas de superficie de células próximas (neuronas y astrocitos), como CXCR3R1, CD200, CD45 o CD95 [7, 14]. La microglía inactiva realiza funciones fisiológicas clave en la vigilancia y homeostasis del microambiente cerebral. Se encarga de eliminar restos celulares y cuerpos apoptóticos, de regular procesos de remodelación sináptica, de potenciar la neurogénesis y de mantener la homeostasis cerebral. Cuando la microglía se activa, por causas del propio organismo o externas, cambia su morfología rápidamente a una de tipo ameboide, perdiendo sus ramificaciones. Además, comienza a secretar moléculas proinflamatorias y quimioquinas [15, 16].

La activación de la microglía se puede producir tanto por el reconocimiento de patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) liberados por la muerte de neuronas, como por la presencia de acúmulos de proteínas o por otro tipo de señales activadoras en sus receptores tipo Toll (TLRs) [7]. Tradicionalmente, la microglía activada solía clasificarse como M1 y M2, al igual que se hace con los macrófagos periféricos activados. La diferenciación de la

microglía al fenotipo M1 se ha asociado a la liberación de citoquinas proinflamatorias y de óxido nítrico (NO) por la acción de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS/NOS2), al aumento en la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad II (MHC-II) y a la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Estos efectos se han conseguido *in vitro* con la administración de interferón- γ (IFN- γ) y lipopolisacárido (LPS). En cambio, la microglía M2 o “reparadora” aparece tras tratamientos *in vitro* con citoquinas antiinflamatorias como IL-4 e IL-13 [14, 15]. Sin embargo, estudios transcriptómicos recientes han demostrado que esta clasificación resulta simplista *in vivo*, donde se observa la expresión de moléculas y proteínas asociadas a ambas clases de microglía a la vez [14, 17–19].

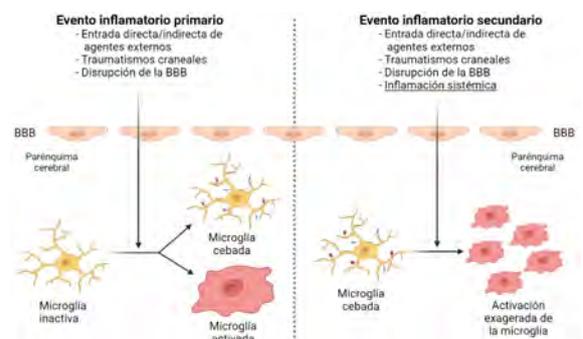


Figura 1. Representación gráfica del fenómeno de cebamiento de la microglía. Eventos inflamatorios primarios en el cerebro llevan a la activación de la microglía y también a su cebamiento. Esta microglía cebada presenta más antígenos de membrana, como receptores PRRs o MHC-II. Ante un evento inflamatorio secundario, incluso a nivel sistémico y no cerebral, esta microglía cebada puede activarse de manera exagerada, presentando una mayor proliferación y liberación de citoquinas proinflamatorias

Otra particularidad sobre la microglía es su fenómeno de cebamiento (“priming”, en inglés). La microglía queda cebada (“primed”, en inglés) tras un primer evento inflamatorio causado por la entrada de agentes externos a través de la barrera hematoencefálica (BBB). Esta entrada puede producirse de manera directa o indirecta o por traumatismos cerebrales u otras agresiones. La microglía cebada, aun siendo inactiva, presenta más antígenos de membrana que una microglía que no ha sido activada previamente, además de una proliferación mayor. Cuando hay un evento inflamatorio secundario, que puede darse a nivel sistémico y no en el propio SNC, la microglía cebada tiene una respuesta exagerada,

generándose un ambiente neuroinflamatorio desproporcionado que lleva a la progresión y empeoramiento de la enfermedad (Figura 1). De esta forma se genera un círculo vicioso, ya que la propia neurodegeneración genera microglía cebada, que seguidamente se activa de manera desproporcionada y constante, tanto por estímulos inflamatorios como por la presencia de proteínas mal plegadas o por el exceso de muerte celular [7, 14, 15, 18].

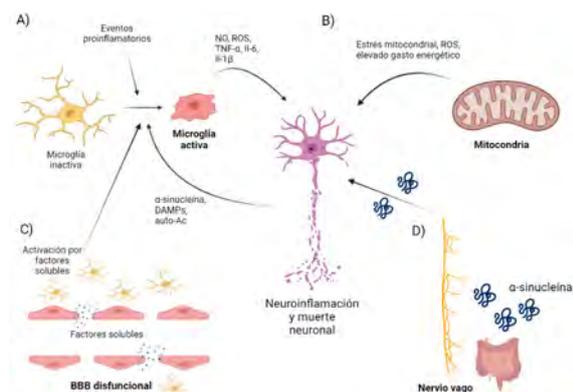


Figura 2. Representación de los eventos proinflamatorios en la EP. A) Activación de la microglía por parte de diversos estímulos proinflamatorios, con la consecuente secreción de citoquinas y moléculas proinflamatorias que llevan a la neuroinflamación generalizada. B) Impacto de la disfunción mitocondrial en la neurodegeneración y ambiente inflamatorio. C) Activación de la microglía por parte de factores solubles que atraviesan la BBB cuando está disfuncional. La propia activación de la microglía lleva a esta disfunción de la BBB, generándose un círculo vicioso. D) Llegada de acúmulos de α -sinucleína al cerebro desde el intestino a través del nervio vago, lo que lleva a la activación de la microglía y a la muerte neuronal

Existen varias hipótesis acerca de cómo se produce la activación general de la microglía en la EP y de si la neuroinflamación es consecuencia de la propia enfermedad o causa de la misma (Figura 2a). Uno de los mecanismos por los cuales la microglía podría activarse en el contexto de la EP es el reconocimiento de los depósitos de α -sinucleína. Hay evidencia de que la microglía, en su labor homeostática, reconoce e internaliza los acúmulos de α -sinucleína con el fin de degradarlos en el fagosoma. Esto lleva a la microglía a producir ROS a través de la enzima NADPH. Sin embargo, la microglía es incapaz de degradar los acúmulos y se observa la liberación de ROS al ambiente extracelular, generados por la acción de la NADPH [9, 10]. Otra forma que tiene la microglía de reconocer estos acúmulos es a través de los receptores

TLR2 y CD11b. La unión a estos receptores resulta en la activación de varias cascadas proinflamatorias, como la de las MAP quinasas (MAPK) o la del factor nuclear kappa B (NF- κ B). La activación de estas cascadas conduce también a una activación de los astrocitos por parte de la microglía. Los astrocitos activados producen NO a través de la iNOS/NOS2. Este exceso de NO, aparte de aumentar el ambiente oxidativo, induce la agregación de α -sinucleína [9, 20, 21].

Otro mecanismo que lleva a la activación de la microglía es el reconocimiento de DAMPs a través de los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs). Estos DAMPs se liberan a causa de la muerte neuronal. Un DAMP liberado en pacientes con EP es el DNA mitocondrial (mtDNA), presente en suero en niveles más elevados que en personas sin la enfermedad. El reconocimiento del mtDNA por parte de PRRs presentes en la microglía lleva a la activación de ésta y a la liberación de citoquinas proinflamatorias [12, 22]. Este aumento del mtDNA se ha asociado con formas hereditarias de la EP generadas por mutaciones en los genes PRKN y PINK1 [23].

También se ha observado que la microglía puede activarse a través de sus receptores Fc γ . Se ha comprobado que los pacientes con EP presentan niveles más elevados de auto-anticuerpos séricos frente a monómeros de α -sinucleína o melanina que los individuos sanos [12]. La unión de estos anticuerpos a sus dianas y su reconocimiento por parte del receptor Fc γ de la microglía puede llevar a la activación de ésta [12].

Como se ha mencionado previamente, la microglía activada libera citoquinas proinflamatorias que generan un estado de neuroinflamación crónica en el cerebro. Se ha observado aumento de IL-1 β , IL-6 y TNF- α en el estriado y la SNpc de muestras *post mortem*, además de en estudios *in vivo*. Aunque la liberación de estas citoquinas tiene como objetivo resolver un daño en el organismo, se ha comprobado tanto en pacientes como en modelos animales que esta inflamación no remite [7]. De hecho, hay una disminución en los niveles de citoquinas antiinflamatorias. También se han estudiado las consecuencias que esta liberación descontrolada de citoquinas puede tener sobre las neuronas dopaminérgicas. En un estudio

reciente se ha observado que al tratar neuronas dopaminérgicas con medio condicionado por microglía activada del tipo "M1" se observa un aumento de muerte celular. En cambio, en neuronas tratadas con medio condicionado compuesto por la mezcla de microglía "M1" y "M2" se revierte la muerte celular. En este estudio se concluye que el NO puede ser el causante de la muerte celular generada por el medio condicionado con microglía "M1" [24], lo que demuestra la importancia de la microglía del tipo "M1" en la muerte de las neuronas dopaminérgicas de la SNpc. Un mecanismo por el que estas citoquinas generan muerte neuronal puede ser a través de la unión de TNF- α con su receptor TNFR1, que lleva a la activación de las caspasas 1 y 3, y por tanto a la muerte de las neuronas [24].

Otra fuente de citoquinas proinflamatorias son los astrocitos activados. La liberación de TNF- α , IL-1 α y la proteína del complemento C1q por parte de la microglía lleva a la activación de los astrocitos. Una vez activados, liberan factores desconocidos, que llevan a una rápida muerte de neuronas y oligodendrocitos. Además, estos astrocitos pierden su función fisiológica, facilitando la neurodegeneración de la zona afectada [25].

El gran impacto de la microglía en la EP la convierte en una diana terapéutica con enormes implicaciones clínicas. En este sentido, se han investigado varias formas de detener la activación de la microglía para así evitar la neuroinflamación y la muerte de las neuronas dopaminérgicas de la SNpc. Una de ellas es el uso de factores neurotróficos, como el factor neurotrófico derivado de células gliales (GDNF). Este factor neurotrófico es expresado por varios tipos celulares, como las neuronas, los astrocitos o la microglía [26]. El GDNF ejerce su acción a través de los receptores GFR α y RET, ambos expresados en la microglía [27]. Se ha demostrado que el GDNF es capaz de modular la activación de la microglía en cultivos primarios de rata reduciendo niveles de citoquinas proinflamatorias y de muerte neuronal [28]. Por ello, el GDNF se presenta como un buen candidato para el tratamiento de la neuroinflamación, tanto en la EP como en otras enfermedades neurodegenerativas. Además, también se ha investigado su efecto

neuroprotector y neurorestaurador en neuronas dopaminérgicas. Sin embargo, a pesar de que la administración del GDNF en modelos animales de EP fue asociada a la recuperación motora y al aumento de fibras dopaminérgicas en el estriado [29], estos resultados no fueron confirmados posteriormente en ensayos clínicos, posiblemente debido a problemas en la difusión, distribución y permanencia del GDNF en el cerebro [4, 30, 31]. Al tratarse de una molécula de naturaleza proteica su administración no es sencilla ya que es muy lábil y se degrada con gran facilidad. Para solucionar estos inconvenientes actualmente se está trabajando en la administración del factor neurotrófico utilizando sistemas de liberación controlada de fármacos como las micropartículas o las nanopartículas [29, 32-34]

Hasta la fecha se han realizado muy pocos ensayos clínicos enfocados en tratar la neuroinflamación causada por la microglía en la EP. Los principales ensayos activos aparecen recogidos en la Tabla 1. Varios de estos ensayos buscan entender cómo se produce la activación de la microglía en pacientes, ya que la escasa información disponible es a través de estudios *post mortem* [12]. Estos estudios van dirigidos a comprender en qué momento de la enfermedad se produce la activación de la microglía y cuál es su distribución en las distintas áreas del cerebro. Otros se centran en la administración de fármacos destinados a evitar la activación de la microglía, como es el caso del Verdiperstat, un inhibidor irreversible de la mieloperoxidasa y del canakinumab, un anticuerpo anti-IL-1 β .

3.2 Disfunción mitocondrial

Hay evidencia suficiente sobre el gran impacto de la disfunción mitocondrial en la EP. Se han relacionado varios genes con funciones mitocondriales con formas familiares de EP. Por ejemplo, PINK1 es un activador de la mitofagia mientras que DJ-1 actúa como sensor redox y como chaperona. Ambos genes se han asociado a formas recesivas de la enfermedad [35].

De hecho, la disfunción mitocondrial puede ser una de las razones por la cual se produce la muerte selectiva de neuronas dopaminérgicas en la SNpc, pero no en otras zonas del cerebro. Las neuronas dopaminérgicas afectadas en la EP emplean Ca²⁺ para regular su potencial. Estos flujos de Ca²⁺ aumentan el estrés mitocondrial.

Tabla 1. Ensayos clínicos activos cuyo objetivo es el tratamiento o comprensión de la neuroinflamación a través de la microglía

| Objetivo | Intervención | Referencia |
|---|--|-------------|
| Eficacia del Verdiperstat en la activación de la microglía | Administración de Verdiperstat y detección de la activación de la microglía por PET y el radiofármaco [F-18]PBR06 | NCT04616456 |
| Evaluar neuroinflamación en la EP utilizando el radiofármaco [18]F-NOS y PET | Administración de [18]F-NOS, radiofármaco que permite detectar de manera precisa la activación de la iNOS en microglía | NCT04062526 |
| Evaluar inicio y distribución de la neuroinflamación en pacientes con EP | Administración del fármaco GE-180, que se une a la TSPO y puede detectarse por PET | NCT03702816 |
| Seguridad y eficacia de agentes antiinflamatorios sobre la activación de la microglía y la cognición en la EA | Administración de Canakinumab y detección de la activación de la microglía por PET | NCT04795466 |
| Evaluar concentración y distribución en el cerebro de microglía activada | Administración de DPA-714, que se une a la TSPO de la microglía activada y se detecta por PET | NCT03457493 |
| EA, enfermedad de Alzheimer; PET, tomografía de emisión de positrones; TSPO, proteína translocadora. | | |

Esta relación se ha observado también por el aumento de la citotoxicidad dependiente de Ca²⁺ cuando se pierde la proteína PINK1, que regula la actividad mitocondrial. Otra razón para la vulnerabilidad de estas neuronas es su elevado gasto energético, ya que mantienen un elevado número de sinapsis neuronales y propagación de potenciales de acción. Este elevado gasto energético puede llevar a las mitocondrias a aumentar la liberación de ROS, ya que sus sistemas antioxidantes pueden verse minimizados por el requerimiento energético [35]. También se ha observado que las mutaciones en el mtDNA aumentan la presencia de ROS en las neuronas dopaminérgicas (Figura 2.B) las cuales disminuyen la actividad del complejo I de la cadena de electrones [36]. El aumento de ROS lleva a la activación de cascadas apoptóticas a través de TNRF, receptor de TNF- α [37]. Por tanto, se genera un daño tisular en el cerebro, donde se agrava la neurodegeneración, con la consecuente liberación de DAMPs, que llevan a una mayor activación de la microglía.

Por sus implicaciones patológicas, las mitocondrias se presentan como una buena diana terapéutica en la EP. Moléculas como la melatonina han demostrado eficacia tanto sobre la disfunción mitocondrial como sobre la neuroinflamación en un modelo animal de EP en ratón [38]. En este estudio, la melatonina contrarresta la disminución del complejo I de la cadena de electrones presente en la PD, disminuyendo la generación de ROS. Por otra parte, inhibe la iNOS/NOS2 y otras cascadas

proinflamatorias dependientes de NF- κ B. Esta acción dual, tanto sobre la disfunción mitocondrial como sobre la neuroinflamación en la EP, convierten a la melatonina en un tratamiento prometedor [38]. Otras moléculas como la coenzima Q10 [39] o el resveratrol [40] también han demostrado ser eficaces para revertir la disfunción mitocondrial y la muerte de neuronas dopaminérgicas como consecuencia de la misma en modelos *in vivo*.

3.3. Barrera hematoencefálica y neuroinflamación

La BHE es un elemento clave en la homeostasis cerebral. Está formada por uniones estrechas entre las células endoteliales de los vasos cerebrales, pericitos que rodean las células endoteliales y por pies terminales de los astrocitos. Además, se han observado poblaciones importantes de microglía cercanas a la BBB (microglía perivascular). De esta manera, el flujo sanguíneo cerebral está fuertemente controlado y el cerebro está protegido de la entrada de cualquier elemento lesivo. Este estrecho control de la entrada de sustancias al cerebro dificulta a su vez la llegada de moléculas terapéuticas al mismo [41].

Se ha comprobado, mediante estudios de neuroimagen y *post mortem*, que la EP y otras enfermedades neurodegenerativas causan alteraciones y afectan a la integridad de la BHE [42]. Uno de los mecanismos por los cuales se da esta afectación de la BHE es a través de la activación de la microglía. La microglía perivascular, en su

función fisiológica, interacciona con las células endoteliales de la BHE ejerciendo funciones de vigilancia sobre la misma. En este sentido, se ha observado la activación de la microglía por alteraciones de la BHE, en presencia y ausencia de neurodegeneración [43]. En el caso de las enfermedades neurodegenerativas, al no resolverse el estímulo inflamatorio, la microglía permanece activa de manera constante, no dándose la reparación fisiológica de la BHE permitiendo así la entrada de más células del sistema inmunitario al cerebro, como monocitos y linfocitos B y T, que agravan el círculo vicioso inflamatorio [42–44].

Hay diferentes mecanismos por los cuales alteraciones de la BHE pueden llevar a la activación de la microglía. Uno de ellos es la presencia de factores como CXCL5 o la metaloproteinasa MMP-3 derivados de las células endoteliales en una BHE alterada. Así mismo, pueden activar la microglía factores solubles sanguíneos como la fibronectina o la albúmina, capaces de atravesar la BHE alterada (Figura 2.C) [42]. La liberación de moléculas inflamatorias por parte de los pericitos también se ha identificado como un mecanismo que afecta a la integridad de la BHE y de activación de la microglía perivascular [45].

3.4. Relación entre la microbiota intestinal, la EP y la neuroinflamación

El grupo de Heiko Braak propuso en 2003 que el origen de la EP podía localizarse en el intestino [46]. Según esta hipótesis, en los pacientes con EP se da una acumulación de α -sinucleína en el intestino muchos años antes de la aparición de síntomas de la enfermedad. Después, estos acúmulos llegarían al cerebro a través del nervio vago generando más acúmulos de proteínas, como si se tratara de una enfermedad priónica [46]. De esta manera, agregados generados en el intestino, acaban teniendo implicaciones en el cerebro, donde se iniciaría el ciclo de neurodegeneración y neuroinflamación, causado en parte por la llegada de los acúmulos de α -sinucleína.

Recientemente esta hipótesis se ha visto reforzada, ya que se ha comprobado que tras inyecciones de fibrillas preformadas de α -sinucleína en la pared muscular del duodeno aparecieron agregados de α -sinucleína en el nervio vago de ratones.

Posteriormente, estos agregados también se observaron en la SNpc, acompañados de muerte de neuronas dopaminérgicas y de la aparición de síntomas motores y no motores relacionados con la EP idiopática. Esta llegada de la α -sinucleína al cerebro requiere de la presencia de α -sinucleína endógena en el nervio vago [47]. Además, en animales sin la proteína endógena o vagotomizados no se observó α -sinucleína en el cerebro. Esto refuerza la hipótesis de que la expansión de los acúmulos de α -sinucleína se asemeja a la de las proteínas priónicas [48]. En otro estudio en ratas se obtuvieron resultados similares, pero también se comprobó que la propagación de los acúmulos es bidireccional, y se puede dar del sistema nervioso simpático al parasimpático y viceversa (Figura 2.D) [49].

De la misma forma, también se ha observado que pacientes con EP tienen una mayor expresión de TLR4 en biopsias colónicas en comparación con controles sanos de la misma edad [50]. Esta mayor expresión de TLR4 está asociada con la disbiosis intestinal y una menor integridad de la barrera intestinal. Esta disbiosis lleva a una mayor activación de TLR4, que comienza cascadas proinflamatorias a través de NF- κ B. Se ha observado que la inhibición de TLR4 intestinal reduce la neuroinflamación en modelos animales. Este hecho refuerza la relación entre la disbiosis proinflamatoria intestinal, la neuroinflamación y la EP [50, 51]. Además, se ha relacionado la formación de acúmulos de α -sinucleína con la microbiota. En este sentido, metabolitos producidos por microorganismos patógenos podrían provocar la agregación de la α -sinucleína, la cual también se ha observado por la unión de LPS sistémico a la α -sinucleína. Luego, estos agregados podrían llegar al cerebro a través del nervio vago, que comunica el sistema nervioso entérico con el SNC [52].

4. Conclusiones

La neuroinflamación crónica tiene un papel crucial en la EP, si bien aún se desconoce si es causa directa de la misma o una consecuencia que la agrava. Cada vez hay más certeza de que la enfermedad comienza de manera periférica, apareciendo agregados de α -sinucleína en el sistema nervioso entérico que llegan al cerebro y comienzan el proceso neuroinflamatorio.

Hay claras evidencias que permiten considerar a la microglía como la causante de la neuroinflamación crónica subsiguiente, que no se consigue resolver. La activación general de la microglía lleva a un círculo vicioso de neurodegeneración. Esta neurodegeneración causada por la inflamación crónica se ve agravada por la liberación de ROS por parte de disfunciones mitocondriales de neuronas dopaminérgicas. Esto se ha observado en casos de EP familiar, donde mutaciones de genes relacionados con funciones mitocondriales llevan a la muerte de neuronas dopaminérgicas.

También se ha observado que la activación patológica de la microglía lleva a disfunciones en la BHE que permiten la entrada de más células del sistema inmunitario que agravan el círculo vicioso neuroinflamatorio.

Por lo tanto, son necesarios más estudios de los mecanismos aquí discutidos que permitan determinar si la neuroinflamación causa la EP o es consecuencia patológica de la misma. Esto contribuirá al diseño de nuevos tratamientos que consigan reducir la neurodegeneración y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, Moisan F. Epidemiology of Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)*. 2015;1580:1–13. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.09.012>
2. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol*. 2016;15:1257–72. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30230-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30230-7)
3. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2017;124:901–5. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1686-y>
4. Torres-Ortega PV, Saludas L, Hanafy AS, Garbayo E, Blanco-Prieto MJ. Micro- and nanotechnology approaches to improve Parkinson's disease therapy. *J Control Release*. 2019;295:201–13. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.12.036>
5. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015;386:896–912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
6. Del Rey NLG, Quiroga-Varela A, Garbayo E, Carballo-Carbajal I, Fernández-Santiago R, Monje MHG, et al. Advances in parkinson's disease: 200 years later. *Front Neuroanat*. 2018;12:1–14. <https://doi.org/10.3389/fnana.2018.00113>
7. Pajares M, Rojo A, Manda G, Boscá L, Cuadrado A. Inflammation in Parkinson's Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Cells*. 2020;9:1–32. <https://doi.org/10.3390/cells9071687>
8. Rosborough K, Patel N, Kalia LV. α -Synuclein and Parkinsonism: Updates and Future Perspectives. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0737-y>
9. Rocha EM, De Miranda B, Sanders LH. Alpha-synuclein: Pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2018;109:249–57. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2017.04.004>
10. Hoffmann A, Etle B, Bruno A, Kulinich A, Hoffmann AC, von Wittgenstein J, et al. Alpha-synuclein activates BV2 microglia dependent on its aggregation state. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;479:881–6. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.09.109>
11. Marogianni C, Sokratous M, Dardiotis E, Hadjigeorgiou GM, Bogdanos D, Xiromerisiou G. Neurodegeneration and inflammation—an interesting interplay in parkinson's disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21:1–15. <https://doi.org/10.3390/ijms21228421>
12. Badanjak K, Fixemer S, Smajić S, Skupin A, Grünwald A. The Contribution of Microglia to Neuroinflammation in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22. <https://doi.org/10.3390/ijms22094676>
13. Bruttger J, Karram K, Wörtge S, Regen T, Marini F, Hoppmann N, et al. Genetic Cell Ablation Reveals Clusters of Local Self-Renewing Microglia in the Mammalian Central Nervous System. *Immunity*. 2015;43:92–106. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.06.012>

14. Sarlus H, Heneka MT. Microglia in Alzheimer's disease. *J Clin Invest*. 2017;127:3240–9. <https://doi.org/10.1172/JCI90606>
15. Perry VH, Holmes C. Microglial priming in neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol*. 2014;10:217–24. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.38>
16. Lazdon E, Stolero N, Frenkel D. Microglia and Parkinson's disease: footprints to pathology. *J Neural Transm*. 2020;127:149–58. <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02154-6>
17. Hume DA, Freeman TC. Transcriptomic analysis of mononuclear phagocyte differentiation and activation. *Immunol Rev*. 2014;262:74–84. <https://doi.org/10.1111/imr.12211>
18. Friedman BA, Srinivasan K, Ayalon G, Meilandt WJ, Lin H, Huntley MA, et al. Diverse Brain Myeloid Expression Profiles Reveal Distinct Microglial Activation States and Aspects of Alzheimer's Disease Not Evident in Mouse Models. *Cell Rep*. 2018;22:832–47. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.12.066>
19. Dumas AA, Borst K, Prinz M. Current tools to interrogate microglial biology. *Neuron*. 2021;109:2805–19. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.07.004>
20. Zhang QS, Heng Y, Yuan YH, Chen NH. Pathological α -synuclein exacerbates the progression of Parkinson's disease through microglial activation. *Toxicol Lett*. 2017;265:30–7. <https://doi.org/10.1016/J.TOXLET.2016.11.002>
21. Kim C, Lee HJ, Masliah E, Lee SJ. Non-cell-autonomous Neurotoxicity of α -synuclein Through Microglial Toll-like Receptor 2. *Exp Neurobiol*. 2016;25:113–9. <https://doi.org/10.5607/EN.2016.25.3.113>
22. Grazioli S, Pugin J. Mitochondrial damage-associated molecular patterns: From inflammatory signaling to human diseases. *Front Immunol*. 2018;9:832. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00832>
23. Borsche M, König IR, Delcambre S, Petrucci S, Balck A, Bruggemann N, et al. Mitochondrial damage-associated inflammation highlights biomarkers in PRKN/PINK1 parkinsonism. *Brain*. 2020;143:3041–51. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa246>
24. Tang Y, Li T, Li J, Yang J, Liu H, Zhang XJ, et al. Jmjd3 is essential for the epigenetic modulation of microglia phenotypes in the immune pathogenesis of Parkinson's disease. *Cell Death Differ*. 2014;21:369–80. <https://doi.org/10.1038/cdd.2013.159>
25. Liddel SA, Guttenplan KA, Clarke LE, Bennett FC, Bohlen CJ, Schirmer L, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature*. 2017;541:481–7. <https://doi.org/10.1038/nature21029>
26. Duarte-Azevedo M, Sander S, Tenenbaum L. GDNF, A Neuron-Derived Factor Upregulated in Glial Cells during Disease. *J Clin Med*. 2020;9:456. <https://doi.org/10.3390/jcm9020456>
27. Kotliarova A, Sidorova YA. Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor Family Ligands, Players at the Interface of Neuroinflammation and Neuroprotection: Focus Onto the Glia. *Front Cell Neurosci*. 2021;15. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.679034>
28. Rickert U, Grampp S, Wilms H, Spreu J, Knerlich-Lukoschus F, Held-Feindt J, et al. Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor Family Members Reduce Microglial Activation via Inhibiting p38MAPKs-Mediated Inflammatory Responses. *J Neurodegener Dis*. 2014;2014:1–10. <https://doi.org/10.1155/2014/369468>
29. Garbayo E, Montero-Menei CN, Ansorena E, Lanciego JL, Aymerich MS, Blanco-Prieto MJ. Effective GDNF brain delivery using microspheres-A promising strategy for Parkinson's disease. *J Control Release*. 2009;135:119–26. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2008.12.010>
30. Slevin JT, Gash DM, Smith CD, Gerhardt GA, Kryscio R, Chebrolu H, et al. Unilateral intraputamin glial cell line-derived neurotrophic factor in patients with Parkinson disease: response to 1 year each of treatment and withdrawal. *Neurosurg Focus*. 2006;20:614–20. <https://doi.org/10.3171/foc.2006.20.5.2>
31. Lang AE, Gill S, Patel NK, Lozano A, Nutt JG, Penn R, et al. Randomized controlled trial of intraputamenal glial cell line-derived neurotrophic factor infusion in Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2006;59:459–66. <https://doi.org/10.1002/ana.20737>

32. Rodríguez-Nogales C, Garbayo E, Carmona-Abellán MM, Luquin MR, Blanco-Prieto MJ. Brain aging and Parkinson's disease: New therapeutic approaches using drug delivery systems. *Maturitas*. 2016;84:25–31. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.11.009>
33. Hernando S, Herran E, Figueiro-Silva J, Pedraz JL, Igartua M, Carro E, et al. Intranasal administration of TAT-conjugated lipid nanocarriers loading GDNF for Parkinson's disease. *Mol Neurobiol*. 2018;55:145–55. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0728-7>
34. Garbayo E, Ansorena E, Lana H, Carmona-Abellan MM, Marcilla I, Lanciego JL, et al. Brain delivery of microencapsulated GDNF induces functional and structural recovery in parkinsonian monkeys. *Biomaterials*. 2016;110:11–23. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.09.015>
35. Ryan BJ, Hoek S, Fon EA, Wade-Martins R. Mitochondrial dysfunction and mitophagy in Parkinson's: From familial to sporadic disease. *Trends Biochem Sci*. 2015;40:200–10. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2015.02.003>
36. Sanders LH, McCoy J, Hu X, Mastroberardino PG, Dickinson BC, Chang CJ, et al. Mitochondrial DNA damage: Molecular marker of vulnerable nigral neurons in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2014;70:214–23. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.06.014>
37. Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxidants Redox Signal*. 2014;20:1126–67. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.5149>
38. López A, Ortiz F, Doerrier C, Venegas C, Fernández-Ortiz M, Aranda P, et al. Mitochondrial impairment and melatonin protection in parkinsonian mice do not depend of inducible or neuronal nitric oxide synthases. *PLoS One*. 2017;12:1–22. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183090>
39. Sikorska M, Lanthier P, Miller H, Beyers M, Sodja C, Zurakowski B, et al. Nanomicellar formulation of coenzyme Q10 (Ubisol-Q10) effectively blocks ongoing neurodegeneration in the mouse 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine model: Potential use as an adjuvant treatment in Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2014;35:2329–46. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.032>
40. da Rocha-Lindner G, Bonfanti-Santos D, Colle D, Gasnhar-Moreira EL, Prediger RD, Farina M, et al. Improved neuroprotective effects of resveratrol-loaded polysorbate 80-coated poly(lactide) nanoparticles in MPTP-induced Parkinsonism. *Nanomedicine (Lond)*. 2015;10:1127–38. <https://doi.org/10.2217/nnm.14.165>
41. Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic BV. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:133–50. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.188>
42. Thurgur H, Pinteaux E. Microglia in the Neurovascular Unit: Blood–Brain Barrier–microglia Interactions After Central Nervous System Disorders. *Neuroscience*. 2019;405:55–67. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.06.046>
43. Bowyer JF, Sarkar S, Tranter KM, Hanig JP, Miller DB, O'Callaghan JP. Vascular-directed responses of microglia produced by methamphetamine exposure: Indirect evidence that microglia are involved in vascular repair? *J Neuroinflammation*. 2016;13:1–15. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0526-6>
44. Neumann J, Riek-Burchardt M, Herz J, Doepfner TR, König R, Hütten H, et al. Very-late-antigen-4 (VLA-4)-mediated brain invasion by neutrophils leads to interactions with microglia, increased ischemic injury and impaired behavior in experimental stroke. *Acta Neuropathol*. 2015;129:259–77. <https://doi.org/10.1007/s00401-014-1355-2>
45. Rustenhoven J, Jansson D, Smyth LC, Dragunow M. Brain Pericytes As Mediators of Neuroinflammation. *Trends Pharmacol Sci*. 2017;38:291–304. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.12.001>
46. Braak H, Rüb U, Gai WP, Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: Possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm*. 2003;110:517–36. <https://doi.org/10.1007/s00702-002-0808-2>
47. Wood H. New models show gut–brain transmission of Parkinson disease pathology. *Nat Rev Neurol*. 2019;15:491. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0241-x>

48. Van Den Berge N, Ferreira N, Gram H, Mikkelsen TW, Alstrup AKO, Casadei N, et al. Evidence for bidirectional and trans-synaptic parasympathetic and sympathetic propagation of alpha-synuclein in rats. *Acta Neuropathol.* 2019;138:535–50. <https://doi.org/10.1007/s00401-019-02040-w>
49. Kim S, Kwon SH, Kam TI, Panicker N, Karuppagounder SS, Lee S, et al. Transneuronal Propagation of Pathologic α -Synuclein from the Gut to the Brain Models Parkinson's Disease. *Neuron.* 2019;103:627-641.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.05.035>
50. Gorecki AM, Dunlop SA, Rodger J, Anderton RS. The gut-brain axis and gut inflammation in Parkinson's disease: stopping neurodegeneration at the toll gate. *Expert Opin Ther Targets.* 2020;24:601–4. <https://doi.org/10.1080/14728222.2020.1763956>
51. Perez-Pardo P, Dodiya HB, Engen PA, Forsyth CB, Huschens AM, Shaikh M, et al. Role of TLR4 in the gut-brain axis in Parkinson's disease: A translational study from men to mice. *Gut.* 2019;68:829–43. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316844>
52. Rani L, Mondal AC. Unravelling the role of gut microbiota in Parkinson's disease progression: Pathogenic and therapeutic implications. *Neurosci Res.* 2021;168:100–12. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2021.01.001>

Este trabajo debe ser citado como:

Del Campo-Montoya R, Puerta E, Luquin MR, Garbayo E, Blanco-Prieto MJ. Neuroinflamación en la enfermedad de Parkinson. *Rev Esp Cien Farm.* 2022;3(1):14-24.

Revisión

Alteraciones fisiológicas en los trastornos de la conducta alimentaria

Physiological alterations in eating disorders

Benítez-Vidal L, Cano-Rodríguez M*

Departamento de Fisiología, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, España

*Correspondencia: mmcano@us.es

Recibido: 20.06.2022; aceptado: 14.07.2022

Resumen: Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) engloban a una serie de enfermedades mentales graves que cada vez afectan a más personas. Dentro de este trastorno encontramos varias enfermedades, pero, todas tienen en común que presentan una alteración en la conducta alimentaria. Las más importantes son anorexia nerviosa, bulimia nerviosa y trastorno por atracón. Los TCA se consideran trastornos multifactoriales puesto que están implicados numerosos factores en su aparición como factores socioculturales, biológicos, neuroendocrinológicos y psicológicos. Además, aunque son trastornos que pueden aparecer en cualquier persona independientemente de la edad o el sexo, es de destacar que son más frecuentes en mujeres jóvenes. La anorexia se caracteriza por un terror al aumento del peso y una imagen distorsionada de la figura corporal lo que lleva a que realicen dietas muy estrictas. Por su parte, la bulimia se caracteriza por la presencia de atracones y, posteriormente, conductas compensatorias para evitar el aumento del peso corporal. Por último, el trastorno por atracón es similar a la bulimia nerviosa, ya que aparecen los atracones característicos, pero no se realizan conductas compensatorias para evitar el aumento del peso corporal. El objetivo del presente trabajo fue realizar una revisión bibliográfica sobre estas patologías y sus consecuencias fisiológicas. Estos comportamientos específicos conllevan la aparición de múltiples complicaciones médicas que acaban afectando al funcionamiento de distintos sistemas fisiológicos, así como a la actividad psicosocial del paciente e incluso pueden llevar a la muerte. La anorexia es la que presenta consecuencias más graves, de las cuales, las más importantes desde el punto de vista de la peligrosidad son las óseas, cardiovasculares y endocrinas. Por otro lado, en la bulimia las complicaciones más frecuentes son las del tracto digestivo debido a las conductas purgativas y, por último, en el trastorno por atracón la complicación más frecuente es la obesidad.

Abstract: Eating disorders (ED) encompass a series of serious mental illnesses that are increasingly affecting more and more people. Within this disorder several diseases are found, however, what they all have in common is the presence of an alteration in eating behavior. The most important are anorexia nervosa, bulimia nervosa and binge eating disorder. Eating disorders are considered multifactorial disorders since numerous factors are involved in their onset, such as socio-cultural, biological, neuroendocrinological and psychological factors. In addition, although these disorders can appear in any person regardless of the age or sex, it is noteworthy that they are more frequent in young women. Anorexia is characterized by the feeling of panic in the face of weight gain and a distorted image of the body shape which leads to very strict diets. Bulimia is characterized by binge eating and, subsequently, compensatory behaviors to avoid weight gain. Finally, binge eating disorder is similar to bulimia nervosa in that characteristic binge eating occurs, but compensatory behaviors are not performed to prevent body weight gain. The aim of this study is to carry out a bibliographic review of these patholo-

gies and their physiological consequences. These specific behaviors lead to the appearance of multiple medical complications that end up affecting the functioning of different physiological systems, as well as the psychosocial activity of the patient and can even lead to his or her death. Anorexia has the most serious consequences of which the most dangerous are osseous, cardiovascular and endocrine. On the other hand, the most frequent complications in bulimia are those of the digestive tract due to purgative behaviors and, lastly, the most frequent complication is obesity in binge eating disorder (ED).

Palabras clave: Trastorno de la conducta alimentaria; Anorexia nerviosa; Bulimia nerviosa; Trastorno por atracón; Complicaciones médicas TCA. **Keywords:** Eating disorders; Anorexia nervosa; Bulimia nervosa; Binge eating disorder; Medical complications ED.

1. Introducción

Se conoce como trastorno de la conducta alimentaria (TCA) a aquella enfermedad psiquiátrica en la que existe una alteración persistente en el comportamiento relacionado con la alimentación. La obsesión por el peso, la comida o la imagen corporal pueden ser síntomas de dicha enfermedad, lo que conlleva a un deterioro tanto físico como psicosocial [1]. Normalmente, estos trastornos están asociados a otros trastornos mentales subyacentes.

1.1 Anorexia nerviosa:

La anorexia nerviosa es una enfermedad psiquiátrica grave caracterizada por un intenso pánico al aumento del peso corporal lo que genera pesos extremadamente bajos. Predomina en las mujeres y en torno al 1 % de ellas la padecen, mientras que en los hombres se reduce hasta el 0,3 % [2]. El terror a aumentar de peso junto a una imagen distorsionada de la silueta corporal genera conductas compensatorias para favorecer la pérdida de peso como ejercicio extremo, purgas o restricción dietética [3].

Existen una serie de factores que pueden favorecer el desarrollo de la enfermedad, lo que lleva a que se considere un trastorno multifactorial [4]. Entre ellos encontramos factores biológicos (predisposición genética, factores neuroendocrinos), psicológicos (alexitimia, traumas o depresión), conductuales y sociales (excesiva preocupación por el peso) [5].

Dentro de la anorexia se pueden encontrar dos tipos [6]:

- Tipo restrictiva: se produce una restricción total o parcial de la ingesta de alimentos que puede ir acompañada o no de ejercicio físico

excesivo y en los últimos tres meses no se ha producido ningún episodio de purga.

- Tipo purgativa: se caracteriza por la utilización de métodos compensatorios inadecuados para bajar de peso como la presencia de atracones y purgas en los últimos tres meses (vómitos autoinducidos o uso incorrecto de medicamentos).

1.1.1 Trastornos mentales subyacentes de anorexia

Se trata de trastornos mentales en los que se tiene un patrón tanto de pensamientos como de comportamientos que son inflexibles, muy diferentes a lo que se esperaría según su cultura y, que ocasionan problemas a la hora de relacionarse con otras personas y que son frecuentes en la anorexia [7].

- **Trastorno obsesivo compulsivo (TOC).** Se caracteriza por la presencia de obsesiones y compulsiones. Las obsesiones son ideas persistentes, intrusivas y periódicas que ocasionan inquietud o preocupación a la persona que las padece. Por su parte, las compulsiones son conductas repetitivas que sirven para disminuir la ansiedad asociada a dicha obsesión [8].

El TOC es el trastorno más importante que puede coexistir con la anorexia nerviosa. En este caso, los comportamientos compulsivos se relacionan con la obsesión por la alimentación, la insatisfacción corporal y purgas [9]. La obsesión por la delgadez y el perfeccionismo lleva a estas personas a realizar conductas repetitivas como restricción dietética y ejercicio excesivo hasta llegar a un estado de inanición [10].

- **Otros trastornos.** Aunque el TOC sea el trastorno que más pueda coexistir con la anorexia,

también presenta asociación con otros trastornos psiquiátricos. Entre ellos los más comunes son los del estado del ánimo (depresión), ansiedad y el abuso de sustancias [11].

1.2 Bulimia:

La bulimia se caracteriza por la presencia de una serie de episodios que ocurren siempre en el mismo orden. Primero hay una sobreingesta de alimentos en un periodo muy corto de tiempo. Después, la preocupación por el aumento del peso hace que se lleve a cabo conductas compensatorias para impedir el incremento del peso corporal [12].

Tanto los atracones como las conductas para compensar dichos atracones se deben producir durante un periodo de al menos tres meses y, como mínimo, una vez a la semana. Dependiendo de cuantas veces a la semana se realicen dichos actos podemos diferenciar entre leves (1-3 episodios), moderadas (4-7 episodios), graves (8-13 episodios) y extremas (14 o más episodios) [13].

En la bulimia el peso normalmente se mantiene sin ningún cambio y no presentan distorsión de la silueta corporal. Además, reconocen la falta de control que tienen con los atracones y se sienten muy avergonzadas de sus actos [14].

Al igual que ocurría en la anorexia, en la bulimia podemos encontrar dos tipos [1]:

- **Purgativa.** Se caracteriza por la presencia de atracones en un corto periodo de tiempo y que posteriormente recurren a métodos purgativos para evitar el aumento del peso como el abuso de medicamentos o la inducción del vómito.
- **No purgativa.** También encontramos los atracones característicos, pero, en este caso, no se dan esas conductas purgativas, sino que se llevan a cabo otros comportamientos para compensar esos atracones como ejercicio excesivo o ayuno (Tabla I).

Tabla 1. Diferencias entre los distintos tipos de anorexia y bulimia

| | Anorexia | | Bulimia | |
|----------------------|-------------|-----------|-----------|--------------|
| | Restrictiva | Purgativa | Purgativa | No purgativa |
| Atracones | No | Sí | Sí | Sí |
| Conductas purgativas | No | Sí | Sí | No |
| Bajo peso | Sí | Sí | No | No |
| Dieta restrictiva | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Baja autoestima | Sí | Sí | Sí | Sí |

1.2.1 Trastornos mentales subyacentes de bulimia

- **Trastorno límite de la personalidad.**

En el caso de la bulimia, los trastornos de la personalidad que más predominan son el trastorno límite de personalidad (TLP) y el trastorno antisocial. Además, se ha comprobado que las mujeres bulímicas que en el pasado fueron víctimas de abuso sexual presentan una mayor comorbilidad entre trastorno límite y TCA [15].

- **Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).**

Se trata de un trastorno del comportamiento caracterizado por tener problemas para concentrarse en una cosa concreta o por actuar sin pensar las consecuencias de sus actos. Por tener dificultad a la hora de prestar atención [16].

La impulsividad presente en las personas con TDAH puede ser la causa de su comorbilidad con bulimia debido a que es un síntoma que aparece en ambos trastornos. Además, en torno a un 40 % de las personas bulímicas presentan síntomas impulsivos en otros aspectos fuera de la alimentación como puede ser el consumo de drogas o prácticas sexuales de riesgo [17].

1.3 Trastorno por atracón (TA):

El trastorno por atracón es el desorden de la conducta alimentaria más común caracterizado por episodios recurrentes de atracones, es decir, sobreingesta de alimentos por encima de lo que se considera normal y posteriormente un gran sentimiento de pérdida de control y de culpa [18]. Este trastorno se diferencia de la bulimia en que después del atracón no se realizan conductas compensatorias lo que ocasiona que normalmente sean personas con sobrepeso [19].

Una característica del TA es que los atracones se producen como mínimo una vez a la semana durante tres meses y se dan en periodos breves de tiempo [20]. Además, aparecen conductas típicas entre las que se destacan comer muy rápido y sin compañía debido a la vergüenza que sienten, comer sin hambre y seguir incluso cuando ya se encuentran muy llenos y, por último, el sentimiento de disgusto con uno mismo después de darse el atracón [21].

1.3.1 Trastornos mentales subyacentes de TA

- **Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y trastorno de ansiedad**

El carácter impulsivo de estas personas puede generar que tengan conductas inadecuadas con la alimentación pudiendo desembocar en TA y obesidad. Las personas que presentan ambos trastornos (TA y TDAH) se les hace muy difícil controlar las ganas de comer y tienen más probabilidades de padecer un trastorno depresivo [22]. De la misma manera, los pacientes con trastorno de ansiedad pueden desarrollar TA como mecanismo para calmar la ansiedad.

El objetivo global de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre las complicaciones médicas relacionadas con los principales trastornos de la conducta alimentaria.

2. Metodología

La realización de esta revisión bibliográfica se ha llevado a cabo utilizando las bases de datos *Pubmed, PsyArticle, MedlinePlus* y *Google scholar*. Para ello, se utilizaron una serie de palabras claves tales como: *eating disorders, anorexia and medical complications, bulimia and medical complications, binge eating disorder and obesity* (y sus correspondientes en español), entre otras. También se procedió a la utilización de la base de datos de la biblioteca de la universidad de Sevilla, *Fama*.

3. Resultados y discusión

Debido a los comportamientos característicos de los TCA surgen una serie de consecuencias fisiológicas negativas que dependerán de la duración del trastorno, las conductas restrictivas y/o purgativas, y la intensidad del trastorno [23].

3.1 Complicaciones de la anorexia nerviosa

3.1.1 Endocrino-metabólicas

Debido a la inanición y a la falta de energía se ponen en marcha una serie de mecanismos endocrinos con el objetivo de aumentar la ingesta de alimentos y mantener las funciones vitales. Dentro de estos mecanismos destacan el aumento del cortisol y la hormona del crecimiento (GH), disminución de la triyodotironina (T3) e hipogonadismo hipogonadotrópico [24].

Tabla 2. Alteración electrolítica en bulimia nerviosa según la conducta purgativa

| Conducta purgativa | SANGRE | | | | | ORINA | | |
|--------------------|------------|------------------------|------------|-------------|------------------------|------------|------------|------------|
| | Sodio | Potasio | Cloro | Bicarbonato | Ph | Sodio | Potasio | Cloro |
| Laxantes | Disminuido | Disminuido | Aumentado | Disminuido | Disminuido | Disminuido | Disminuido | Aumentado |
| Vómitos | Disminuido | Disminuido | Disminuido | Aumentado | Aumentado | Aumentado | Aumentado | Disminuido |
| Diuréticos | Disminuido | Disminuido o aumentado | Disminuido | Aumentado | Aumentado o disminuido | Disminuido | Disminuido | Disminuido |

Los niveles plasmáticos del **cortisol** pueden verse aumentados en respuesta al estrés y a la hipoglucemia que actúa como estímulo para liberar la hormona liberadora de corticotropina (CRH) en el hipotálamo que, a su vez, estimula la secreción de la hormona liberadora de adenocorticotropina (ACTH) en la hipófisis generando un aumento de la secreción de cortisol en la corteza suprarrenal. Este aumento de cortisol en sangre se traduce en una alteración del metabolismo de lípidos, proteínas e hidratos de carbono con el fin de favorecer el mantenimiento de la glucemia [25].

Los pacientes con anorexia nerviosa presentan un marcado aumento en los niveles de **hormona del crecimiento**, pero una disminución en los niveles del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), ya que se genera una resistencia a la acción de la hormona del crecimiento del hígado. Con el aumento de GH lo que se pretende es el mantenimiento de la euglucemia gracias a su papel gluconeogénico. Pero si bien hay niveles altos de GH, su efector periférico a través de la IGF-1 está bajo lo que genera el escaso crecimiento en niños [25].

Por otro lado, con el objetivo de disminuir el gasto metabólico se produce hipotiroidismo que se conoce como síndrome eutiroido. Lo que ocurre es que se genera una bajada en los niveles de **tiroxina (T4) y triyodotironina (T3)**. Esta bajada se produce para ahorrar energía generando bradicardia, sequedad de la piel, caída del cabello, hipotermia e hiperreflexia. Normalmente estas alteraciones vuelven a la normalidad cuando la persona empieza con la rehabilitación nutricional [26].

Una característica importante de los pacientes con anorexia nerviosa es la existencia del hipogonadismo hipogonadotrópico de origen hipotalámico. Lo que ocurre es que se alteran los niveles de las **hormonas sexuales** debido a que disminuye el nivel de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) presente en el hipotálamo, lo que se traduce en una

bajada de hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH) por parte de la hipófisis, y por tanto de estrógenos y testosterona en gónadas. Todo esto afecta a la fertilidad y a la densidad mineral ósea [4]. Así, en estas pacientes debido al déficit de hormonas sexuales se puede producir amenorrea hipotalámica. La amenorrea está muy relacionada con la pérdida de peso corporal. Aunque puedan tener problemas para quedarse embarazadas, en ocasiones, las pacientes pueden ovular a pesar de la amenorrea. Además, también aparece disminución de la libido y puede existir disfunción eréctil. En relación al hueso, si la anorexia se produce en la pubertad, puede que no se alcance la densidad mineral ósea normal o, si se produce después, puede haber riesgo de desarrollar osteoporosis y fracturas [27].

La leptina sintetizada en el tejido adiposo influye tanto en la regulación de la ingesta de alimentos como a nivel del gasto de energía y es también una hormona que presenta efectos anabólicos óseos. La anorexia, al cursar con pérdida de tejido adiposo, provoca una bajada en los niveles de leptina lo que, a su vez, influye en el desarrollo de una amenorrea hipotalámica o amenorrea secundaria debido a una reducción en los niveles de hormonas sexuales [28].

Además de lo comentado anteriormente, existe otra serie de alteraciones endocrinas en personas anoréxicas entre las que encontramos disminución de insulina, incretinas y amilina y aumento de ghrelina, péptido YY y adiponectina [29] (Figura 1).

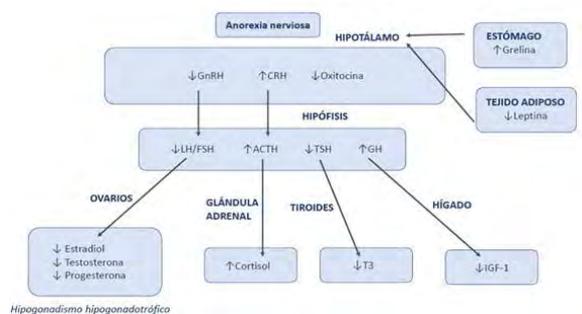


Figura 1. Alteraciones endocrino-metabólicas presentes en la anorexia nerviosa

La ghrelina es una hormona orexigénica que interviene estimulando el apetito y es un secretagogo de la GH y adenocorticotropina. La secreción de ghrelina disminuye con la ingesta de alimentos con lo cual su aumento

es un mecanismo adaptativo para favorecer la ingesta. En anorexia los niveles plasmáticos de esta hormona están elevados y solo se normaliza cuando las pacientes recuperan el peso normal. Este aumento de ghrelina influye en que también estén altos los niveles de GH en estas pacientes [30].

Por otra parte, la insulina y la amilina son dos hormonas anabólicas óseas que en la anorexia nerviosa se encuentran disminuidas. La baja cantidad de insulina hace que se lleve a cabo mecanismos como glucogenólisis y gluconeogénesis para mantener los niveles de glucosa en sangre, que por otro lado va acompañado de un estímulo de la lipólisis [28].

La limitación a la hora de ingerir alimentos y el exceso de ejercicio favorece que se agoten las reservas de glucógeno hepáticas con lo cual se altera el metabolismo de la glucosa y se producen hipoglucemias. Cuando la anorexia es muy leve puede que no haya hipoglucemia. Sin embargo, si son más graves puede llegar a producirse la muerte [27].

También encontramos alteraciones con respecto a la hormona antidiurética (ADH) debido al aumento muy elevado en la ingesta de agua acompañada de purgas frecuentes, hipovolemia y alteración de la reabsorción a nivel renal por la malnutrición. Además, la presencia de purgas (en el caso de la anorexia purgativa) y la utilización de psicótropos puede generar una alteración en la secreción de la ADH generando hiponatremia [26].

A nivel de electrolitos podemos encontrar que se produzca hipopotasemia, hipomagnesemia o hipofosfatemia. Normalmente el déficit de potasio se debe a las conductas purgativas y puede llegar a convertirse en un problema serio relacionándose con riesgo de desarrollo de arritmia cardíaca [31].

Por último, encontramos el conocido como síndrome de realimentación. Este síndrome se puede dar cuando se está llevando a cabo la rehabilitación nutricional ya que la ingesta de carbohidratos favorece la liberación de insulina lo que induce el aumento de la absorción a nivel celular del magnesio, potasio y fósforo [6]. Las consecuencias del síndrome de realimentación son varias encontrando retención de agua y sodio, problemas cardíacos y del metabolismo de

hidratos de carbono y lípidos, hipomagnesemia, hipopotasemia e hipofosfatemia [32].

3.1.2 Cardiovasculares

Las complicaciones cardiovasculares pueden ser tanto estructurales o funcionales. Con respecto a las alteraciones estructurales encontramos una reducción del tamaño del ventrículo izquierdo y pérdida de masa miocárdica lo que puede desembocar en dolor torácico y palpitaciones. Además, también puede aparecer fibrosis miocárdica y derrame pericárdico [33].

En relación con las alteraciones funcionales, la disminución del gasto cardíaco puede dar una insuficiencia cardíaca acompañada por trastornos del ritmo como arritmias, bradicardia, bajadas de tensión y ortostatismo [34]. Otras alteraciones que podemos encontrar puede ser la prolongación del segmento QT, prolapso de la válvula mitral y disfunción del miocardio [35].

3.1.3 Gastrointestinales

Las complicaciones gastrointestinales en la anorexia nerviosa abarcan desde el esófago hasta el intestino. De esta manera encontramos que las consecuencias más frecuentes son trastorno de la motilidad gástrica (gastroparesia), náuseas, vómitos, estreñimiento y distensión abdominal [24].

A nivel del esófago, encontramos complicaciones como puede ser pirosis, trastornos de la motilidad (acalasia), disfagia, regurgitación y mayor riesgo de cáncer y esófago de Barret. Además, en la anorexia purgativa los vómitos pueden producir síntomas muy parecidos a la enfermedad por reflujo gastroesofágico [36].

A nivel del estómago, también encontramos trastornos de la motilidad (gastroparesia), un incremento de la plenitud posprandial, retraso en el vaciamiento gástrico y mayor sensación de saciedad [37].

A nivel del intestino, encontramos como síntoma más destacable el estreñimiento debido a la gran restricción dietética o al uso de medicamentos antidepresivos. Además, el ejercicio excesivo y las conductas purgativas favorecen el incremento de presión intraabdominal que puede alterar los músculos de la pelvis y producir rabiomíolisis debida a la inanición [36].

Desde el punto de vista del **páncreas**, encontramos que en raras ocasiones se puede llegar a producir una pancreatitis aguda cuando se está produciendo la rehabilitación nutricional. Esta pancreatitis, si se produce, puede detectarse por un dolor epigástrico con náuseas y vómitos y normalmente se debe al incremento de amilasas y lipasas pancreáticas [27].

3.1.4 Óseas

Aunque las complicaciones cardíacas son las más importantes desde el punto de vista de la peligrosidad, las complicaciones óseas son las más frecuentes y constantes aumentando el riesgo de fracturas por fragilidad [38].

El riesgo de fracturas en personas anoréxicas es siete veces superior a personas sanas debido a la baja densidad mineral ósea (DMO). Las fracturas que se producen con más frecuencia se dan en vértebras, radio y la parte superior del fémur [39]. También se encuentran riesgo de padecer fracturas costales debido a los múltiples esfuerzos por inducir el vómito en el caso de la anorexia nerviosa purgativa. Además, a diferencia de otras complicaciones descritas anteriormente, la rehabilitación nutricional puede que no sea suficiente para recuperar la densidad mineral ósea [38].

Para explicar cómo se producen las alteraciones óseas tenemos que centrarnos en el grado de inanición que tenga la paciente y las alteraciones metabólicas que presente [40]. Como se comentó anteriormente, debido a la inanición se produce hipogonadismo hipogonadotrofo. Esta disminución de estrógenos y gonadotropinas favorece la baja densidad mineral ósea debido a que se pierde el efecto inhibitor sobre los osteoclastos que tienen los estrógenos, favoreciendo la resorción del hueso y, por tanto, destruyéndose más rápido. Además, si la anorexia se genera durante la adolescencia temprana, etapa en la que aún se están desarrollando los huesos, se favorece aún más el efecto perjudicial en el desarrollo. Y, aunque la paciente se recupere después de la amenorrea hipotalámica, el efecto que deja a nivel de los huesos puede quedarse a largo plazo [41].

Es importante destacar que, aunque el ejercicio resulta beneficioso para prevenir la osteoporosis posmenopáusica, hay que tener en cuenta que en la anorexia se tiene que sopesar si el hecho

de que hagan ejercicio va a ir ligado a la ingesta suficiente de alimento para compensar el gasto calórico o no. Además, el ejercicio vigoroso resulta perjudicial en la DMO [40].

También se ha descrito que las pacientes anoréxicas presentaban una disminución en la secreción de leptina por parte de los adipocitos que se relaciona de forma directa con la baja DMO. Por el contrario, los niveles del péptido YY se encuentran aumentados lo que también favorece la pérdida de masa ósea puesto que inhibe la proliferación de osteoblastos [42].

Como se ha comentado anteriormente, el IGF-1 se encuentra disminuido, el cual es un anabolizante óseo que estimula a los osteoblastos los cuales favorecen la formación de hueso, con lo cual se disminuye la DMO [43].

El aumento del cortisol, debido tanto al aumento de su secreción en la glándula suprarrenal como una bajada del aclaramiento renal, también influye negativamente en la pérdida de hueso ya que tiene un efecto inhibitor sobre los osteoblastos favoreciéndose la resorción del hueso [44].

Por último, niveles bajos de oxitocina, la cual es un anabólico óseo, y de amilina y niveles altos de adiponectina influyen también en la DMO de forma negativa [31].

3.1.5 Renales

A nivel renal se puede encontrar una disminución de la filtración glomerular, alteraciones hidroelectrolíticas, uremia prerrenal, aumento de creatinina, nefropatía hipokalémica, edema, poliuria y fallo renal crónico [28].

3.1.6 Dermatológicas

Los problemas dermatológicos que se producen en la anorexia nerviosa son diversos. Algunos se generan como consecuencia de la baja temperatura corporal y como un intento por mantener estable la temperatura, pudiendo encontrar entre ellos el mayor crecimiento de vello en ambos lados de la cara y espalda (lanugo) o el incremento del acné. Otros como piel muy seca que puede agrietarse, decoloración azul de la piel (acrocianosis) y pernio son debidos a la malnutrición y pueden estar relacionados con un estado deficiente en vitaminas. Estos efectos adversos normalmente revierten una vez que se produce el aumento del peso corporal [44].

3.1.7 Hematológicas

A nivel hematológico encontramos que se afectan tanto los eritrocitos, los glóbulos blancos como las plaquetas. De esta manera, se puede apreciar anemia, leucopenia, neutropenia, linfopenia y, cuando la enfermedad va empeorando, se agravan aún más estos problemas. También se pueden producir alteraciones en las inmunoglobulinas G y A. Sin embargo, no se ha observado que presenten mayor riesgo de padecer infecciones [28].

En pacientes con un estado bastante avanzado de la enfermedad la complicación hematológica más común es la anemia ferropénica seguida de leucopenia con afectación a la inmunidad celular. También encontramos riesgo de hemorragias y pancitopenia si se produce una alteración en la médula ósea [26].

3.1.8 Neurológicas, cognitivas y del comportamiento

Debido al grado de desnutrición de estas pacientes se puede observar signos de atrofia cerebral encontrando un aumento del líquido cefalorraquídeo y una disminución de la sustancia gris, en estados avanzados, aunque no se conocen bien los mecanismos por los que puede producirse. Otra característica es que pueden llegar a sufrir cefaleas y convulsiones debido a las alteraciones electrolíticas. Por último, la falta de ingesta de vitaminas B pueden favorecer el desarrollo de neuropatías, sin embargo, una vez que se recupera el peso normal se revierten estos problemas. También pueden presentarse disfunciones neuropsicológicas que generen problemas relacionados con la memoria o la atención, alteraciones visuales o de flexibilidad cognitiva [34].

3.1.9 Pulmonares

Las alteraciones pulmonares son menos frecuentes. La inanición puede afectar al diafragma generando una alteración en su función y una disminución de los músculos respiratorios. En casos más graves puede aparecer neumotórax y presencia de aire en el mediastino que se conoce como neumomediastino [44].

3.2 Complicaciones de la bulimia nerviosa:

Dentro de la bulimia nerviosa las complicaciones médicas se producen principalmente a causa de las conductas purgativas llevadas a cabo después

de los atracones entre las que se incluyen los vómitos autoinducidos y el abuso de laxantes o diuréticos [45].

3.2.1 Metabólico-endocrinas

Las conductas purgativas pueden favorecer que se produzca un desequilibrio electrolítico que al final favorezca el desarrollo de eventos cardiovasculares negativos como arritmias ventriculares, insuficiencia cardíaca congestiva o muerte cardíaca súbita [46].

Dependiendo de la conducta purgativa que caracterice a la persona se pueden producir efectos diferentes a nivel de electrolitos (Tabla II). Tanto el uso de diuréticos, laxantes o el vómito autoinducido generan hiponatremia e hipopotasemia. Los vómitos recurrentes provocan pérdida de electrolitos y deshidratación de tal forma que el organismo para intentar compensar la falta de agua intenta retenerla y se estimula al sistema renina-angiotensina-aldosterona. De esta manera se intenta favorecer la absorción a nivel renal de sodio y bicarbonato generando alcalosis metabólica e hipopotasemia que se conoce como síndrome de pseudo Bartter [47]. Sin embargo, el abuso de laxantes genera el efecto contrario acidosis metabólica hiperclorémica y una bajada del pH debido a la pérdida de bicarbonato intestinal [25].

Por otro lado, se puede llegar a producir hipercolesterolemia debido a que durante los atracones realizan un consumo muy excesivo de carbohidratos y grasas que acaban alterando el perfil lipídico y tener efectos aterogénicos negativos [46].

3.2.2 Cardiovasculares

Los riesgos cardiovasculares que se pueden desencadenar en personas con bulimia nerviosa incluyen diferentes cardiopatías isquémicas, trastornos de la conducción, aterosclerosis e infarto de miocardio. Las conductas purgativas recurrentes pueden favorecer la hipotensión y una bajada de la frecuencia del pulso [46].

3.2.3 Dermatológicas

Una de las conductas purgativas que se da con más frecuencia en las pacientes bulímicas es el vómito autoinducido mediante la introducción

de los dedos en la boca. Cuando esta conducta se lleva a cabo de forma repetida se producen abrasiones en la piel de la mano debido a la acidez del contenido estomacal, dando como resultado callosidades principalmente en los nudillos, conocido como signo de Russell [47] (Figura 2).



Figura 2. Callosidades presentes en las manos de una persona bulímica (signo de Russell).

El uso indiscriminado de medicación como laxantes o diuréticos puede generar efectos secundarios a nivel cutáneo tales como fotosensibilidad o urticaria [48]. Además, pueden aparecer conductas autolesivas como cortes o hematomas autoinfligidos y petequias en la cara debido al esfuerzo para realizar el vómito [23].

3.2.4 Pulmonares

Es importante resaltar que los vómitos repetidos pueden llegar a ser un problema grave a nivel pulmonar puesto que puede producirse una broncoaspiración con neumonía. Además, el esfuerzo tan grande que llevan a cabo para favorecer el vómito puede generar un incremento de la presión en el interior de los alvéolos y neumomediastino [47].

3.2.5 Del tracto digestivo

a. Cavidad oral

- Erosión dental

Debido a las conductas purgativas autoinducidas se produce una erosión de las piezas dentales superiores (Figura 3). Las piezas dentales inferiores están más protegidas durante el vómito ya que la lengua empuja hacia delante el contenido del estómago. Por otro lado, el vómito favorece la erosión química del esmalte debido al pH ácido que normalmente va acompañado de cepillado abusivo después de realizarlo lo que favorece la erosión mecánica de los mismos [49]. Además, los vómitos recurrentes, las malas conductas alimentarias, el abuso de

medicamentos como diuréticos o laxantes y a la deshidratación, provoca xerostomía, siendo frecuente una reducción del flujo salival y una apariencia de la saliva más viscosa y espesa que favorecen la aparición de caries dental [50].

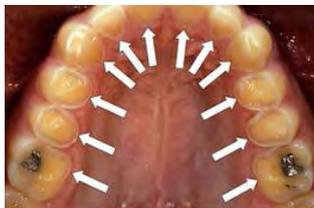


Figura 3. Erosión dental en paciente con bulimia nerviosa

- Alteraciones periodontales

Otra de las alteraciones comunes en pacientes con bulimia nerviosa es la gingivitis. La deshidratación de la cavidad bucal y la mala alimentación como un déficit de vitamina C puede influir en el sangrado gingival y en el incremento de la infección periodontal [51].

- Sialoadenitis

La sialoadenitis hace referencia a una hipertrofia de las glándulas salivares parótidas y es una consecuencia bastante común en los pacientes con bulimia nerviosa. Este agrandamiento se produce en ambos lados de la cara y puede ser un problema de imagen añadido para estas pacientes que ya de por sí tienen un enfoque de su imagen muy exagerado [49].

- Lesiones en lengua y mucosa

Las lesiones en la cavidad bucal pueden deberse a que para inducir el vómito algunas personas se introducen ciertos objetos y al hacerlo se hacen daño. Si embargo, estas lesiones se producen principalmente debido a la mala nutrición que acaba desembocando en queilosis, apareciendo así pequeñas heridas en los labios o comisuras de la boca [51].

b. Esófago

A nivel del esófago se puede producir acalasia esofágica debido a los episodios recurrentes de vómitos autoinducidos. La acalasia se caracteriza por presentar una falta de peristaltismo a nivel del esófago en respuesta a la deglución. Debido

a esto pueden aparecer problemas a la hora de tragar, acidez de estómago y favorecer la pérdida de peso. También puede aparecer sangrado por roturas en el esófago debido a las conductas purgativas repetidas [52].

c. Estómago

Con respecto al estómago puede aparecer presión epigástrica y plenitud posprandial debido a las grandes cantidades de alimento que consumen durante los atracones [36]. Debido a estos atracones repetitivos es característico que las pacientes con bulimia presenten una sensación retardada de saciedad, mayor capacidad gástrica, un retraso en el vaciamiento gástrico y una bajada de la colecistoquinina posprandial que también afecta a la sensación de saciedad. Por otra parte, encontramos que una posible alteración del nervio vago aferente que envía señales desde el intestino al cerebro podría influir en la sensación de no estar saciado [45].

d. Intestino

A nivel del intestino la complicación más común que suele aparecer es el estreñimiento. También encontramos que el consumo abusivo de medicamentos laxantes puede favorecer una peristalsis anormal del mismo. Además, encontramos que se puede generar colon catártico, debido al abuso de laxantes, e incluso prolapso rectal debido a que el esfuerzo que hacen para provocar el vómito genera un aumento de la presión intraabdominal que lo desembocaría [49].

3.3 Complicaciones del trastorno por atracón:

Aunque el trastorno por atracón sea el más común dentro de los trastornos de la conducta alimentaria y aparentemente algo menos peligroso, esto no quita que puedan aparecer complicaciones [53].

Entre las complicaciones encontramos que la más importante es la obesidad puesto que aquí no se realizan conductas compensatorias después de realizar el atracón. Además, también pueden aparecer otras complicaciones como diabetes tipo 2, síndrome metabólico e hipertensión. También podemos encontrar asma, alteraciones del sueño, síntomas gastrointestinales, dolores musculares y complicaciones durante el embarazo [25].

4. Conclusión

En conclusión, los trastornos de la conducta alimentaria son enfermedades psiquiátricas graves que no deben pasar desapercibidas puesto que llevan asociados muchos problemas médicos de los cuales algunos de ellos son

irreversibles y pueden comprometer la vida de los pacientes. Estas complicaciones dependerán de los comportamientos propios de cada enfermedad. Además, se necesitan más estudios para comprobar cuáles pueden ser las consecuencias fisiológicas de estos trastornos de la conducta alimentaria a largo plazo.

Referencias bibliográficas

1. López C, Treasure J. Trastorno de la conducta alimentaria en adolescentes: descripción y manejo. *Rev Med Clin Condes*. 2011;22(1):85-97.
2. Yao S, Larsson H, Norring C, Birgegård A, Lichtenstein P, D'Onofrio BM et al. Genetic and environmental contributions to diagnostic fluctuation in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Psychological Medicine*. 2019;1-8. doi:10.1017/S0033291719002976
3. Arbués ER, Martínez B, Granada JM, Echániz E, Pellicer B, Juárez R et al. Conducta alimentaria y su relación con el estrés, la ansiedad, la depresión y el insomnio en estudiantes universitarios. *Nutr Hosp*. 2019;36(6):1339-45. doi: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02641>
4. Duarte J, Zerón M. Trastornos de la Conducta Alimentaria. *Problema de Salud Pública*. 2019;1:33-8.
5. Treasure J, Duarte TA, Schmidt U. Eating disorders. *Lancet*. 2020;395:899-911.
6. Thomas JJ, Mickley DW, Derenne JL, Klibanski A, Murray HB, Eddy KT. Trastornos de la conducta alimentaria: evaluación y tratamiento. *Massachusetts Gen Hosp Tratado Psiquiatr Clínica*. 2017;412-27.
7. MedlinePlus en español [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EEUU). Trastornos de la personalidad; [actualizado 9 junio de 2021; consultado en Junio de 2021]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000939.htm>
8. Sanz-Vellosillo P, Fernández-Cuevas A. Trastorno obsesivo compulsivo. *Medicine*. 2015;11(84):5008-14.
9. Levinson CA, Brosof LC, Ram SS, Pruitt A, Russell S, Lenze EJ. Obsessions are strongly related to eating disorder symptoms in anorexia nervosa and atypical anorexia nervosa. *Eat Behav*. 2019;34:101298. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2019.05.001>
10. Pamies L, Quiles Y. Perfeccionismo y factores de riesgo para el desarrollo de trastornos alimentarios en adolescentes españoles de ambos géneros. *An Psicol*. 2014;30(2):620-6. <https://doi.org/10.6018/analesps.361951>
11. Lewis-Smith H, Bray I, Salmon D, Slater A. Prospective Pathways to Depressive Symptoms and Disordered Eating in Adolescence: A 7-Year Longitudinal Cohort Study. *J Youth Adolesc*. 2020;49(10):2060-74. <https://doi.org/10.1007/s10964-020-01291-1>
12. Portela de Santana ML, da Costa-Ribeiro H, Mora-Giral M, Raich RM. La epidemiología y los factores de riesgo de los trastornos alimentarios en la adolescencia; una revisión. *Nutr Hosp*. 2012;27(2):391-401. doi:10.3305/nh.2012.27.2.5573
13. Gómez-Candela C, Palma-Milla S, Miján de la Torre A, Rodríguez-Ortega P, Matía-Martín P, Loria-Kohen V, et al. Consenso sobre la evaluación y el tratamiento nutricional de los trastornos de la conducta alimentaria: Bulimia nerviosa, trastorno por atracón y otros. *Nutr Hosp*. 2018;35(1):49-97. doi: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.1561>
14. Hamdan JA, Mela AD, Pérez-Hormiga M, Bastidas BE. Trastornos de la alimentación: Anorexia nerviosa y bulimia nerviosa. *Rev Fac Salud*. 2017;9(1):9-19. doi: <https://doi.org/10.25054/rfs.v9i1.1827>
15. Echeburúa E, Marañón I. Comorbilidad de los trastornos de la conducta alimentaria con los trastornos de la personalidad. *Psicol Conductual*. 2001;9(3):513-25.

16. Ravi P, Khan S. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Association With Obesity and Eating Disorders. *Cureus*. 2020;12(12):1-7. doi: 10.7759/cureus.12085
17. Tong L, Shi H, Li X. Associations among ADHD, Abnormal Eating and Overweight in a non-clinical sample of Asian children. *Sci Reports*. 2017;7(1):1-8. doi:10.1038/s41598-017-03074-4
18. Australia and New Zealand Academy for Eating Disorders (ANZAED). Bringing binge eating disorder into focus: The sidelined eating disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. 2018;52(10):917-8. <https://doi.org/10.1177/0004867418797430>
19. National Institute of Mental Health. "trastornos de la alimentación". Dpto. de Salud y Servicios Humanos de los EEUU. 2018.
20. Brownley KA, Berkman ND, Peat CM, Lohr KN, Cullen KE, Bann CM, et al. Binge-Eating Disorder in Adults A Systematic Review and Meta-analysis. 2016;165(6):409-27. doi:10.7326/M15-2455
21. Da Luz FQ, Hay P, Touyz S, Sainsbury A. Obesity with comorbid eating disorders: Associated health risks and treatment approaches. *Nutrients*. 2018;10(7):1-9. doi:10.3390/nu10070829
22. Ptacek R, Stefano GB, Weissenberger S, Akotia D, Raboch J, Papezova H, et al. Attention deficit hyperactivity disorder and disordered eating behaviors: Links, risks, and challenges faced. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:571-9. <http://dx.doi.org/10.2147/NDT.S68763>
23. Gómez-Candela C, Palma-Milla S, Miján de la Torre A, Rodríguez-Ortega P, Matía P, Loria-Kohen V et al. Consenso sobre la evaluación y el tratamiento nutricional de los trastornos de la conducta alimentaria: Anorexia nerviosa, Bulimia nerviosa, trastorno por atracón y otros. *Nutr Hosp*. 2018;35(Nº Extra. 1):1-9. doi: <http://dx.dpi.org/10.20960/nh.1745>
24. Madruga D, Leis R, Lambruschini N. Trastornos del comportamiento alimentario: anorexia nerviosa y bulimia nerviosa. En: Asociación Española de Pediatría. *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica SEGHNPAEP*. 2ª ed. Barcelona: Ergón, 2010:325-39.
25. Gabler G, Olgún P, Rodríguez A. Complicaciones Médicas De Los Trastornos De La Conducta Alimentaria. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2017;28(6):893-900.
26. Peña VM. Complicaciones Médicas de los pacientes con Trastornos Alimentarios y de la Ingestión de Alimentos. *Rev Psicoter*. 2020;31(115):115-28. doi:10.33898/rdp.v31i115.336
27. Mehler PS, Brown C. Anorexia nervosa – medical complications. 2015;3(11):1-8. doi: 10.1186/s40337-015-0040-8.
28. Muñoz-Calvo MT. Mesa de Actualización II: Actualización de los trastornos del comportamiento alimentario. Complicaciones crónicas de los trastornos del comportamiento alimentario. *Adolescere*. 2019;7(2):30-5.
29. Misra M, Klibanski A. Endocrine consequences of anorexia nervosa. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;8587(13):1-12. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70180-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70180-3)
30. Schalla MA, Stengel A. The Role of Ghrelin in Anorexia Nervosa. *Int J Mol Sci*. 2018 Jul 20;19(7):2117. doi: 10.3390/ijms19072117
31. Schorr M, Miller KK. The endocrine manifestations of anorexia nervosa: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Mar;13(3):174-86. doi:10.1038/nrendo.2016.175
32. Segreda S, Segura C. Anorexia nerviosa en adolescentes y adultos. *Rev Cienc y Salud Integr Conoc*. 2020;4(4):212-22.
33. Marín V, Rybertt V, Briceño AM, Abufhele M, Donoso P, Cruz M, et al. Trastornos de la conducta alimentaria: alteraciones cardiovasculares al ingreso y evolución a 3 meses. *Rev Med Chile*. 2019;147:47-52.
34. Gómez-Candela C, Palma-Milla S, Miján de la Torre A, Rodríguez-Ortega P, Matía P, Loria- Kohen V et al. Consenso sobre la evaluación y el tratamiento nutricional de los trastornos de la conducta alimentaria: anorexia nerviosa. *Nutr Hosp*. 2018;35(1):11-48. doi: <http://dx.dpi.org/10.20960/nh.1561>
35. Gaete MV, López C, Matamala M. Trastornos de la conducta alimentaria en adolescentes y jóvenes. Parte II. Tratamiento, complicaciones médicas, curso y pronóstico, y prevención clínica. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2012;23(5):579-91.

36. Santonicola A, Gagliardi M, Guarino MPL, Siniscalchi M, Ciacci C, Iovino P. Eating disorders and gastrointestinal diseases. *Nutrients*. 2019;11(12):1-17.
37. Riedlinger C, Schmidt G, Weiland A, Stengel A, Giel KE, Zipfel S, et al. Which symptoms, complaints and complications of the gastrointestinal tract occur in patients with eating disorders? A systematic review and quantitative analysis. *Front Psychiatry*. 2020;11(195):1-18. doi: 10.3389/fpsyt.2020.00195
38. Nakamura Y, Kamimura M, Koiwai H, Kato H. Adequate nutrition status important for bone mineral density improvement in a patient with anorexia nervosa. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:945-8. <http://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S160280>
39. Legroux I, Cortet B. Factors influencing bone loss in anorexia nervosa: assessment and therapeutic options. *RMD*. 2019;5:1-8. doi:10.1136/rmdopen-2019-001009
40. Robinson L, Aldridge V, Clarck EM, Misra M, Micali N. Pharmacological treatment options for low Bone Mineral Density and secondary osteoporosis in Anorexia Nervosa: A systematic review of literature. *J Psychosom Res*. 2017;98:87-97.
41. Steinman J, Shibli-Rahhal A. Anorexia Nervosa and Osteoporosis: Pathophysiology and Treatment. *Calcif Tissue Int*. 2019;26(3):133-43. <https://doi.org/10.11005/jbm.2019.26.3.133>
42. Robinson L, Micali N, Misra M. Eating disorders and bone metabolism in women. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29(4):488-96. doi:10.1097/MOP.0000000000000508
43. Fazeli PK, Klibanski A. Effects of Anorexia Nervosa on Bone Metabolism. 2018;39:895-910. doi: 10.1210/er.2018-00063
44. Westmoreland P, Krantz MJ, Mehler PS. Medical Complications of Anorexia Nervosa and Bulimia. *Am J Med*. 2016;129(1):30-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.06.031>
45. Achamrah N, Grigioni S, Coëffier M, Ainseba N, Déchelotte P. Gastric Necrosis After Binge Eating in Bulimia: Recovery From Eating Disorder After Total Gastrectomy. *Front Psychiatry*. 2020;11(741):1-6. doi: 10.3389/fpsyt.2020.00741
46. Tith RM, Paradis G, Potter BJ, Low N, Healy-Profítos J, He S et al. Association of Bulimia Nervosa With Long-term Risk of Cardiovascular Disease and Mortality Among Women. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(1):44-51. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.2914
47. Mehler PS, Rylander M. Bulimia Nervosa - Medical complications. *J Eat Disord*. 2015;3(12):1-5. doi: 10.1186/s40337-015-0044-4
48. Strumia R. Eating disorders and the skin. *Clinics in Dermatology*. 2013;31(1):80-5.
49. Forney KJ, Buchman-Schmitt JM, Keel PK, Frank GKW. The Medical Complications Associated with Purging. *Int J Eat Disord*. 2016;49(3):249-59. doi: 10.1002/eat.22504
50. Romero-Mota Y, Sayago P, Moreno-Fuentes AI. Complicaciones médicas de las conductas purgativas. Consecuencias de la alimentación. 2015;21:2260-76.
51. Guerreo-Castellón MP, Barajas-Cortés LL, Aguiar-Fuentes EG, Negrete-Castellanos MA, Gutierrez-Rojo JF. Manifestaciones bucales de los trastornos de la conducta alimentaria: anorexia y bulimia. *Rev Tamé*. 2019;8(23):951-5.
52. Kutuk MO, Guler G, Tufan AE, Toros F, Kaytanli U. Achalasia as a complication of bulimia nervosa: A case report. *South African J Psychiatry*. 2017;23(1):1-3. <https://doi.org/10.4102/sajpsychiatry.v23.996>
53. Berny MC, Rodríguez-López D, Cisneros-Herrera J, Guzmán-Díaz G. Trastornos de la Conducta Alimentaria. *Bol Cien Esc Super Atotonilco Tula*. 2020;7(14):15-21.

Este trabajo debe ser citado como:

Benítez-Vidal L, Cano-Rodríguez M. Alteraciones fisiológicas en los trastornos de la conducta alimentaria. *Rev Esp Cien Farm*. 2022;3(1):25-36.



Artículo original

Avenzoar de Sevilla, un precursor del uso racional del medicamento en el siglo XII

Avenzoar of Seville, a precursor of the rational use of medicine in the twelfth century

Herrera-Carranza M

Jefe de Servicio jubilado de la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva

*Correspondencia: mherreracarranza@hotmail.com

Recibido: 01.02.2022; aceptado: 02.07.2022

Resumen: *Objetivo.* Exponer el papel precursor de Avenzoar (Sevilla, 1091-1161) en la aplicación del concepto «uso racional del medicamento», definido por la Conferencia de Expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1985, como la administración de fármacos apropiados para las necesidades clínicas de los pacientes, a dosis ajustadas a su situación particular, durante un periodo adecuado de tiempo y al mínimo costo posible para ellos y para la comunidad. *Métodos.* Análisis de su obra principal, el Kitab al-Taysir fi mudawat wa al-tadbir o *Libro que facilita la terapéutica y la dieta*, e investigación de los componentes de dicho concepto incluidos de forma explícita en el texto. *Resultados.* El Taysir se diferencia de los tratados de medicina general de los grandes médicos de la ciencia árabe en el periodo de su mayor esplendor (Rhazes, Haly Abbas, Avicena, Averroes), por su sentido práctico, la independencia de criterio y la multitud de observaciones directas expuestas en forma de casos clínicos propios. En las casi doscientas entidades mórbidas descritas, expone múltiples recetas magistrales, nuevas vías de administración, uso de medicamentos para la prevención primaria, formulaciones específicas, técnicas de elaboración de compuestos, jarabes, electuarios, píldoras, tabletas, triacas y toda clase de preparados farmacéuticos. En estas prescripciones, Avenzoar cumple cada una de las etapas de la estrategia terapéutica mencionada: 1ª) hace un diagnóstico específico; 2ª) establece los objetivos de tratamiento; 3ª) diseña un plan terapéutico completo; 4ª) selecciona el medicamento de acuerdo a su perfil farmacológico, eficacia, seguridad, conveniencia, disponibilidad y costes; 5ª) determina el régimen adecuado de dosificación; 6ª) da instrucciones para el paciente y, 7ª) supervisa y vigila el tratamiento y el resultado de la terapia. *Conclusiones.* Dentro del contexto científico-histórico de la medicina del siglo XII, Avenzoar describe todos los componentes de esta doctrina terapéutica actual con ocho siglos de anticipación.

Abstract. *Objective.* Expose the pioneering role of Avenzoar (Seville, 1091-1161) in the application of the concept of “rational use of medicine”, defined by the Conference of Experts of the World Health Organization (WHO) in 1985, as the administration of appropriate drugs for the clinical needs of patients, at doses adjusted to their particular situation, during a adequate period of time and at the minimum possible cost for them and for the community. *Methods.* Analysis of his main work, the Kitab al-Taysir fi mutawat wa al-tadbir or Book that facilitates therapeutics and diet, and investigation of the components of said concept explicitly included in the text. *Results.* The Taysir differs from the general medicine treatises of the great doctors of Arab science in the period of its greatest splendor (Rhazes, Haly Abbas, Avicenna, Averroes), due to its practicality, independence of criteria and the multitude of observations direct exposed in the form of own clinical cases. In the almost two hundred morbid entities described, it

exposes multiple master recipes, new routes of administration, use of medicines for primary prevention, specific formulations, techniques for preparing compounds, syrups, electuaries, pills, tablets, triacs and all kinds of pharmaceutical preparations. In these prescriptions, Avenzoar fulfills each of the stages of the mentioned therapeutic strategy: 1st) it makes a specific diagnosis; 2nd) you establish the treatment objectives; 3rd) designs a complete therapeutic plan; 4th) select the medicine according to its pharmacological profile, efficacy, safety, convenience, availability and costs; 5th) determines the appropriate dosage regimen; 6th) gives instructions to the patient and, 7th) supervises and monitors the treatment and the result of the therapy. *Conclusions.* Within the scientific-historical context of 12th century medicine, Avenzoar describes all the components of this current therapeutic doctrine eight centuries in advance.

Palabras clave: Avenzoar, Uso racional medicamento, Ibn Zuhr, Kitab al-Taysir, Prescripción médica, Medicina Al-Andalus. **Keywords:** Avenzoar, Rational use of medicine, Ibn Zuhr, Kitab al-Taysir, Medical prescription, Medicine Al-Andalus.

1. Introducción

Abu Marwan Abd al-Malik ibn Zuhr ibn Abd al-Malik ibn Muhammad, al-Isbili al-Iyadī, conocido como Ibn Zuhr entre los árabes y Avenzoar en el orbe latino, nació en Sevilla en el año 1091, bajo el dominio almorávide de Al-Andalus. Miembro de una noble y culta familia andalusí de origen árabe, dedicó su vida a la medicina al igual que su padre y su abuelo. Médico de la corte como su progenitor, su proximidad al poder gubernamental le involucró en las intrigas palaciegas y los vaivenes políticos de ese momento histórico. Apoyado por el gobernador de la ciudad -hermano del príncipe-, a quién salvó de morir envenenado, se vio envuelto en las luchas del círculo familiar real con desenlace sombrío para él. Perdido el favor del emir Alí ibn Yusuf (1106-1145), sufrió primero persecución y después prisión durante diez años (1131-1141) en Marrakech (Marruecos), la capital del imperio almorávide. Luego de ser liberado, rehabilitado y protegido por la siguiente dinastía bereber norteafricana, los almohades, pudo retornar a su ciudad natal sobre 1146 o 1147, donde ejerció otra vez de médico real, en esta ocasión del nuevo soberano Abd al-Mumin (1130-1163), hasta su muerte en 1162 [1, 2]. Fue uno de los médicos de la Edad Media con mayor prestigio, a la altura de Rhazes (854-925), Haly Abbas (930-994), Avicena (980-1037) o Averroes (1126-1198), los grandes clínicos árabe en el periodo de su mayor esplendor [3]. Muestra de ello es que de su obra fundamental, el *Kitab al-Taysir fi mudawat wa al-tadbir* o *Libro que facilita la terapéutica y la dieta*, se hi-

cieron once ediciones latinas en menos de noventa años desde la primera traducción en 1281 de Paravicius de Venecia, y que hasta el siglo XVIII fue utilizada como un texto fundamental de enseñanza en las principales universidades de la Europa cristiana (figura 1).



Figura 1. Traducciones latinas del *Kitab al-Taysir* de Avenzoar. Izquierda: edición veneciana de 1553 por Gregorium (Peña Muñoz C, Girón Irueste F. *Misc Stud Árabes* Hebraicos. 1977;26:103-116). Derecha: edición latina de 1756 de la Biblioteca de la Universidad de Friburgo (Alemania). (Disponible en: dl.ub.uni-freiburg.de/diglit/ibnzuh/1497/0005?sid=2c2ea4698186bd20b559838e1cd21082)

Las aportaciones originales de Avenzoar a la medicina y a la farmacia medieval fueron relevantes. Describió nuevas entidades nosológicas como la mediastinitis purulenta, el absceso del pericardio, la parálisis faríngeo-esofágica, el cáncer gástrico (úlceras verrugosas gástricas), las úlceras por enfermedad inflamatoria intestinal, la tromboflebitis craneal, la retracción curva del pene (enfermedad de La Peyronie), descubrió la causa de la sarna o escabiosis, detalla las causas de insuficiencia respiratoria aguda pulmonar y extrapulmonar, y realizó la primera traqueotomía experimental en animales [4-11]. En todo el

Kitab al-Taysir y especialmente en su apéndice final, el *Kitab al-yami fi l-asriba wa-l-maayin* o *Libro de la colección de jarabes y electuarios*, auténtico tratado de farmacopea, registra múltiples recetas magistrales, formulaciones específicas y métodos de preparación de compuestos, jarabes, electuarios, píldoras, tabletas, triacas y toda clase de preparados farmacéuticos [12-14]. Sin embargo, en el *Kitab al-Taysir* hay todavía un aspecto innovador, inédito, con respecto a la prescripción médica que conviene poner en valor en el contexto científico-histórico de la medicina del siglo XII. Se trata, y constituye el objetivo del presente artículo, del papel de Avenzoar como precursor de la estrategia terapéutica denominada «uso racional del medicamento», definida en la Conferencia de Expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) celebrada en Nairobi (Kenia) en 1985, posteriormente aprobada por la Asamblea de la Salud [15].

2. Material y Métodos

El estudio se basa en la lectura y análisis de la traducción francesa [16] del manuscrito árabe original del *Kitâb al-Taysîr* realizada por la profesora Fadila Bouamrane de la Universidad de Argel (Argelia). Posteriormente, se ha investigado en qué grado se encuentran contenidos en dicho texto los determinantes del uso racional del medicamento implícitos en la definición de la OMS, tanto de forma explícita como subyacente.

2.1 El *Kitab al-Taysir*:

El libro fue escrito en Sevilla tras su vuelta del penoso y largo encarcelamiento sufrido en Marrakech, probablemente en los cuatro años antes de morir [1]. Lo redactó, pues, en la última etapa de su vida y es, por consiguiente, una obra de madurez. Es un texto muy peculiar por la intención del autor, el estilo de redacción y la forma de exponer los contenidos.

Lo compone por deseo de Abd al-Mumin, su libertador del «malvado Alí», el anterior regidor causante de sus desgracias. El monarca almohade deseaba algo sencillo y de comprensible lectura, pero Avenzoar no quería hacer un prontuario de divulgación para legos. Agradecido, no se podía negar a la voluntad real sin embargo no lo tenía fácil porque el emir le envió incluso un vigilante, una especie de censor, para supervisar la redacción y comprobar que el texto se ajustaba

a lo pedido. Este dilema lo relata el propio Avenzoar en el Prólogo [17]:

«No le agradó el plan de la obra, arguyendo que la utilidad del libro para quien no domine la práctica de la medicina es remota y que no respondía a lo que se me había ordenado. [...] Entonces yo le añadí una parte de categoría inferior, a la que llamé al- Yami, redactándola de mal grado, apartándome, muy a pesar mío, del método para mi ideal, y lo compuse de manera que no se le oculte nada al enfermo ni a quien haya a su alrededor».

En esta complicada tesitura Avenzoar supo encontrar una solución equilibrada: de un lado, mantuvo su propósito más científico en el cuerpo principal del *al-Taysir* y, del otro, le añadió un anexo, *al-Yamil*, con el modo de elaboración de los remedios habituales para las enfermedades comunes, más al gusto del protector y mecenas [18]. Ambos protagonistas quedaron satisfechos con el resultado final y el *Kitab al-Taysir* pudo ver la luz.

La estructura del libro, en dos partes y un formulario final, es la tradicional de la medicina árabe de describir las enfermedades de la «cabeza a los pies», es decir, de la región superior a la inferior empleando un ordenamiento anatómico topográfico, sin sistematización por aparatos; por ejemplo, en la sección del cuello trata las afecciones de la garganta, la tráquea, el esófago, la columna vertebral y la médula espinal. Ahí termina la similitud con otras obras médicas porque el *Kitab al-Taysir* tiene un marcado sello personal y distintivo.

Se diferencia de los restantes tratados, por su sentido práctico, la independencia de criterio y la multitud de observaciones directas expuestas en forma de una treintena de casos clínicos propios, familiares o, incluso, como enfermo (tabla 1). En teoría se basa en los principios fundamentales de Galeno (129-216), pero en la práctica no se deja dominar por ellos, sino que los examina y los contrasta, declarándose muchas veces en contra de ellos. En general rechaza las meras especulaciones considerando como principal fuente de conocimiento la experiencia. Así, afirma que: «Solo se consignan las prescripciones cuya eficacia ha sido, en su mayor parte, comprobadas por la propia experiencia» o «Todo lo que digo en mi libro lo he comprobado». En ninguno

Tabla 1. Casos clínicos expuestos en el *Kitab al-Taysir* de Avenzoar

| Categoría | Caso clínico |
|---|--|
| Propios, médico en la corte almorávide de Sevilla | <ol style="list-style-type: none"> 1. Otitis media purulenta. 2. Delirio por golpe de calor. 3. Hipocondría u obsesión atrabiliaria. 4. Absceso pulmonar. 5. Pericarditis con derrame. 6. Ictericia por inflamación hepática. 7. Hernia que se observa en el hipocondrio. 8. Úlcera gástrica purulenta. 9. Úlceras intestinales. 10. Prolapso uterino. 11. Fiebre epidémica. 12. Dolor abdominal agudo. 13. Absceso hepático. 14. Panadizo complicado. 15. Disentería letal por envenenamiento. 16. Estreñimiento crónico. 17. Fístula intestinal traumática. |
| Propios, preso en la cárcel de Marrakech | <ol style="list-style-type: none"> 18. Úlcera verrugosa (cáncer) gástrica. 19. Litiasis renal. 20. Fiebre biliar aguda. 21. Intoxicación por ingesta de hierbas. |
| Personales, enfermo el mismo | <ol style="list-style-type: none"> 22. Neuritis por frío. 23. Neumonía aguda. 24. Diarrea aguda tóxica. 25. Piodermia gangrenosa. 26. Orquitis aguda. |
| Familiares, transmitidos por el padre | <ol style="list-style-type: none"> 27. Rabia. 28. Absceso de pulmón. 29. Fiebre cuartana 30. Empiema pleural. 31. Epilepsia. |
| Referido por otro, de un colega | <ol style="list-style-type: none"> 32. Tos refractaria. |

de los variados capítulos hay lugar para disquisiciones introductorias o recordatorios, sino que expone directamente el cuadro clínico y las causas de las enfermedades y, a renglón seguido, la terapéutica. Es una exposición «en bloque» que la distingue de tratados clásicos como el *Continens de Rhazes* (865-925), el *Liber Regalis* de Haly Abbas, el *Canon* de Avicena (980-1037) o el *Co-*

lliget de Averroes (1126-1198), más generalistas y menos útiles a la cabecera del enfermo [19, 20]. Además, y es otra peculiaridad de *al-Taysir*, Avenzoar busca constantemente las correlaciones anatomoclínicas y fisiopatológicas, esto es, asociar el síntoma del paciente con la alteración morfológica y funcional provocada por la patología específica en su localización corporal [11].

2.2. Uso racional del medicamento:

Usar de forma racional los medicamentos significa que «los pacientes reciban fármacos apropiados para sus necesidades clínicas, a dosis ajustadas a su situación particular, durante un periodo adecuado de tiempo y al mínimo costo posible para ellos y para la comunidad» [21]. Esta definición lleva implícita las condiciones básicas que deben guiar la prescripción médica de calidad, es decir, correcta y apropiada. Constituye un proceso en el que se han descrito los siguientes pasos o etapas (figura 2):



Figura 2. Etapas sucesivas del uso racional del medicamento que identifican la prescripción médica de calidad

1. Definir el problema de salud del paciente mediante un diagnóstico específico.

2. Establecer los objetivos del tratamiento.
3. Diseñar un plan terapéutico adecuado para el enfermo concreto.
4. Selección del medicamento de acuerdo a un perfil farmacológico de: (a) eficacia, (b) seguridad, (c) conveniencia, (d) disponibilidad y (e) costes.
5. Determinar el régimen adecuado de dosificación.
6. Indicación, información e instrucciones al paciente (receta).
7. Supervisión y vigilancia del tratamiento y el resultado de la terapia.

Por consiguiente, la prescripción razonada es un acto médico que supone tomar una importante decisión tras el análisis de múltiples facetas recogidas de la interacción con el enfermo [22].

3. Resultados y Discusión

Aún sin estar construido explícitamente el concepto «uso racional del medicamento» en la época en que fue redactado, el presente estudio del *Kitab al-Taysir* trasluce que, tanto la filosofía terapéutica como el modo de prescribir de Avenzoar encajan en esa doctrina en cada uno de sus pasos de forma explicativa o latente.

Tabla 2. Estructura y contenidos del Kitab al-Taysir de Avenzoar. Entre paréntesis el número de «causas mórbidas» descritas en cada uno de los apartados

| | |
|---------------|---|
| LIBRO PRIMERO | <ol style="list-style-type: none"> 1. Enfermedades de la cabeza (92). Cuero cabelludo, cerebro, nariz, oído, boca, dientes, ojos. 2. Enfermedades del cuello (18). Partes blandas, columna vertebral, médula espinal, faringe y laringe, tráquea y esófago. 3. Enfermedades del pecho (12). Tórax, pulmón, pleura, mediastino, pericardio, corazón. 4. Enfermedades del abdomen superior (10). Hígado, vesícula biliar, bazo, estómago. |
| LIBRO SEGUNDO | <ol style="list-style-type: none"> 1. Enfermedades del abdomen inferior (18). Intestino, riñón, testículos, útero y vulva. 2. Enfermedades de los huesos (1). Fracturas. 3. Enfermedades generales y otras no descritas (34). Piel y faneras, locomotor, convulsiones y tétanos, parásitos. 4. Tratado de las fiebres (3). Fiebre héctica, fenómenos críticos y pródromos, enfermedades epidémicas y otras fiebres. |
| FORMULARIO | <ol style="list-style-type: none"> 1. Recetario. Jarabes (29), electuarios (20), píldoras (3), tabletas (2) y triacas (5). |

3.1. Diagnóstico específico del problema de salud

El repertorio de enfermedades descritas en *al-Taysir* es extensísimo, abarca un amplio elenco de patologías agrupadas por regiones anatómicas y desglosadas en un total de casi 190 «causas mórbidas» (tabla 2) o diagnósticos reconocibles por sus semiología, para cada una de las cuales indica uno o varios tratamientos opcionales, pues la vocación primera del libro es ser un manual de terapéutica «actualizado».

El estudio de los «antiguos», la práctica y la experiencia, son las exigencias médicas para hacer un diagnóstico específico, esforzándose incluso por identificar las distintas variantes clínicas como, por ejemplo, en las enfermedades del hígado [23]: «Es preciso saber que las hidropesías pueden ser tan distintas como lo son las fiebres»; o en la epilepsia [24]: «La epilepsia que sobreviene durante el estado de vigilia es difícil de tratar y comporta muchas variedades, mientras que la epilepsia que tiene lugar durante el sueño es más fácil de tratar».

3.2. Objetivos del tratamiento

En la medicina medieval la administración de sustancias dotadas de virtudes terapéuticas responde a dos objetivos generales claramente visibles en Avenzoar: 1º) de un lado, preservar a la persona en buen estado de salud reforzando las capacidades fisiológicas de sus órganos para evitar contraer enfermedades; 2º) de otro, luchar contra la enfermedad para retornar al individuo al estado de salud anterior.

Con respecto al primero de ellos, lo verdaderamente novedoso [25] es la introducción de la noción de prevención primaria, no solo con un «régimen de salud» adecuado o normas higiénico-dietéticas saludables, sino con fármacos (tabla 3). Hasta Avenzoar la indicación de medicamentos con este fin no se recoge en los tratados médicos generalistas, por lo que cabe considerar a nuestro autor como un pionero en este campo de la medicina preventiva.

Tabla 3. Medicamentos indicados por Avenzoar para la prevención primaria

| Medicamento | Prevención primaria |
|---|---|
| Triaca <i>al-Faruk</i> | Epilepsia. Fiebres pútridas. Cólicos. |
| Triaca de Mitridates | Fiebres epidémicas. |
| Infusión de una mezcla de tamarisco, ruibarbo y corteza de cidra | Estreñimiento. |
| Almáciga cocida en agua | Enfermedades del hígado. |
| Semillas de melón cocidas en agua | Cálculos renales. |
| Comer ortigas | |
| Poleos | |
| Clavo machacado y espolvoreado en la parte anterior de la cabeza en invierno | Catarros invernales. |
| Cáscara de cidra | Fortalecimiento del corazón. |
| Alcoholarse los ojos con flores de rosas | Oftalmía. |
| Oximiél con agua hervida con raíz de cardo | Pleuresía. |
| Frotar vértebras dorsales con pomada de almendra o aceite de oliva | Cifosis de la vejez. |
| Frotar los dientes con raíces de nogal cada cinco días | Cefaleas. Agudiza la inteligencia. |
| Jarabe de granada | Prevención de la corrupción de los humores. |
| Receta magistral <i>Piedra de Judea, resina de ciruelo, piedra esponjosa, piel de melón, jugo de regaliz cocido en julepe, avellanas, granos de carne salvaje, anís y seseli estabilizado con aceite de árbol de bálsamo</i> | Prevención de cálculos renales. |

Dentro de la segunda categoría, Avenzoar distingue a su vez otros objetivos intermedios que se pueden catalogar de fisiopatológicos, anatómoclínicos, sintomáticos y quirúrgicos, más operativos a la hora de guiar la prescripción en afecciones concretas. La doctrina humoral, sostén de la medicina medieval, fija como *objetivo fisiopatológico* al remedio terapéutico el de neutralizar o evacuar el humor nocivo a fin de restablecer la complexión normal, restaurar el equilibrio humoral perdido (crisis), sinónimo de salud:

EPILEPSIA [26]. «La epilepsia se observa cuando un humor grueso se introduce en los intersticios del espíritu psíquico, sea flema o atrabilis. Si este humor grueso obstruye el acceso del espíritu, el encéfalo se moviliza para rechazarlo. Se produce entonces un espasmo en el organismo cuyos miembros se agitan (convulsionan). [...] Es necesario evacuar el humor mórbido por medio de un purgante periódicamente, cuando la luna esté al final del ciclo».

TUMEFACCIÓN DEL PULMÓN [27]. «La inflamación puede presentarse en el pulmón como en el conjunto de órganos a partir de uno o más humores [...] El humor sanguíneo es el más susceptible de provocar la tumoración pulmonar, pues es de cierto grosor y el pulmón no puede absorberlo como al humor flemático. [...] Si se constata esto, es necesario practicar una sangría teniendo en cuenta la edad del paciente, su complexión, la estación y el país».

Pero también Avenzoar puede prescribir de acuerdo con un objetivo *anatómoclínico* presente y dominante:

EROSIONES INTESTINALES [28]. «Si se afecta más allá de la capa externa [intestinal], hay expulsión de sangre de color rojo vivo y a borbotones (rectorragia), entonces hay que tratar con terra sigillata (tierra sellada) mezclada con un poco de agua de miel o agua en la cual se hace cocer centaura y se añade jarabe de rosa».

LITIASIS RENAL Y VESICAL [29]. «Es preciso saber que los medicamentos empleados en la litiasis renal son eficaces en la litiasis vesical. Sin embargo, los medi-

camentos de la litiasis vesical deben ser más potentes en razón de la situación más distal de la vejiga y de la mayor dureza de los cálculos».

Como a fin de cuentas los síntomas son la expresión clínica de una discrasia humoral, Avenzoar plantea, asimismo, la legitimidad y necesidad de tener en cuenta *objetivos sintomáticos* [30]:

«La acción del médico puede estar determinada por el síntoma. Si es dolor, hay que calmarlo, si es el sangrado hay que administrar un medicamento astringente lo más suave posible, y si es la abundancia de pus, es obligado limpiar y evacuar».

Por último, si el tratamiento médico fracasa [31], por ejemplo, en un «tumor supurado» que no se rompe espontáneamente, inevitablemente el objetivo es quirúrgico, pues «una vez el pus llega a la maduración, hay que extraerlo con el escalpelo, el cauterio o un remedio ácido».

3.3. Plan terapéutico completo

La terapia completa comprende además de los medicamentos, y antes que ellos, una dieta ajustada y recomendaciones higiénicas asimismo adaptadas al paciente, (el régimen de salud). Estas normas eran reglas de vida que abarca qué comer y beber correctamente, cómo elegir los mejores lugares para vivir, la vestimenta más conveniente, directrices para hacer ejercicio, pautas de sueño, vigilia y descanso, consejos para la evacuación de las sustancias inútiles del cuerpo, la regulación de las relaciones sexuales, el baño y el masaje. En este punto, Avenzoar sigue aquí también esta línea canónica de hacer un tratamiento integral:

HEMIPLEJIA [32]. «Puede suceder que la persona no pueda movilizar alguno de sus miembros, que tenga una disestesia, una disquinesia o las dos a la vez. [...] Sabemos que puede tener diferentes causas, la más frecuente es una complexión fría predominante en una zona del cerebro. [...] Entre los aceites benéficos en este caso, está el aceite de granos de terebinto extraído después de la maduración y mezclado con aceite de *bashami*. [...] Es preciso ordenar al paciente una comida que tenga un efecto de calentamiento sin exceso. [...] Es necesario someter al paciente a ejercicios

físico con moderación, en ayunas, según sus posibilidades para calentar un poco su complexión. Si no puede ejecutar movimientos de desplazamiento a causa de su enfermedad, es necesario tocar su alma para el calentamiento de su complexión por el dialogo y la discusión. [...] También hay que masajear el cuerpo con las palmas de las manos mientras esté [el enfermo] en ayunas. Después de las comidas, por el contrario, hay que evitar los movimientos desplazamiento del cuerpo así como los movimientos del alma».

En esta somera descripción hay un plan terapéutico íntegro: dieta y medicación dirigidas según la fisiopatología de la enfermedad, fisioterapia motora rehabilitadora y psicoterapia o «higiene del alma», tal como enseñaba Maimónides [33].

3.4. Selección del medicamento

El cuarto paso del uso racional del medicamento es elegirlo según criterios preestablecidos de perfil farmacológico, eficacia, seguridad, conveniencia, disponibilidad y costes (figura 3).



Figura 3. Factores a tener en cuenta en el proceso de selección de un medicamento con criterios de uso racional

3.4.1. Perfil farmacológico

Los distintos medicamentos utilizados por Avenzoar se diferencian por su naturaleza, modo de acción y efectos terapéuticos. Según su composición se clasificaban en simples (una sustancia) o compuestos (mezcla) y con arreglo a sus cualidades en calientes, fríos, secos o húmedos, al igual que las complexiones corporales.

En cuanto a su efecto terapéutico, Avenzoar usa la nomenclatura y la clasificación del reputado Ibn Wafid de Toledo (998/9-1074/5), cuya obra conocía (tabla 4). Se prefería siempre comenzar el tratamiento con monoterapia y simples, y de estos, con preferencia alimentos o plantas, y menos veces minerales o sustancias de origen animal. Si los simples no eran eficaces se recurría a los compuestos, y de ellos se escogía aquellos que lo estaban en menor grado. El grado era un método de evaluar la intensidad de la acción de un medicamento de acuerdo a la teoría del filósofo al-Kindi (801-873) en su doctrina de la «proporción geométrica» [34], basada en principios de las matemáticas y de la música*.

3.4.2. Eficacia

Avenzoar precisa en cada caso cual es la sustancia más eficaz para modificar favorablemente el pronóstico, el curso de la enfermedad, un síntoma o lograr la curación total. He aquí algunos ejemplos: el purgativo más apropiado para el estómago es el eléboro negro [35]; la sustancia cuyo efecto purgante sobre la bilis es más potente es la escamonea [36]; en la migraña, si el remedio inicial es insuficiente (mirobálano y flores de violeta) hay que reforzar el tratamiento con un jarabe de oximiél y corteza de cedro [37]; facilitar con una solución de oximiél hervida la penetración en el cerebro de los medicamentos evacuantes de un humor alterado para incrementar su eficacia [38]; añadir vinagre a un receta de flores de violeta, harina de ortiga, sándalo y harina de habas, según que el humor sea fino o grueso [39]; aumentar la acción de los medicamentos purgantes en la epilepsia si se facilita el tránsito intestinal con hojas de flores de borraja o de dientes de león en aceite de almendras [40].

Otro factor crucial para el éxito de un medicamento es comenzar el tratamiento con precocidad, desde el comienzo de los síntomas: «Cuanto antes el médico detecte su aparición [de la enfermedad], mejor se podrá, en general, eliminarse el humor [mórbido] del cuerpo» [41]; incluso hay que actuar a veces con extrema urgencia, como en el caso de un posible taponamiento cardíaco por pericarditis aguda con derrame [42]:

*Al-Kindi estableció cuatro grados en los medicamentos: el primer grado representaría el doble de la «cantidad atemperada» (una cierta dosis reputada como inocua); el segundo sería el doble del primero; el tercero, el doble del segundo, y el cuarto, el doble del tercero. De esta manera el cuarto grado sería dieciséis veces mayor que la medicación que se tomó como punto de partida. Según los resultados obtenidos el médico aumentaba la fuerza del fármaco progresivamente.

Tabla 4. Clasificación de los medicamentos utilizada por Avenzoar según el efecto terapéutico principal

| | |
|---|----------------------------------|
| Supurativos. | Purificantes y preservadores. |
| Emolientes. | Madurativos. |
| Opilativos y aglutinantes. | Narcotizantes. |
| Almáciga cocida en agua | Enfermedades del hígado. |
| Rarificadores. | Sutilizadores y estabilizadores. |
| Condensadores. | Purgantes. |
| Constrictores de los orificios venosos. | Purgantes de la bilis amarilla. |
| Abridores de los orificios venosos. | Purgantes de la flema. |
| Cicatrizantes. | Purgantes de la atrabilis. |
| Quemantes, productores de costras. | Extractores de residuos. |
| Corruptivos. | Extractores de la leche. |
| Atractivos. | Diuréticos. |
| Calmantes. | De la menstruación. |
| Antitusígenos. | Del semen. |
| Eméticos. | Los que limpian el riñón. |
| Reductores de la carne. | Los que rompen los cálculos. |

Fuente: Elaborada por el autor a partir de la traducción de L. Aguirre de Cárcer del Kitab al-Agdiya al-Mufrada (Libro de los medicamentos simples) de Ibn Wafid. Madrid, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), 1995.

TUMEFACCIÓN DE LA MEMBRANA DEL CORAZÓN. «El paciente puede curar si el médico realiza rápidamente y sin pérdida de tiempo una sangría abundante y si emplea, además, un medicamento para enfriar la complexión del corazón y fortificar el músculo cardíaco».

En aras de que el medicamento sea lo más eficaz posible Avenzoar inventa formas de administración alternativa, fruto de sus experimentaciones en la oficina de farmacia. Introduce por primera vez los medicamentos de liberación lenta por vía bucal o sublingual para incrementar su efecto en algunas enfermedades respiratorias. Justifica este preparado de acción retardada con una explicación farmacocinética rudimentaria: como el pulmón es un órgano de estructura laxa y esponjosa (alveolos) nacido de la tráquea, los humores patológicos que se asientan en él son difíciles de expulsar porque, si son finos, se dispersan y se fragmentan por el flujo de aire que circula con la respiración y con la tos y, sin son espesos y pegajosos, se adhieren fuertemente a él:

BRONQUITIS AGUDA DESCENDENTE [43]. «Si se sabe que la sustancia es fina, hay que intentar espesarla con goma arábiga y tragacanto; se forma así una píldora que se mezcla con jarabe de azufaifo y el paciente la tiene que conservar permanentemente en la boca. Son eficaces porque su paso [absorción] al pulmón es

mejor, pues una parte llega a la tráquea. [...] El paciente la mantiene una a una en la boca y traga aquello que se va licuando continuamente, día y noche. Si se sabe que la materia es espesa y adherente, es preciso indicar píldoras de almendras, regaliz y adianto. Para su preparación se reduce por separado cada una a polvo, luego se tamiza y se mezcla con jarabe de corteza de cedro; una vez formada la píldora se ordena al paciente que la ponga y conserve debajo de la lengua».

NEUMONÍA Y ABSCESO PULMONAR [44]. «Si se bebe o deglute de un trago, incluso si es abundante la sustancia, es preciso saber que llega al pulmón una cantidad semejante a la del rocío cuando hay llovizna. Por ello, el paso [la absorción] de la sustancia hay que convertirlo en permanente gracias a una clase de píldora que el paciente guarda en su boca y que se asocia a un efecto fortificante, ligeramente astringente y secativo sobre la complexión y una tendencia refrescante media. [...] El paciente las conserva una a una en la boca y las traga conforme se licuan, permanentemente, día y noche».

A continuación describe la composición: goma arábiga, resina de peral, grano de rosa, *terra sigillata*, *phagnalon sordidum*, todos reducidos a polvo separadamente como en la receta anterior,

tamizados en jarabe de regaliz y modelados a modo de granos de habas.

Otra patología problemática de tratar es la tumefacción del riñón (pielonefritis aguda) porque «hacerla desaparecer es difícil en razón de la densidad de su sustancia». En estos casos ensaya la *vía percutánea o transdérmica* por instilación continua de una solución preparada con mezcla de aceites de rosas, camomila y eneldo con grasa de pato, a la que se añade agua de rosas y vinagre:

TUMEFACCIÓN DEL RIÑÓN [45]. «En una botella de cuello estrecho, se agita fuertemente esta mezcla hasta que adquiere un aspecto blanco y espeso. Se cubre entonces la región del enfermo opuesta al dolor. Se acuesta al enfermo y sobre la zona dolorosa se vierte, este compuesto a través de un orificio de diámetro estrecho a una temperatura tibia, ni fría ni caliente, de manera continua desde una altura semejante a la de un hombre, para que al percutir la zona desde una cierta distancia, dicha mezcla penetre mejor y su efecto sea más manifiesto, más aparente y más rápido, si Dios quiere».

Del mismo modo, cuando se produce una retención vesical secundaria a verrugas implantadas en la uretra, «es frecuente que el médico se vea obligado a llamar al cirujano -con el paciente cerca de la muerte- para que perfora el conducto por abajo y haga salir la orina». Avenzoar preconiza hacer la intervención antes de llegar a una situación extrema para después, mediante *inyecciones intracavitarias*, tratarlas localmente:

VERRUGAS URETRALES [46]. «Cuando el dolor del paciente se ha calmado el médico puede entonces tratar las verrugas con el catéter gracias a que se puede introducir en el interior de la uretra aceite de almendras o de sésamo inyectado directamente sobre las verrugas hasta que se desprendan».

Igualmente, Avenzoar introduce con éxito la administración de alimentos y medicamentos por *sonda esofágica* en las parálisis de la deglución por afectación del «nervio motor»:

PARÁLISIS ESOFÁGICA [47]. «El paciente permanece en la imposibilidad de tragar y no puede ingerir ningún me-

dicamento para que se cure, o cualquier comida para nutrirlo. Si el enfermo no recibe tratamiento, morirá de caquexia y debilidad. No queda más remedio que encontrar otra vía para proporcionarle una nutrición ligera. De esta manera, se introduce un tubo de plata, de oro o de estaño reforzado, en la garganta del paciente y se empuja hacia adelante lentamente en el esófago. Un lado del tubo debe ser ancho (acampanado) permitiendo que el médico lo manipule con las dos manos. Si causa náuseas en el paciente al introducirlo en el esófago, entonces se retira un poco hasta que cesen las náuseas, luego se avanza nuevamente hasta que el paciente se adapte. Es seguido de infusión de leche u otros líquidos adecuados para alimentar al paciente hasta que se cure la causa de la enfermedad principal».

Es el primer caso de nutrición enteral artificial documentado en la historia de la medicina.

3.4.3. Seguridad

Avenzoar afirma que «los malos remedios son numerosos», por eso los médicos deben seguir [48] «los compromisos y el juramentos de Hipócrates» de no hacer daño al enfermo como primer principio ético de la prescripción. El efecto adverso puede provenir de la propia naturaleza del remedio: la piedra imán, dotada de una intensa propiedad purgativa para el humor atrabiliario, prefiere evitarlo por su fuerza excesiva [49]; el aceite de coluquinta debe eludirse en caso de enfermedad hepática, pues es excesivamente «corrosivo y dañino» para ese órgano [50]. Otras veces el efecto adverso es por yatrogenia debida al desconocimiento del médico [51] como en las afecciones de la médula espinal causantes de anestesia sobreviene «por una discrasia fría como consecuencia de que el médico, por ignorancia, ha aplicado un medicamento frío».

3.4.4. Conveniencia

Se trata de comprobar si el tratamiento indicado es adecuado en un paciente concreto. En las recetas de Avenzoar hay un lugar destacado para ajustar la medicación al factor «terreno» del paciente: edad, sexo, complexión, estación del año, hábitos, región y país, etc., siempre están presentes [52]:

«La terapéutica debe necesariamente tener en cuenta la edad del enfermo, su complejión, la estación, la región y el hábito. [...] Es preciso saber que un medicamento se evalúa en función de la complejión, de la edad, del momento, del país y de la enfermedad».

También el remedio puede ser perjudicial porque no se ha tenido en cuenta [53] «la fuerza, la edad y la complejión, pues ni el niño ni el viejo pueden soportar los medicamentos que toleran los jóvenes y los adultos».

3.4.5. Disponibilidad

En la composición de los medicamentos compuestos, Avenzoar da la opción de sustituir un ingrediente por otro equivalente de similares virtudes curativas, por si fuera más asequible y de fácil localización, especialmente cuando se trata de derivados de plantas:

PÚSTULAS [54]. «Se filtra el equivalente a dos onzas del cocimiento [flores de rosas, de narcisos y camomila en agua y vinagre] y se mezcla con una onza de jugo de pepino, si se puede encontrar; si no, se le reemplaza por un cuarto de onza de jugo de bayas de goji, jugo de plátano o jugo de glaucio».

ENFERMEDAD DE LA MÉDULA [55]. «Si no se dispone de aceites de almendras, se puede recurrir a uno compuesto de aceite de iris o de aceite de oliva».

3.4.6. Costes

Sorprende que en el Taysir, en el siglo XII, Avenzoar se refiera a los costes farmacéuticos como un factor a considerar en la toma de decisiones en la prescripción del medicamento. No le motiva una intención económica sino ética, ya que si es barata su elaboración tanto más accesible será [56]:

«Yo tomo de mis predecesores para el tratamiento de las causas de las enfermedades aquellos [medicamentos] de preparación fácil, poco costosos y disponibles en la mayor parte de lugares».

3.5. Régimen de dosificación

Avenzoar en cada receta que elabora y prescribe indica con meticulosidad la posología y la pau-

ta de administración con detalle: «Cada día, y a modo de golosina, deben tomarse de cuatro a cinco dracmas del electuario» [57], «Cada mañana deben tomarse unas tres onzas con unas diez de agua» [58], «Hay que repetirla [la dosis] varias veces y dejar, entre una y otra, un número de días doble al de las tomas» [59]; «Deben tomarse de dos a tres onzas, por cuatro veces la cantidad de agua tibia» [60].

3.6. Información al paciente

En el *Kitab al-Taysir* hay reiteradas advertencias sobre el cumplimiento de la prescripción médica por parte del enfermo. Por ejemplo, en la inflamación del diafragma [61] advierte que «Es necesario guardarse de ceder al deseo del paciente de seguir con su alimentación o de ser incitado a ello por sus familiares o domésticos». En la cisticercosis [62] inicialmente Avenzoar la trata con aplicación de un cauterio sobre la zona cutánea donde se localiza el gusano, pues el calor del hierro lo mata, pero:

«Si el paciente es temeroso, se rellena una cáscara de nuez con una mezcla de arum, harina de altramuz, ceniza de horno y pimienta negra: una parte de cada; se reducen a polvo los medicamentos separadamente, después se amasa con alquitrán, y se coloca sobre la zona del gusano con el fin de que le llegue la fuerza de los medicamentos».

Aclara que escoge la cáscara de nuez porque por su dureza y rugosidad se adhiere muy bien al gusano, « que no puede zafarse de los medicamentos hasta que muere». Una prueba más de la búsqueda constante de Avenzoar de la forma óptima de dosificación, incluso en medicamentos tópicos.

3.7. Supervisión de la terapia

Este apartado se solapa en parte con el de seguridad, pues es imposible describir los efectos adversos de la medicación sino se ha vigilado la terapia indicada. De este modo, en las enfermedades del «encéfalo medio» afirma que [63] «si se recurre a un emoliente activo sin atenuarlo con un astringente aromático ligero, no puedo garantizar que el paciente no sufra de parálisis»; o en las afecciones gástricas [64] «la duración [del tratamiento] durante la cual se aplica debe ser conocida y determinada pues si se deja más

tiempo del debido puede empeorar el enfermo»; o si en el empiema [65] «no desaparecen los síntomas [expectoración purulenta, dolor, tos y fiebre) o el tratamiento dura menos de cuarenta días, no se puede autorizar al paciente a retomar sus hábitos cotidianos».

4. Conclusiones

Aunque actualmente la práctica clínica, las concepciones patogenéticas, los principios fisiopatológicos, los métodos diagnósticos y terapéuticos o los medios técnicos, son muy diferentes a los del siglo XII, Avenzoar en su obra el *Kitab al-Taysir* describe todos los componentes del uso racional del medicamento ahora vigentes. Hizo falta ocho siglos para articular y desplegar esta doctrina que dicta actualmente la prescripción médica de calidad.

No es extraño que esta visión tan «moderna» la forjara alguien que amaba intensamente el trabajo de la farmacia (figura 4). En efecto, en el *Taysir*, Avenzoar expresa tal fervor por ese arte, que se consideraba prisionero de él, atrapado por un estado de «enajenación» semejante al de un enamorado o un poseído [66]:

«En cuanto a mí, soy víctima de una de las enfermedades del ser, aquella de amar el trabajo de los farmacéuticos, la experimentación de medicamentos y su utilización para componer con ellos otros, la diferenciación y la separación de sustancias y las tentativas de prepararlos manualmente. Yo me he sentido siempre enamorado por eso y he estado sometido a esa pasión. He seguido ese camino por gusto -aunque eso sea considerado con cierto desdén- y encuentro tanto placer en este trabajo como otros lo encuentran en la agricultura o en la caza».

Referencias bibliográficas

1. Colin G. Avenzoar. Sa vie et ses oeuvres. París: Ernest Lerroux, editeur; 1911. p. 23-45.
2. Álvarez Millán C. Ibn Zuhr: Abu Marwan 'Abd al-Malik b. Zuhr b. 'Abd al-Malik b. Muhammad, al-Isbili al-Iyadi. Avenzoar, Avenzoar, Abhomeron Abinçoar, Abymeron Avenzohar. Real Academia de Historia. Biografías-e. [actualizada 1 enero 2018] [citada 20 de noviembre de 2021] Disponible en: <https://dbe.rah.es/biografias/4577/ibn-zuhr>
3. Azar HA. The sage of Seville. Ibn Zhur, His Time, and His Medical Legacy. El Cairo-New York: The American University in Cairo Press; 2008. p. 41-97.



Figura 4. Traducción árabe (1224) de la Materia Médica de Pedanio Dioscórides (40-90) que representa un médico preparando un elixir. Escuela de Bagdag. Museo Metropolitano de Arte, New York (USA). (Disponible en: commons.wikimedia.org/wiki/File:Folio_Materia_Medica_Dioscurides_Met_13.152.6.jpg Dominio público)

Qué mejor homenaje a la medicina y a la farmacia, disciplinas indistinguibles entonces y ahora hermanas, que esas palabras de Avenzoar.

Agradecimientos

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

Financiación y conflicto de intereses

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

4. Peña C, Girón F, Moreno RM. Las enfermedades del pericardio en el Kitab al-Taysir de Avenzoar (c. 1095-1162). *DYNAMIS Acta Hisp Med Sci Hist Illus.* 1997;17:81-106.
5. Martín-Araguz A, Bustamante-Martínez C, Fernández-Armayor V, Moreno-Martínez J. Neurociencia en Al-Andalus y su influencia en la medicina escolar medieval. *Rev Neurol.* 2002;34 (9):877-92. DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.3409.2001382>
6. Peña-Muñoz C, Girón-Irueste F. Aspectos inéditos en la obra médica de Avenzoar: el Prólogo del Kitab al-Taysir. Edición, traducción y comentarios. *Misc Estud Árabes Hebraicos.* 1977;26(1):103-16.
7. Azar HA, McVaugh MR, Shatzmiller J. Ibn Zuhr (Avenzoar)'s Description of a Verrucous Malignancy of the Colon. *Canadian Bulletin of Medical History (CBMH/BCHM).* 2002;19(2):431-40.
8. Anjum N, Quddusi N, Azhar MU, Azmi, KAS. Ibne E Zohr And His Kitab al-Taisir: A Review. *Ind. J Unani Med.* 2011;4(1);23-5.
9. Abdel-Halim RE. Experimental medicine 1000 years ago. *Urology Annals.* 2011;3(2):55-61. DOI: 10.4103/0974-7796.82168
10. Peña-Muñoz C, Girón-Irueste F. El «Capítulo sobre la conservación de la salud» del Kitāb al-taysīr fī l-mudāwāt wa-l-tadbīr de Avenzoar (c. 1095-1162). *Dynamis.* 2010;30:281-308.
11. Herrera-Carranza M. La insuficiencia respiratoria aguda en el Kitab al-Taysir de Avenzoar. Causas, diagnóstico y tratamiento. *Rev Esp Cien Farm.* 2020;1(2):148-60.
12. Moreno-Toral E, Ramos-Carrillo, A. Farmacia y Profesión en Al-Andalus (siglos VIII-XV). Madrid, Consejo Andaluz de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 1998. p. 73-5.
13. Moreno-Toral E, Ramos-Carrillo A. Los Banu Zhur: El esplendor de las ciencias médico-farmacéuticas en Isbiliya. *Triaca.* 1997;(69):37-8.
14. Ramos-Carrillo A, Moreno-Toral E. Avenzoar: vida y obra de un gran farmacólogo sevillano. *Triaca.* 1997;(70):11-2.
15. Conferencia de Expertos sobre Uso Racional de los Medicamentos (1985: Nairobi).(1986). Uso racional de los medicamentos: informe de la Conferencia de Expertos, Nairobi, 25-29 de noviembre de 1985. Organización Mundial de la Salud. [actualizada 1 enero 1998] [citada 10 de diciembre de 2021] Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37403>
16. Bouamrane F. Ibn Zuhr de Séville. *Le Traité médical (Kitāb al-Taysīr).* Paris: Librairie Philosophique J. Vrin; 2010.
17. Bouamrane F. Op. cit. p. 85.
18. De Luis E. El Kitab al-Yami. Un tratado médico de Avenzoar. Madrid: Corazones Blindados-Acefalia 4; 2016.
19. Laín P. Historia de la Medicina. Barcelona: Masson, 2001. p. 45-138.
20. Leclerc L. Histoire de la Médecine Arabe. París: Ernest Leroux, 1876. p. 87.
21. Organización Mundial de la Salud (OMS). Guía de la buena prescripción. Manual práctico. Ginebra: OMS/DAP 94.11; 1998. [actualizada 10 febrero 2006] [citada 12 de enero de 2022] Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66661/WHO_DAP_94.11_spa.pdf
22. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC). Recomendaciones sobre el uso de los medicamentos. Barcelona: SEMFYC Ediciones; 2012.
23. Bouamrane F. Op. cit. p. 205.
24. Bouamrane F. Op. cit. p. 137.
25. Peña-Muñoz C, Girón-Irueste F. El «Capítulo sobre la conservación de la salud» del Kitāb al-taysīr fī l-mudāwāt wa-l-tadbīr de Avenzoar (c. 1095-1162). *Dynamis.* 2010;30:281-308.

26. Bouamrane F. Op. cit. p. 136.
27. Bouamrane F. Op. cit. p. 77, 188.
28. Bouamrane F. Op. cit. p. 244.
29. Bouamrane F. Op. cit. p. 251.
30. Bouamrane F. Op. cit. p. 249.
31. Bouamrane F. Op. cit. 2010. p. 291.
32. Bouamrane F. Op. cit. p. 304-306.
33. Herrera-Carranza M. El régimen de salud mental de Maimónides (1138-1204): nueve siglos por delante. Rev Esp Salud Pública. 2022;96:19 de enero e202201005.
34. Vernet J. Lo que Europa debe al Islam de España. Barcelona: El Acantilado; 1999. p. 245.
35. Bouamrane F. Op. cit. p. 220.
36. Bouamrane F. Op. cit. p. 95.
37. Bouamrane F. Op. cit. p. 163.
38. Bouamrane F. Op. cit. p. 182.
39. Bouamrane F. Op. cit. p. 291.
40. Bouamrane F. Op. cit. p. 142.
41. Bouamrane F. Op. cit. p. 168.
42. Bouamrane F. Op. cit. p. 203.
43. Bouamrane F. Op. cit. p. 186.
44. Bouamrane F. Op. cit. p. 196.
45. Bouamrane F. Op. cit. p. 252.
46. Bouamrane F. Op. cit. p. 272.
47. Bouamrane F. Op. cit. p. 183.
48. Bouamrane F. Op. cit. p. 243.
49. Bouamrane F. Op. cit. p. 293.
50. Bouamrane F. Op. cit. p. 250.
51. Bouamrane F. Op. cit. p. 169.
52. Bouamrane F. Op. cit. p. 167.
53. Bouamrane F. Op. cit. p. 351.
54. Bouamrane F. Op. cit. p. 95.
55. Bouamrane F. Op. cit. p. 170.
56. Bouamrane F. Op. cit. p. 76.
57. De Luis Martínez. Op. cit. p. 51.
58. De Luis E. Op. cit. p. 40.

59. De Luis E. Op. cit. p. 141.
60. De Luis E. Op. cit. p. 41.
61. Bouamrane F. Op. cit. p. 236.
62. Bouamrane F. Op. cit. p. 313.
63. Bouamrane F. Op. cit. p. 133.
64. Bouamrane F. Op. cit. p. 214.
65. Bouamrane F. Op. cit. p. 229.
66. Bouamrane F. Op. cit. p. 285.

Este trabajo debe ser citado como:

Herrera-Carranza M. Avenzoar de Sevilla, un precursor del uso racional del medicamento en el siglo XII. Rev Esp Cien Farm. 2022;3(1):37-51.



Artículo original

Eloísa Alpañés Domínguez y Rosario Valdés Menéndez, farmacéuticas que empezaron a ejercer en Sevilla en los años 40 del siglo XX

Eloísa Alpañés Domínguez and Rosario Valdés Menéndez, female pharmacists who began to practice in Seville in the 40's of the twentieth century

Núñez-Valdés J^{1*}, Justo-Villalobos I², Núñez-Valdés MR²

¹Universidad de Sevilla, Sevilla. España

²Licenciada en Farmacia, Sevilla. España

*Correspondencia: jnvaldes@us.es

Recibido: 15.09.21; aceptado: 03.11.21

Resumen: En este artículo se muestran, de manera entrecruzada, las biografías de dos de las primeras mujeres que ejercieron la farmacia en Sevilla, Eloísa Alpañés Domínguez y Rosario Valdés Menéndez. Se pretende un triple objetivo: sacar a la luz sus figuras, ponerlas como ejemplos de la presencia de la mujer en la farmacia sevillana y mostrar asimismo las numerosas similitudes y también algunas pequeñas diferencias, que pueden encontrarse entre sus vidas.

Abstract: This article shows, in a cross-linked way, the biographies of two of the first women who practiced pharmacy in Seville, Eloísa Alpañés Domínguez and Rosario Valdés Menéndez. A triple objective is intended: revealing their figures to society, putting them as examples of the presence of women in the Sevillian pharmacy and also showing the numerous similarities and also some small differences, which can be found between their lives.

Palabras clave: mujeres farmacéuticas sevillanas; Eloísa Alpañés Domínguez; Rosario Valdés Menéndez. **Keywords:** female Sevillian pharmacists; Eloísa Alpañés Domínguez; Rosario Valdés Menéndez.

1. Introducción

Las mujeres farmacéuticas no empezaron a colegiarse en el Real e Ilustre Colegio oficial de Farmacéuticos de Sevilla hasta la primera mitad de la década de los años 40 del siglo XX. En el Libro 1 de Registro de Títulos del Colegio no aparece ninguna mujer como colegiada y es en el Libro 2 donde ya aparece el primer nombre de una mujer, Magdalena Anaya Aibar, registrada con el número de folio 102, licenciada en Farmacia por la Universidad de Granada. Desde entonces, se fue incrementando paulatinamente

el número de mujeres que se colegiaron, alcanzándose unos valores notables a partir de junio y septiembre de 1978, cuando buena parte de las mujeres de la primera promoción de estudiantes de Farmacia de la Universidad de Sevilla finalizaron sus licenciaturas y pasaron a engrosar las filas del Colegio.

En este artículo se presentan unas breves biografías de dos de las primeras mujeres que, una vez colegiadas, pasaron a ejercer la profesión en Sevilla, aunque, curiosamente, ninguna de ellas había nacido ni en la capital ni en la provincia.

Ellas fueron la onubense, de El Cerro del Andévalo, Eloísa Alpañés Domínguez y la nacida, aunque accidentalmente, en Estados Unidos, Rosario Valdés Menéndez, ambas licenciadas en Farmacia por la Universidad de Granada en la primera mitad de la década de los años 40 del siglo XX.

2. Objetivos y método

El objetivo principal de este artículo es poner la vida y el trabajo profesional de las dos mujeres antes citadas como ejemplo de lo que fueron los primeros pasos de la entrada, presencia y trabajo de la mujer en la farmacia sevillana, y aprovechar asimismo para mostrar las numerosas similitudes, aunque también algunas diferencias, que curiosamente, pueden encontrarse entre sus vidas.

Aparte de la búsqueda de fuentes documentales de todo tipo que nos han servido de base en nuestra investigación, la metodología seguida ha consistido fundamentalmente en sacar a la luz documentos y recuerdos familiares, particulares y personales inéditos, que los autores, familiares directos de ellas, guardan, respectivamente, de esas dos mujeres, Eloísa Alpañés Domínguez y Rosario Valdés Menéndez. Este amplio bagaje personal que se presenta ha permitido complementar, con muchos datos novedosos, la información contenida en dos trabajos previos de los autores, ya publicados [1, 2].

3. Resultados

Los datos biográficos que se presentan de las dos mujeres anteriormente citadas permiten dar una idea de cómo se desarrolló el ejercicio profesional de las primeras mujeres españolas que se licenciaron en Farmacia, particularizado en la farmacia sevillana, que en nada desmereció al trabajo que realizaban sus colegas varones, pues al despacho habitual de medicamentos le acompañaron la elaboración de preparados en sus farmacias y el desempeño de cargos de gestión en los colegios profesionales (en este caso de estas dos mujeres no, aunque sí en el de otras, también el trabajo docente, en la industria o como inspectoras farmacéuticas).

4. Las vidas de Eloísa Alpañés Domínguez y Rosario Valdés Menéndez

En esta sección se comentan las numerosas similitudes, acompañadas también de algunas dife-

rencias, existentes entre las vidas de dos de las primeras farmacéuticas que ejercieron la profesión en la capital o provincia de Sevilla, a partir de los años 40 del siglo pasado.

4.1. Sus nacimientos y estudios previos a los universitarios

Eloísa Alpañés Domínguez nació en la calle Padre Domínguez, número 8, de El Cerro del Andévalo, Huelva, el 13 de mayo de 1906, localidad en la que su padre, el sevillano Manuel Alpañés Adrián, ejercía de maestro y se había casado con su madre, Eloísa Domínguez Martín, natural de Santa Ana la Real, Huelva. El matrimonio tuvo cinco hijos, de los cuales Eloísa fue la segunda. Sus hermanos fueron Isabel, nacida en 1903, Manuel, en 1912, Enrique, en 1914 y Carmina, nacida en 1922 [1].

Eloísa Alpañés realizó los estudios básicos en la única escuela de niñas existente en el pueblo, la escuela de El Cristo, en la que se preparaba a las alumnas en historia, lengua, matemáticas, geografía y otras materias, hasta adquirir los conocimientos suficientes para superar la prueba que permitía obtener el Certificado de Estudios Primarios.

Tras estos primeros estudios y muy preocupado por la formación de sus hijos, su padre la envió a estudiar el Bachillerato a Madrid, al Instituto-Escuela, costeándole además el alojamiento en la Residencia de Señoritas.

Tras estudiar los primeros cursos de ese nivel de manera normal, Eloísa Alpañés se vio obligada a hacer los cursos de 6º y 7º y la reválida en un solo año, ya que no podía seguir en Madrid durante más tiempo por problemas económicos. Al principio, los profesores se opusieron aduciendo que eso iba en contra de los Estatutos del Instituto-Escuela, pero al ver su firme resolución y observar que estaba dispuesta a marcharse y teniendo en cuenta además las brillantes calificaciones que ella había obtenido en años anteriores se reunieron en claustro y decidieron, como cosa excepcional, permitirle que en el 2º y 3º trimestre de ese año hiciese 7º y reválida, con la condición de que en el 1º trimestre sacase un notable como mínimo en 6º, lo que ella consiguió sin mucho esfuerzo. Así, Eloísa Alpañés obtuvo su título de Bachiller del Instituto-Escuela de Madrid en octubre de 1925 [1].

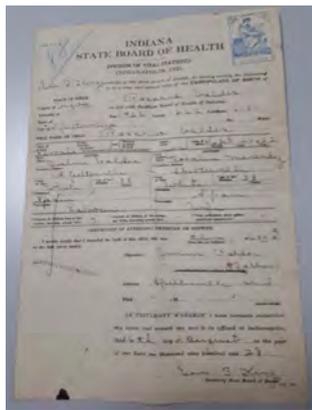


Figura 1 a. Partida de Nacimiento. Archivo familiar

Por su parte, Rosario Valdés había nacido a muchísima distancia de allí, en Spelerville, en el condado de Vigo, estado de Indiana, del continente americano, el 24 de septiembre de 1922 (véase su Partida de Nacimiento en la Figura 1 a). Sus padres fueron Julio Valdés Álvarez y Rosario Menéndez López, originarios de Avilés (Asturias) y nacidos los dos en 1884, él propietario de un barco de pesca y ella dedicada a los cuidados del hogar, quienes habían emigrado en busca de una mejor fortuna junto a sus tres hijos vivos, Juan, Manolo y Julio, pues sus otros tres hijos anteriores habían fallecido al poco de nacer. Rosario, fue por tanto la séptima de los hermanos y la única hija de la familia.

Tras presentárseles a los padres a través de unos familiares la posibilidad de volver a España y poner una imprenta en Sevilla, el matrimonio no lo dudó y regresó con sus hijos, instalándose en la calle Marqués de Paradas, 19 y abriendo ese negocio en la Plaza de la Gavidia, muy cercana a su domicilio. No obstante, sus hijos varones, ya muy adaptados a la vida americana y con pocas raíces en Sevilla, no tardaron demasiado tiempo en volverse a los Estados Unidos, en donde permanecieron el resto de sus días y allí fallecieron. En Sevilla se quedó únicamente ella y sus padres.

Rosario Valdés realizó sus estudios de Bachillerato en el entonces llamado Instituto-Escuela de Sevilla (que en el curso 1936-1937 pasó a denominarse Instituto Nacional de Segunda Enseñanza Femenino Murillo), donde obtuvo muy buenas calificaciones en todos los cursos [2].

4.2. Sus estudios universitarios

Decidida a continuar estudiando una carrera, Eloísa Alpañés empezó a estudiar Ciencias en

la Universidad Central de Madrid, desde donde trasladó su matrícula a la Universidad de Sevilla, en la que se licenció en Química en 1931, siendo la segunda mujer que conseguía esta licenciatura en esa Universidad (la primera en Sevilla, también primera en España, fue Isabel Ovín Camps, de Carmona (Sevilla), en 1917). Quince años más tarde, Eloísa Alpañés se licenciaría también en Farmacia, en la Universidad de Granada, como se verá más adelante.

Rosario Valdés, tras aprobar el Examen de Estado en el curso 1939-1940 con la máxima calificación y en plena finalización de la Guerra Civil, se matriculó en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Sevilla para realizar el primer curso de Farmacia, carrera que, según ella misma, siempre le había atraído (en aquel tiempo el primer curso era común para las carreras de Química y Farmacia).



Figura 1 b. Ficha para el carnet de estudiante de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada de Rosario Valdés. Archivo familiar

En la Universidad de Sevilla, Rosario Valdés volvió a obtener excelentes calificaciones, que la animaron a matricularse, ya fallecido su padre, en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada, por entonces la única facultad de esa disciplina en Andalucía. La Figura 1 b, muestra la ficha de comunicación de datos, cumplimentada a mano, que Rosario Valdés tuvo que entregar para que le fuera confeccionado su carnet

de estudiante de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada.

En Granada, Rosario Valdés estuvo alojada durante los años de la carrera, 1941 a 1945, en la calle Tundidores número 3. En esos años aprovechó también para realizar varios cursos relacionados con su carrera, a fin de completar la formación que iba recibiendo en los estudios de la licenciatura, y estuvo afiliada al Sindicato Español Universitario.



Figura 2. Orla de la Promoción de Farmacia de la Universidad de Granada 1945, en la que aparecen Rosario Valdés y Francisco Núñez. Archivo familiar

Rosario Valdés se examinó en su Examen de Grado de los temas número 2: “Medida de la Presión Atmosférica” y número 26: “Especie Farmacéutica” y finalizó la carrera con excelentes calificaciones en junio de 1945 [3], al igual que también lo haría su compañero de promoción, y quien poco más tarde sería su marido, Francisco Núñez Olías, a quien precisamente había conocido en el primer curso de Sevilla (la Figura 2 muestra la orla de la promoción de ambos). Al respecto, en los Ecos de Sociedad del diario “La Ciudad” de Sevilla, de fecha 17 de julio de 1945, se recogió su licenciatura con las siguientes palabras [2]: *Con brillantes notas ha terminado la carrera de Farmacia la inteligentísima señorita Rosario Valdés Menéndez. Nuestra enhorabuena.*

4.3. Primeros años tras sus licenciaturas

En 1932, a los 26 años, Eloísa Alpañés se casó en El Cerro del Andévalo con Enrique Justo Luen-go, militar de academia, después de que este hiciera la guerra de África y fuese condecorado con la Medalla del Deber por el Ejército Popular de la República [1]. En la Figura 3, izquierda,

aparece Eloísa Alpañés con su marido, el día de su boda.



Figura 3. Eloísa Alpañés y su marido en el día de su boda (izquierda) y con sus tres primeros hijos (derecha). Archivo familiar

Dos años más tarde, en 1934, Eloísa Alpañés sacó el título de Maestra en Badajoz y su marido fue destinado a Gerona, donde se trasladó con toda la familia. Allí les sorprendió la Guerra Civil y a su término Enrique Justo fue detenido y sometido a juicio militar, aunque gracias a haber salvado a toda la guarnición de Gerona de una muerte cierta a manos de las hordas marxistas se libró de una sentencia a muerte.

Al serles confiscados todos sus bienes por estos hechos, la familia se vio obligada a vivir en casas de familiares entre Sevilla y Badajoz y con el objetivo de paliar su limitada situación económica, Eloísa Alpañés consiguió dar clases en la Escuela de Trabajo de Badajoz y Enrique Justo, gracias al elevado nivel en Matemáticas que poseía debido a su formación militar, empezó a dar clases particulares. Él le aconsejó entonces a su mujer, quien ya tenía tres hijos (Figura 3, derecha) que hiciera la carrera de Farmacia, a lo que ella accedió, matriculándose en la Universidad de Granada, donde finalizó la carrera en 1942, para lo cual solo necesitó tres convocatorias, junio y septiembre de 1941 y junio de 1942 [3], gracias a haber convalidado muchas asignaturas de su carrera de Química. Según la familia, su marido le dijo a Eloísa Alpañés: “qué pena que no hayas estudiado farmacia para poder así ayudarte” y ella, como le pareció una buena idea, le contestó: “pues lo hago” [1].

Tras finalizar la carrera y registrarse en el Real e Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Sevilla, siendo la segunda mujer que se colegiaba (según consta en el Libro 2º de Registro del Real

e Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Sevilla, folio 133. La primera en hacerlo fue Magdalena Anaya Aibar, según folio 102 del citado libro); abrió una farmacia en 1943 en esa ciudad, a la que poco antes se había trasladado la familia, en la calle Betis número 64, la misma calle en la que vivían.

Por su parte, Rosario Valdés, una vez terminada la carrera, ya en Sevilla, con 23 años, pasó a cumplir el Servicio Social, obligatorio en aquellas fechas para las mujeres, que había sido establecido por el jefe del Estado según Decreto número 378 y después se colegió en el Real Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de la provincia de Sevilla y solicitó en diciembre de 1949 trabajar como regente en la oficina de Farmacia propiedad de don Domingo Galán Verdugo, en el pueblo de Salteras (Sevilla).



Figura 4. Francisco Núñez y Rosario Valdés. Archivo familiar

Antes de esa colegiación ya había hecho lo propio quien era su marido, Francisco Núñez Olías (en la Figura 4), para ejercer la profesión en la farmacia de su propiedad, sita en la Avenida de Heliópolis (actual calle Padre García Tejero), número 11, del barrio sevillano de Heliópolis, en los bajos del edificio en el que vivían en el primer piso. La boda había tenido lugar el 3 de marzo de 1951, en la Iglesia del Colegio San Antonio María Claret, frente por frente a la Farmacia de él.

Centrándonos brevemente en la Figura de Francisco Núñez, también en cierta forma pionero de la farmacia sevillana, es conveniente indicar que él había nacido en Sevilla, el 7 de febrero de 1922 y falleció el 19 de junio de 2002. Fue compañero de promoción de Rosario Valdés desde el primer curso en Sevilla, y finalizó con ella la carrera de Farmacia en Granada en junio de 1945. En los veranos de ese año y del siguiente realizó sus prácticas como oficial de complemento de la IPS,

trabajando como farmacéutico en la Farmacia Militar de Zaragoza, en la que permaneció hasta el final las prácticas, con el empleo de alférez de Farmacia. En el curso 1946-1947 estuvo como analista meritorio en el laboratorio del RICOF de Sevilla, trabajando por las mañanas y acudiendo por las tardes a la farmacia de la calle San Lorenzo para ejercitarse en la práctica de una oficina de farmacia, tras lo cual abrió la suya propia en el barrio de Heliópolis, donde vivía, en abril de 1948. Prototipo de los denominados “farmacéuticos de barrio”, Francisco Núñez trabajó en su farmacia hasta su fallecimiento. Desempeñó durante varios años el cargo de Secretario del Centro Cooperativo Farmacéutico Sevillano, germen del actual almacén de distribución Bidafarma. Fruto de su trabajo, abnegación y servicio a los demás, tuvo el honor de ser reconocido por el Real e Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Sevilla, en 1990, con el Premio a la “Mejor Labor Profesional”, dotado con placa y diploma. Su farmacia está regentada actualmente por su hijo, mientras que su hermana es titular de la de su madre.

Rosario Valdés continuó trabajando en la farmacia de Salteras hasta que dejarla a finales de 1951, dos meses escasos antes de dar a luz a su primer hijo, Juan, a quien siguió dos años después su hija María del Rosario, por lo que descartó iniciar de nuevo su trabajo profesional y se dedicó de lleno, tal como era costumbre habitual en las mujeres de la época, al cuidado de sus hijos y esposo y mantenimiento de la casa, siempre ayudada en estas tareas por la fiel y abnegada “tata” Plácida, que se alojaba en el domicilio. Y todo ello con gusto, aunque también con cierto pesar personal, pues por su ascendencia americana y por el tiempo que vivió allí, aunque escaso, sus ideas eran muy liberales y desprovistas de todo convencionalismo.

Una vez ya sus hijos crecidos y a punto de iniciar estudios universitarios, Rosario Valdés quiso volver a ejercer su actividad profesional en la farmacia, lo cual había sido siempre su anhelo. Para ello, como continuaba colegiada, pues nunca renunció a ese estatus, solicitó los permisos preceptivos para abrir su farmacia en la Avenida Reina Mercedes, número 33, relativamente cercana a la de su marido. Como curiosidad adicional, puede indicarse que los requisitos que en aquellos momentos solicitaba el Colegio de

Farmacéuticos para la apertura de nuevas oficinas de farmacia y los pagos a realizar eran los siguientes:

1. Título de Licenciado en Farmacia.
2. Título de colegiado
3. Oficios de autorización del Colegio de Farmacéuticos.
4. Certificados de cese en el ejercicio profesional de la autoridad farmacéutica del Distrito.
5. Acta notarial de la compra de la farmacia, con la carta de pago de los derechos reales,
6. Contrato de alquiler del local o certificado de propiedad.
7. Facturas de compra de medicamentos y aparatos.
8. Plano de la farmacia.
9. Relación de productos con arreglo al petitorio vigente.
10. Relación de material con arreglo el petitorio vigente.
11. Solicitud del licenciado al alcalde y oficio de este al Inspector o Subdelegado de farmacia.

Mientras que los derechos que se debían abonar eran los siguientes:

- a. 60 pesetas en papel de pagos al Estado si la farmacia está situada en la capital o 40 si la farmacia está situada en un pueblo.
- b. 10 pesetas en papel de pagos al Estado para el certificado de cese.
- c. 25 pesetas en papel de pagos al Estado para el Libro Recetario.
- d. 25 pesetas en papel de pagos al Estado para el Libro de Estupefacientes.
- e. 2 pesetas con 35 céntimos para el talonario de Vales de Estupefacientes.
- f. 20 pesetas, en metálico, para el sello de huérfanos de los farmacéuticos.

Una vez realizados todos estos trámites, Rosario Valdés abrió su farmacia en la Avenida de Reina Mercedes número 33, muy cercana a la de su ma-

rido, en abril de 1968, en la que permaneció hasta prácticamente los dos últimos años de su vida.

4.4. Trabajando en sus farmacias

Al principio, Eloísa Alpañés trabajaba en su farmacia de la calle Betis junto a su marido, si bien eran sus hijos quienes iban a buscar los medicamentos al almacén de distribución e incluso los llevaban luego a las casas de los clientes, lo cual era habitual en aquellos tiempos (Figura 5).



Figura 5. Eloísa Alpañés en su farmacia junto a su hija Eloísa. Archivo familiar

Más tarde, a causa de las inundaciones provocadas por el río Guadalquivir que sufría esa calle, que anegaban completamente la casa y la farmacia, causando enormes pérdidas económicas, Eloísa Alpañés trasladó la farmacia al número 4 de la calle Gonzalo Segovia, cercana a la calle Betis, pero más alejada del río.

Sus familiares cuentan que al estar la farmacia en el barrio de Triana, en aquellos tiempos habitado por personas de escasos recursos, se tenían cuentas abiertas para los clientes y se elaboraban remedios propios, como un líquido para tratar los sabañones, que se rellenaba en los botes que traían los propios clientes, así como vaselina salicíclica y polvos para el sudor. También había unos kits preparados para los partos, que se mandaban a las casas ya que era habitual que los niños se tuvieran en aquella época en los propios domicilios y no en las clínicas.

La familia conserva los libros recetarios de la farmacia desde 1943 y recetas de esa época, así como los libros de estupefacientes, que llevaban por separado la relación de movimientos y las fórmulas que se elaboraban, al igual que hojas de inspecciones [1].

Cuando Eloísa Alpañés murió el 10 de abril de 1985, se hicieron cargo de la farmacia su hijo Manuel y su nuera, Isabel Villalobos, también farmacéutica, quienes más tarde la trasladaron a su emplazamiento actual en la calle Ronda de Capuchinos 2, en donde también se integró como farmacéutica la hija de estos, Isabela Justo, quien llegó a conocer a su abuela paterna y habla de ella en los siguientes términos [1]:

La recuerdo escribiendo siempre, incluso carteándose en francés, pues dominaba ese idioma y algo de alemán, o leyendo o escuchando música clásica y haciéndonos unos álbumes de sellos a cada uno de su familia (18 nietos y 4 hijos), sin dejar por ello de hacer labores de crochet, punto o costura. Siempre tuvo tiempo para enseñarnos y transmitirnos sus conocimientos y cultura en cualquier juego o paseo. Para ella, la educación fue muy importante y siempre dijo que la mejor herencia que podía dejar a sus hijos era una buena carrera. No solía hablar de ella misma, era muy discreta y cariñosa. Era mi abuelo quién siempre decía que ella era muy lista, pero ella desviaba el tema y decía que el que fue listo y valiente fue su padre, que la había apoyado en su empeño por estudiar y, por supuesto en aquellos tiempos, haberse atrevido a enviar una mujer sola a Madrid (...) Ella amaba mucho a Sevilla, sentimiento que le inculcó su padre. Y era además una visionaria. Afirmaba y estaba convencida de que el barrio de Los Remedios de Sevilla, en el que se ubicaba su farmacia iba a tener un grandísimo futuro y se iba a expandir grandemente, a pesar de que en aquellos momentos era una zona casi abandonada, llena de cardos y desolada [el tiempo le ha dado la razón, pues actualmente, el barrio de Los Remedios de Sevilla es una zona residencial, comercial y de ocio, cuya población, que se estima en unos 25000 habitantes, posee en general un alto nivel económico].

Por lo que se refiere al trabajo de Rosario Valdés en su farmacia de Reina Mercedes (Figura 6), en la que permaneció hasta prácticamente los dos últimos años de su vida, en los que su enfermedad ya no le permitía trabajar (su fallecimiento tuvo lugar el 17 de octubre de 2009), ella, tanto por seguir el ejemplo de su marido como por convencimiento propio, procuró que la suya fuese también una farmacia de barrio, lo cual consiguió, y por lo que puede constatarse

de las opiniones de sus clientes, con mucho éxito, además.



Figura 6. La farmacia de Rosario Valdés en Reina Mercedes 33, actualmente regentada por su hija María del Rosario, prácticamente con la misma fisonomía con la que se inauguró en 1968 y conservando su nombre en la fachada. Fotografía de los autores

Ese trabajo en la farmacia lo simultaneó durante tres años con su labor como Vocal de la Junta de Gobierno del Real e Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Sevilla, cargo que inició el 23 de julio de 1968. Al respecto, ella fue la segunda mujer miembro de una Junta en el Colegio de Farmacéuticos de Sevilla, siendo antecedida por la licenciada Concepción Jiménez Sánchez, que empezó a desempeñar ese cargo el 9 de junio de 1962.

Desde un punto de vista estrictamente personal, Rosario Valdés fue muy querida por todos los que la conocieron, siendo la familia una de sus grandes pasiones. Mujer muy inteligente y agradable en el trato, que daba a todos por igual, y siempre muy arreglada y gustándose en el vestir, tenía en todo momento una palabra amable para todos los que se paraban a saludarla en su camino desde su casa a la farmacia, a la que faltó en escasísimas ocasiones y siempre por una causa de fuerza mayor. Puede decirse sin temor a error que todos los que la conocieron la respetaban y la querían, como así lo manifiestan las respuestas que daban los vecinos del barrio cuando se les preguntaba si la conocían, una vez ella ya fallecida, que eran invariablemente del tipo de [2]:

Por supuesto que la conocí. La farmacéutica de mi barrio. Qué buena persona era, además de gran profesional, y qué bien se portó con todos los vecinos del barrio o ¿Doña Rosario? Por supuesto. La farmacéutica de Reina Mercedes. Una auténtica farmacéutica y una gran señora.

Estos comentarios no eran extraños, pues aparte de trabajar en el mostrador, Rosario Valdés también tenía en su farmacia su rincón particular, abierto, pero al mismo tiempo íntimo, en donde sentada detrás de su mesa recibía a muchos de sus clientes y los atendía en persona, charlando de sus problemas, de sus inquietudes, dando una palabra de ánimo a algunos, consolando a otros por la pérdida de un ser querido, aconsejando a otros terceros sobre la medicación, en fin, ejerciendo una de las facetas más importantes del farmacéutico en el desarrollo de su labor profesional, cual es el trato con el público.

Al igual que en el caso de Eloísa Alpañés, su familia también conserva todo tipo de documentos profesionales y en las propias instalaciones de la farmacia aún se encuentran muchas huellas personales de su labor como farmacéutica.

5. Algunas similitudes y diferencias entre las vidas de Eloísa Alpañés Domínguez y Rosario Valdés Menéndez

En esta sección mostramos algunas similitudes, y también diferencias, que pueden encontrarse entre las vidas de Eloísa Alpañés y Rosario Valdés. Varias de ellas son meras curiosidades, pero otras hacen ver que estas dos mujeres compartieron muchos hechos comunes en sus vidas, que permiten establecer un cierto paralelismo entre ellas. Es cierto que no puede afirmarse que se conocieran, aunque esto pudiera ser muy posible, dado el escaso número de mujeres que ejercían la farmacia en los años en los que ellas empezaron a ejercer como farmacéuticas.

Para empezar, ambas terminan su primer apellido en "es", con tilde y su segundo en "ez". El número de letras de sus filiaciones completas se diferencia únicamente en una unidad (22 y 21, respectivamente).

Ninguna de las dos nació en Sevilla, aunque una lo hizo 16 años antes que la otra (1906 y 1922), lo cual sí constituye una diferencia bastante apreciable. No obstante lo anterior, ambas permanecieron en Sevilla desde que llegaron a la ciudad hasta sus fallecimientos, muy alejados, también, el uno del otro (1985 y 2009).

Las dos estudiaron el Bachillerato en el Instituto-Escuela, Eloísa Alpañés en el de Madrid y Rosario Valdés en el de Sevilla.

Ambas estudiaron en la Universidad de Sevilla y finalizaron sus carreras de Farmacia en la Universidad de Granada, con solo tres años de diferencia (1942 y 1945).

Las dos se casaron con maridos relacionados con la milicia. El de Eloísa Alpañés era militar de carrera y el de Rosario Valdés fue alférez de complemento y trabajó durante un tiempo en la Farmacia Militar de Zaragoza.

Las dos tuvieron hijos farmacéuticos, uno, en el caso de Eloísa Alpañés y dos, en el de Rosario Valdés. Y de esos hijos, uno por cada una de ellas es actualmente profesor de la Universidad de Sevilla.

Los maridos de ambas fueron determinantes para que ellas abriesen farmacia en Sevilla. Enrique Justo fue quien animó a Eloísa Alpañés primero a estudiar Farmacia y después la ayudó en su labor profesional en su farmacia. Por su parte, Francisco Núñez también alentó a Rosario Valdés a abrir su farmacia en el mismo barrio en el que él tenía la suya y no era nada extraño verlo despachar también en la de su mujer, en la que además se ocupaba de las guardias en festivos y diurnas (recuérdese que la legislación en aquellos tiempos no era tan estricta en ciertas cuestiones como la actual y permitía este tipo de acciones cuando se refería a familiares de los farmacéuticos).

La calle Betis, de Sevilla, también constituye un nexo común para ellas, pues las dos vivieron en esa calle, aunque Rosario Valdés lo hizo solo durante algún tiempo.

Las dos forman parte del grupo de "primeras mujeres" que se colegiaron en el Real e Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos y de las que ejercieron en la farmacia sevillana.

También fueron "segundas mujeres" en lo que se refiere a la presencia de las mujeres en la farmacia sevillana. Eloísa Alpañés fue la segunda mujer que se colegió en el Real e Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Sevilla, mientras que Rosario Valdés fue la segunda mujer que perteneció a la Junta de Gobierno del mismo.

Finalmente, las dos fallecieron en Sevilla al pie del cañón, como coloquialmente se dice, y tras sus fallecimientos, sus farmacias quedaron en posesión de un hijo y de una hija, respectivamente.

6. Conclusiones

De la investigación realizada cabe deducir, sin el menor atisbo de duda, que Eloísa Alpañés Domínguez y Rosario Valdés Menéndez, al igual que el resto de las mujeres que empezaron a ejercer su profesión en farmacias de Sevilla, capital y provincia, en los años inmediatamente posteriores a la finalización de la Guerra Civil, pueden ser consideradas verdaderos referentes de la presencia de la mujer en la farmacia sevillana. Ellas ejercieron esa profesión en unos tiempos muy difíciles y complicados para las mujeres, en los que, por una parte, las penosas circunstancias derivadas de esa guerra, y por otra, la dedicación habitual que la sociedad le reservaba a las mujeres en aquellos momentos, únicamente de atención y cuidado de su familia y del hogar, a

estas les resultaba muy difícil ejercer una profesión, y, sin embargo, ellas lo hicieron a base de trabajo, esfuerzo y dedicación, sin abandonar por otra parte las tareas antes mencionadas.

Esto hace que ellas dos y el resto de las compañeras de profesión supongan un antes y un después en la evolución de la presencia de la mujer en la farmacia sevillana, pues no en vano, su ejemplo fue seguido después por muchas otras mujeres, entre ellas algunas descendientes respectivas de ambas, como las autoras de este trabajo, nieta e hija, respectivamente, de ellas.

Es por ello por lo que Eloísa Alpañés Domínguez y Rosario Valdés sean merecedoras de ser recordadas no solo por la sociedad farmacéutica sevillana en particular, sino también por toda la sociedad farmacéutica en general.

Referencias bibliográficas

1. Justo-Villalobos I, Justo-Alpañés M. Eloísa Alpañés Domínguez. En: Pérez- Fernández M, Herrera J, Caballero-Infante P, González-Lara F, Ramos-Carrillo A, editores. De la relevancia farmacéutica sevillana. Sevilla: Real e Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Sevilla; 2014. p. 221-6.
2. Núñez-Valdés J, Núñez-Valdés MR. Francisco Núñez Olías y Rosario Valdés Menéndez: Un matrimonio de farmacéuticos de barrio. En: Pérez-Fernández M, Herrera J, Caballero-Infante P, González-Lara F, Ramos-Carrillo A, editores. De la relevancia farmacéutica sevillana. Sevilla: Real e Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Sevilla; 2014. p. 249-58.
3. Martín-Martín C, López-Andújar G, Cabezas-López MD. Mujeres notables en la Facultad de Farmacia de Granada (1850-1950). *Ars Pharm.* 2013;54(3):37-47.

Este trabajo debe ser citado como:

Núñez-Valdés J, Justo-Villalobos I, Núñez-Valdés MR. Eloísa Alpañés Domínguez y Rosario Valdés Menéndez, farmacéuticas que empezaron a ejercer en Sevilla en los años 40 del siglo XX. *Rev Esp Cien Farm.* 2022;3(1):52-60.



Revisión

Microorganismos en el líquido amniótico: ¿Realidad o contaminación?

Microorganisms in amniotic fluid: Reality or contamination?

González-Rovira M, Nájjar AM, Moreno ML*

Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla. Sevilla. España

*Correspondencia: lmoreno@us.es

Recibido: 28.06.2022; aceptado: 19.07.2022

Resumen: El proceso de colonización temprana está emergiendo como un determinante clave dadas las importantes implicaciones de la exposición prenatal a los microorganismos en la programación fetal y, en consecuencia, para el desarrollo de enfermedades y en la salud humana. Existen estudios controvertidos sobre la teoría del útero estéril ya que diferentes estudios indican la presencia de un microbioma en la cavidad endometrial y en el líquido amniótico (LA) de embarazos a término sin complicaciones mediante técnicas dependientes de cultivo y técnicas moleculares, incluyendo enfoques de secuenciación de nueva generación, tanto en muestras de placenta, como en LA, cordón umbilical e incluso en tejidos fetales. Sin embargo, el dogma del útero estéril indica que la presencia de microorganismos en el LA está fundamentada en tres pilares, 1) un fenómeno de contaminación de las pruebas, 2) en la colonización microbiana en el momento del parto o 3) en la dificultad para recoger las muestras y procesarlas en el laboratorio preservando la esterilidad. La presente revisión pretende analizar los principales estudios existentes a favor de la esterilidad en los tejidos embrionarios durante el embarazo, y los que apoyan la teoría de la existencia de microbiota, así como las metodologías empleadas para la detección e identificación de microorganismos en muestras humanas con reducido número de microorganismos como es el LA.

Abstract: The early colonization process is emerging as a key determinant because of the important implications of prenatal exposure to microorganisms for fetal programming and, consequently, for the development of diseases and human health. There are controversial studies on the sterile uterus theory as different studies indicate the presence of a microbiome in the endometrial cavity and amniotic fluid (AF) of uncomplicated term pregnancies by culture-dependent and molecular techniques, including next-generation sequencing approaches, both in placental samples, AF, umbilical cord, and even fetal tissues. However, the sterile uterus dogma indicates that the presence of microorganisms in the LA is based on three pillars, 1) a phenomenon of contamination of the evidence, 2) microbial colonization at the time of delivery or 3) the difficulty to collect the samples and process them in the laboratory preserving sterility. The present review aims to analyze the main existing studies in favor of sterility in embryonic tissues during pregnancy, and those that support the theory of the existence of microbiota, as well as the methodologies used for the detection and identification of microorganisms in human samples with small numbers of microorganisms such as LA.

Palabras clave: Microbioma fetal, líquido amniótico, microbiota prenatal, infección intraamniótica.

Keywords: Microbiome, amniotic fluid, prenatal microbiota, intra-amniotic infection.

1. Introducción

El desarrollo del feto y de la placenta es un proceso continuo que comienza en el momento de la fecundación y que se encuentra altamente regulado ya que el control del paso de sustancias entre la madre y el feto es esencial para el crecimiento normal del mismo y para el mantenimiento de un embarazo saludable [1-3].

La placenta humana es un órgano altamente complejo, con forma redondeada que tiene una relación hemocorial, es decir, el tejido fetal penetra el endometrio y está en contacto con la sangre materna [4]. La placenta es un órgano muy especializado que interviene en la nutrición, regulación del crecimiento y metabolismo del feto, así como en su actividad endocrina [2]. Además, una función importante de la placenta es servir como barrera contra las infecciones ya que juega un papel esencial en la modulación de la inmunidad del embarazo, por lo que las disfunciones placentarias están relacionadas con complicaciones como preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino y muerte fetal [5].

El líquido amniótico (LA) es el fluido que rodea al feto después de las primeras semanas de gestación y se origina en el ectodermo. El LA se forma inicialmente por las células amniógenas procedentes de la cavidad amniótica, unos 12 días después de la fecundación y, aunque aporta una pequeña parte de éste, la mayor parte de su producción deriva del líquido intersticial materno por difusión a través de la membrana amniocoriónica de la decidua parietal [6]. A medida que se incrementan las semanas de gestación, el embrión comienza a orinar en la cavidad y a tragar fluido, siendo a partir de este momento la orina el principal componente del LA junto con el líquido de los pulmones, ya que la cornificación de la piel fetal impide la difusión del LA [2, 3].

El LA es una sustancia compleja y dinámica cuya composición y volumen cambia durante la gestación. Está principalmente constituido por agua (99 %), con una osmolaridad menor a la del plasma materno o fetal y además contiene electrolitos, péptidos, carbohidratos, lípidos, hormonas y proteínas [2, 7]. Entre las funciones esenciales del LA destacan la protección del feto de un traumatismo en el abdomen materno, la función antibacteriana frente a las infecciones, así como proporcionar el espacio y los factores

de crecimiento para permitir el desarrollo normal de los pulmones del feto y musculoesquelético y el sistema gastrointestinal [2, 8].

Existe una gran controversia sobre la esterilidad uterina durante la gestación y la presencia de un microbioma en la cavidad endometrial y en LA de embarazos a término sin complicaciones [9]. La teoría de que el feto se desarrolla en un ambiente estéril ha sido refutada por estudios recientes, utilizando técnicas dependientes de cultivo y técnicas moleculares, tanto en placenta como en LA y cordón umbilical.

Dadas las importantes implicaciones de la exposición prenatal a los microorganismos para el desarrollo y la salud humana, en esta revisión se abordan los estudios que cuestionan el microbioma prenatal apostando por un fenómeno de contaminación, y por el contrario los hallazgos que han puesto en duda el dogma del útero estéril mediante sistemas tradicionales de cultivo, o mediante enfoques de secuenciación de nueva generación en muestras de placenta, LA, meconio e incluso tejidos fetales. Asimismo, se realiza una revisión detallada de las metodologías empleadas para la detección e identificación de microorganismos en muestras humanas.

2. Métodos

La búsqueda se realizó en las bases de datos PubMed, MEDLINE y SCOPUS. Las palabras clave utilizadas fueron: "líquido amniótico", "microbioma fetal", "microbiota prenatal". Los criterios de selección o filtros utilizados fueron: review, free full text, 10 years, clinical trial.

3. Resultados y discusión

3.1. Detección e identificación de microorganismos en muestras humanas

La detección e identificación de los microorganismos en muestras humanas de manera rutinaria en el laboratorio de microbiología emplea técnicas fenotípicas que están muy consolidadas. Sin embargo, para soslayar ciertas limitaciones de estas técnicas se suelen usar en algunos casos métodos moleculares, si bien su implementación no es universal en todos los laboratorios por el mayor coste y grado de especialización que se requiere para su aplicación [10]. Recientemente los métodos basados en proteómica han irrumpido de manera importante por su capacidad

para ejercer como arma diagnóstica resolviendo problemas biológicos [11].

Los recursos utilizados en investigación para determinar la presencia de microorganismos en muestras clínicas donde se presupone una escasa abundancia microbiana requieren en algunos casos la combinación de diversas técnicas. A continuación, se detallan las principales metodologías empleadas en el análisis microbiano de muestras clínicas como el líquido amniótico, la placenta, heces o saliva, entre otros.

3.1.1. Métodos fenotípicos

Son técnicas dependientes del cultivo microbiano y no son aplicables para la identificación de bacterias directamente de las muestras. En términos generales todos los microorganismos tienen unos requerimientos para su crecimiento tanto de fuente de energía, carbono, nitrógeno, algunas sales, oligoelementos y agua, aunque en algunas ocasiones es necesario adicionar además otras sustancias como vitaminas, factores o aminoácidos esenciales [12].

En el cultivo de muestras es esencial la correcta elección del medio de crecimiento y las condiciones de incubación, siendo la principal limitación de estas metodologías y la causa por la que muchos microorganismos no se detectan. Aunque el cultivo en medio sólido permite disponer fácilmente de las colonias bacterianas, el crecimiento en medio líquido suele ser mayor porque la disponibilidad de nutrientes también es mayor [10].

Existen limitaciones de la técnica de cultivo que no pueden ignorarse en un entorno de diagnóstico rutinario, ya que la mayoría de las muestras se procesan de manera aeróbica a menos que se indique específicamente, como podría ser el caso del LA y lo que proporcionaría un resultado relativamente inexacto. Además, existen limitaciones adicionales por las condiciones de crecimiento, las tasas de crecimiento de los microorganismos o incluso las bacteriocinas producidas por el crecimiento polimicrobiano que pueden alterar fácilmente los resultados de las pruebas de cultivo bacteriano [13].

3.1.2. Métodos moleculares

Los métodos moleculares son métodos directos que están basados en la detección del genoma del microorganismo en una muestra, y, por

ende, detectan la presencia o ausencia de este en la muestra. Debido a los problemas inherentes que presentan los sistemas de identificación fenotípicos anteriormente mencionados, los métodos moleculares son considerados los procedimientos complementarios, alternativos o incluso de referencia.

El análisis de la secuencia génica del ARNr 16S es la herramienta más ampliamente utilizada ya que es un marcador housekeeping que está presente en todas las bacterias. Además, otros genes estables que codifican para las subunidades ribosómicas 5S, 23S y sus espacios intergénicos, permiten establecer relaciones filogenéticas entre los microorganismos y son otros marcadores empleados.

3.1.3. Métodos proteómicos

Las técnicas de proteómica determinan el conjunto de proteínas expresadas por un genoma (proteoma). Las técnicas más usadas se basan en la electroforesis y en la espectrometría de masas. La espectrometría de masas tiene especial interés para la identificación de microorganismos y se centra en la detección de proteínas ribosómicas S y L (2.000 a 20.000 Da), consiguiendo una identificación a nivel de género y especie, y en ocasiones subespecies. En concreto, la espectrometría de masas MALDI-TOF (Matrix-assisted laser desorption/ionization, desorción/ionización por láser asistida por matriz y TOF por el analizador time of flight, tiempo de vuelo) se ha convertido en un método de referencia para la identificación de una amplia gama de microorganismos, aunque por el momento requiere la confirmación mediante técnicas moleculares mucho más lentas. Sin embargo, el MALDI-TOF tiene potencial para convertirse en una tecnología de primera línea en un futuro próximo en combinación con otras tecnologías emergentes como los infrarrojos por transformada de Fourier y proporcionar información con impacto clínico de forma rápida y rentable [11].

3.1.4. Microscopía

La microscopía evalúa de manera directa la presencia o ausencia de bacterias, hongos y virus, así como diagnóstica de manera retrospectiva la presencia de microorganismos cuando existe evidencia microscópica de infiltración por leucocitos polimorfonucleares y otras células inflama-

torias. El examen microscópico en muestras humanas se puede realizar tanto con microscopios ópticos utilizando algún tipo de tinción como con los electrónicos.

Una vez obtenidas las muestras de LA se lleva a cabo un proceso de preparación haciéndolas pasar por un filtro estéril de 15 µm y centrifugación a 2300 g durante 5 minutos a temperatura ambiente. El fijador para microscopía electrónica se debe añadir cuidadosamente al sedimento celular y tras la fijación el pellet celular se debe lavar suavemente con tampón de lavado [14, 15].

3.2. Optimización de la detección de microorganismos viables

Las metodologías anteriormente mencionadas tienen limitaciones que, junto a la ausencia de uniformidad de los resultados desvelan la necesidad de una mejora técnica, así como del establecimiento de unas reglas estándar. Con el fin de optimizar la detección de microorganismos viables en el LA y la placenta, diversos estudios han llevado a cabo estrategias para 1) eliminar los falsos positivos y 2) aumentar la sensibilidad y/o especificidad.

3.2.1. Estrategia de control de contaminación (ECC)

Está ampliamente aceptado que los reactivos de laboratorio, los kits de extracción de ADN y los reactivos de PCR contienen bajos niveles de ADN, lo cual es un problema importante al trabajar con muestras de baja carga bacteriana, como podría ser el LA. Por otro lado, el ADN bacteriano puede llegar al LA procedente de microorganismos colonizadores de otras zonas del cuerpo. El tratamiento con ADNasa reduce drásticamente la contaminación por los reactivos en un 99 %. El uso de propidio monoazida (PMA) para evitar la amplificación por PCR de ADN procedente de bacterias no viables ha sido también utilizado con éxito [16].

3.2.2. Aumento de la sensibilidad y/o especificidad

Por otro lado, la mayoría de los estudios centrados en el LA utilizan métodos que producen amplicones cortos [17]. La secuenciación de una sola molécula en tiempo real (SMRT) es la tecnología central de PacBio que puede generar lecturas largas de alta fidelidad cuando se usa junto con la ECC, mejorando la sensibilidad y la especificidad en la elaboración de perfiles de

microbiota y disminuyendo el riesgo de falsos positivos [18].

3.3. Controversia sobre los microorganismos en el líquido amniótico

La presencia de patógenos en la cavidad amniótica, la placenta y el meconio se han investigado desde hace años como causas de infección o parto prematuro, sin embargo, recientemente se ha cuestionado el dogma de que la vida fetal sea estéril.

3.3.1. Útero estéril

Estudios recientes realizados en muestras de LA y en placenta, en diferentes estadios del embarazo y, utilizando diferentes metodologías, indican que el feto sano se desarrolla en un útero libre de microbiota (Tabla 1).

Los estudios centrados en la identificación de una población bacteriana en el LA de muestras en el segundo trimestre de embarazo y en partos a término, no encontraron biomasa bacteriana significativa [19-21]. A pesar de que estos datos solo responden al perfil microbiano del LA a término, indican la inexistencia de microorganismos en la zona uterina y de la existencia de microbiota bacteriana placentaria y del LA solamente asociada con el nacimiento prematuro. Además, se remarca la importancia de tener en cuenta la inevitable ocurrencia de contaminación ambiental, de los reactivos durante el proceso experimental o durante la recogida de muestras [22, 23].

La ruptura de la membrana amniótica (ROM) es la causa que ha sido propuesta para el inicio de la colonización microbiana, afirmándose que el desarrollo fetal en embarazos sin complicaciones tiene lugar en ausencia de microbiota en el LA ya que no se detectan bacterias en el LA en el grupo sin ROM mediante cultivo (anaeróbico y aeróbico) ni por PCR [20].

En relación con los estudios realizados en placenta, el grupo de Theis y colaboradores [24] empleó diferentes técnicas como el uso de cultivo, qPCR del gen ARNr 16S, secuenciación de dicho gen y secuenciación metagenómica, para determinar la microbiota de la placenta. En el cultivo de los tejidos placentarios no creció ninguna bacteria viable a excepción de una bacteria en una muestra que posteriormente no fue de-

Tabla 1. Principales estudios que demuestran la esterilidad del LA y útero. LA, líquido amniótico; PROM, rotura prematura de membranas; RCIU, restricción en el crecimiento intrauterino; PE, pre-eclampsia

| Tipo de muestras | Cita | Obtención de las muestras | Número de muestras | Método de análisis | Hallazgos más relevantes |
|-------------------------------------|------|--|---|---|---|
| Líquido amniótico | 18 | Partos vaginales a término | n=24 | Secuenciación metagenómica | La microbiota bacteriana del LA no pudo ser diferenciada de los controles de contaminación. La alteración de la microbiotamicrobiota bacteriana placentaria y del LA se asoció con el nacimiento prematuro |
| | 20 | Cesáreas electivas a término | n=51 n=14 (PROM) | Cultivo Secuenciación del gen ARNr 16S | Se demuestra que la colonización del bebé comienza después de las contracciones uterinas y la rotura de la membrana amniótica |
| | 22 | Amniocentesis | n= 42 LA de 37 embarazos (5 gemelares y 32 únicos) | Cultivo Secuenciación del gen ARNr 16S | Con los métodos de investigación microbiológica, no se identificaron microorganismos en LA de las embarazadas sanas |
| | 21 | | Solo aquellos embarazos que llegaron a término y niños sanos | Secuenciación metagenómica | Se demuestra que el LA de la mitad de la gestación humana no tiene viromas o microbiomas detectables, aunque esto no impide la entrada de agentes microbiológicos más adelante en la gestación |
| Placenta | 25 | Cohorte 1: Cesáreas electivas | n=20 (RCIU) n=20 (PE) n=40 (control) | Secuenciación del gen ARNr 16S Secuenciación metagenómica | En la mayoría de las muestras de placenta no se detectó la presencia de bacterias, sino de infecciones bacterianas. El único microorganismo encontrado fue <i>Streptococcus agalactiae</i> , lo cual puede ser causa de una infección |
| | | Cohorte 2: Cesáreas electivas Cesáreas intrapartos Partos vaginales | n=100 (RCIU) n=100 (PE) n=198 (control) n=100 (pretérmino) | | |
| | 24 | Cesáreas electivas a término | n=29 | Cultivo Secuenciación del gen ARNr 16S Secuenciación metagenómica | |
| Placenta, líquido amniótico y otros | 5 | Cesáreas electivas a término | n=50 | Cultivo Secuenciación del gen ARNr 16S | No se encontraron evidencias que apoyen la existencia de un microbioma placentario en los 76 partos a término de los fetos sanos, ya que encuentran especies bacterianas pero que podrían deberse a contaminación |
| | | Partos vaginales a término | n=26 | | |

tectada mediante la secuenciación del gen ARNr 16S. La qPCR no indicó una mayor abundancia de genes bacterianos de ARNr 16S en los tejidos placentarios en relación con los controles técnicos (entornos de laboratorio y reactivos). Tam-

poco la secuenciación del gen ARNr 16S reveló notables diferencias en la composición o estructura de los perfiles bacterianos. Por último, los datos que se obtuvieron en el estudio de la metagenómica de los tejidos de la placenta identi-

ficaron microorganismos que claramente eran productos de una contaminación. En concreto, el 63,4 % de las secuencias bacterianas que fueron recuperadas de los tejidos placentarios, procedían de *Cyanothece*, *Candidatus*, *Phytoplasma* y *Chlorobium*. Estos resultados han sido corroborados por otros estudios más recientes basados en secuenciación metagenómica [21].

Así mismo, hay estudios que indican la inexistencia de microorganismos en el LA y la existencia de microorganismos en la placenta [17]. Mediante la tinción histológica de tejido demostraron que la placa basal materna de la placenta albergaba microorganismos y, por tanto, apoyando la idea de que la placenta no era estéril. Sin embargo, el cultivo de las muestras de LA resultó negativo tanto en condiciones aeróbicas como anaeróbicas. Aunque la secuenciación del ARNr 16S detectó microorganismos en el LA, todas las muestras resultaron negativas para el cultivo, concluyéndose que era posible que el LA sano no contuviera bacterias viables, y el microbioma detectado fuese resultado de la liberación de ADN de microorganismos que se originan en otros sitios como por ejemplo la placenta.

Por último, existen estudios que han determinado si patologías como la pre-eclampsia (PE), la restricción en el crecimiento intrauterino (RCIU) y los partos a pre-término (PTB) se encuentran asociadas con la presencia de bacterias o ADN en la placenta de madres primerizas. El examen de muestras del tejido placentario y el uso de técnicas de metagenómica como la secuenciación de amplicones 16S, concluye que las infecciones bacterianas de la placenta en humanos no son una causa importante de las complicaciones relacionadas con este órgano en el embarazo y que esta no tiene un microbioma residente ya que el único organismo del que existe una gran evidencia de su presencia en la placenta antes del parto es *Streptococcus agalactiae*, el cual es un patógeno causante de las mayorías de sepsis neonatales [25].

3.3.2. Microbioma del líquido amniótico y placenta

Desde otra perspectiva, el papel del microbioma en el desarrollo de enfermedades está siendo cada vez más estudiado y la teoría de que el feto se desarrolla en un ambiente estéril ha sido rebatida mediante diferentes estudios utilizando técnicas cultivo-dependientes y técnicas molecu-

lares, tanto en placenta como en LA [26-28]. La Tabla 2 muestra una comparación entre los estudios más destacados.

El mecanismo exacto de transferencia de microorganismos de la madre al feto es aún desconocido [29], aunque se ha relacionado con el aumento de la permeabilidad de la mucosa intestinal materna que permite un mayor tránsito de microorganismos desde el lumen a la sangre y de ahí a zonas embrionarias como la placenta. Además, la presencia de ADN bacteriano en el LA y la placenta no implica la presencia de bacterias viables, aunque la exposición fetal a bacterias no viables podría influir en el desarrollo inmunológico del feto [16, 30, 31]. De este modo, se han propuesto tres rutas principales sobre el origen de la microbiota de la cavidad intraamniótica, 1) la oral-fetoplacentaria, 2) la gastrointestinal-fetoplacentaria y, 3) la genitourinaria-fetoplacentaria [32].

Se ha comparado la microbiota del LA y de la placenta con la de otras muestras fetales y maternas, como el meconio, el calostro, la cavidad oral del feto, la vagina, las heces maternas, el plasma materno, la cavidad oral materna, etc. con el fin de descubrir si existen mecanismos activos y selectivos por los cuales el feto se expone a las bacterias maternas o bien justificar que se trata de contaminación.

En el estudio de He y colaboradores [18] se comparó el microbioma de diferentes muestras fetales y maternas procedentes de partos vaginales y cesáreas, encontrando una mayor semejanza de la microbiota del meconio con la microbiota del LA en comparación con la microbiota de otras muestras maternas como por ejemplo la vaginal, lo que sugiere que el LA contribuye significativamente a su composición. Además, no se han descrito diferencias estructurales significativas en la microbiota del LA entre los recién nacidos por cesárea y los partos vaginales, hecho que apoya que no hubo contaminación vaginal microbiana secundaria obvia.

Así mismo, se ha visto que existe una mayor similitud entre la microbiota de la placenta y de la cavidad oral materna, en comparación con otras partes del cuerpo, mientras que la microbiota placentaria no presenta ninguna similitud con los posibles contaminantes durante el parto [26]. Además, se han encontrado en el espa-

Tabla 2. Resumen comparativo de los principales estudios que indican la existencia de una microbiota del LA y útero. ND, no determinado; LA, líquido amniótico; SMRT, secuenciación de una sola molécula en tiempo real

| Tipo de muestras | Cita | Obtención de las muestras | Número de muestras | | Método de análisis | Hallazgos más relevantes |
|-------------------------------------|------|--|--|----------------|--|--|
| Líquido amniótico y meconio | 16 | Cesáreas electivas | n=43 (LA) n=43 (meconio) | | Análisis de las citoquinas en LA Secuenciación del gen ARNr 16S | La mayoría de las lecturas recuperadas en sus muestras de LA correspondían a comensales típicos de la piel, como <i>Propionibacterium acnes</i> y <i>Staphylococcus spp.</i> . Estas bacterias pueden ser transferidas transitoriamente de la madre al feto, donde podrían ser inadecuadas para sobrevivir |
| | 18 | Cesáreas electivas | n=8 (LA) | n=39 (meconio) | Secuenciación del gen ARNr 16S | Aparecieron un total de 88 microorganismos en LA y 81 en meconio, afirmando la existencia de microbiota |
| Partos vaginales | | n=31 (LA) | Secuenciación SMRT | | | |
| Líquido amniótico y placenta | 17 | Amniocentesis para LA Legrado con aspiración al vacío para placenta | n=64 (LA) n=1832 (placenta) | | Cultivo Secuenciación del gen ARNr 16S | Las muestras de LA dieron negativo en cultivo, pero positivo en muestras de placenta, sugiriendo que la colonización bacteriana puede ocurrir durante embarazos sanos. El microbioma del tejido decidual tenía una baja diversidad, compuesto por filos como Proteobacterias, Thermus y Firmicutes |
| Placenta, líquido amniótico y otros | 26 | Cesáreas electivas a término | n=15 | | Cultivo Secuenciación del gen ARNr 16S | El LA y la placenta albergan comunidades microbianas únicas, que podría iniciar la colonización intestinal |
| | 41 | Cesáreas electivas | ND | | Cultivo Secuenciación del gen ARNr 16S | Se encontraron bacterias cultivables en el intestino fetal durante la mitad de la gestación, pero no al final de esta. Sus resultados demuestran una microbiota fetal en mamíferos dinámica y viable durante todo el desarrollo en el útero |
| | 37 | Interrupciones electivas | En el 2º trimestre de gestación. Disección del feto en condiciones estériles | | Cultivo Microscopía electrónica Ensayos de citometría de masa Ensayos inmunológicos | Presencia baja pero consistente de microbios en algunos de los fetos humanos sanos examinados, demostrando que dicha presencia microbiana prepara al sistema inmunológico del feto |

cio intraamniótico múltiples bacterias descritas como patógenos dentales, lo que unido al hecho de que no todas las bacterias de dicho espacio se encuentran en la vagina, apoya la disemina-

ción hematógena desde otras zonas del cuerpo a la cavidad intraamniótica. Todo ello explicaría que, durante el embarazo, las hormonas sexuales alteran la topografía y permeabilidad de

los tejidos gingivales, aumentando el riesgo de traslocación de dichas bacterias [33, 34].

De acuerdo con otros estudios, Stinson y colaboradores [16, 31] describieron la semejanza entre la microbiota del LA y los comensales típicos de la piel como *Propionibacterium acnes* y *Staphylococcus spp.* [26, 33]. Dadas las medidas que tomaron para la toma de las muestras, descartan que sea contaminación. Además, sugieren que, durante la gestación, las alteraciones del microbioma materno alteran la salud del feto [35] y que, los cambios en la regulación inmunitaria en la barrera materno-fetal pueden dar lugar a diferencias en la capacidad de los microorganismos para acceder y persistir en el entorno fetal, así como la posibilidad de que algunos microorganismos puedan persistir en un estado viable pero no cultivable [36].

Por otro lado, se ha encontrado en tejidos fetales de embarazos sanos interrumpidos durante el segundo trimestre, la presencia de células T de memoria, una baja abundancia microbiana y una respuesta activa de estas células para proteger a las bacterias fetales. Demuestran por primera vez que dicha presencia microbiana prepara al sistema inmunitario fetal, situando así la memoria microbiana temprana en el contexto de la preparación inmunitaria fetal, un concepto no explorado antes en la inmunidad fetal [37].

Por último, estudios recientes han afirmado que la existencia de una microbiota uterina y los cambios en su composición podrían afectar a la fertilidad de la madre. Por lo tanto, el conocimiento de dicha microbiota permitiría establecer un tratamiento personalizado, gracias al manejo del microbioma durante las terapias de reproducción asistida [29].

3.3.3. Artefacto de contaminación

A lo largo del proceso de muestreo y con la finalidad de evitar eficazmente la existencia de falsos positivos, en diferentes estudios se han tomado controles negativos a lo largo del proceso de muestreo. Hasta el momento, los resultados obtenidos sugieren que los métodos moleculares por sí solos no son suficientes para reafirmar la esterilidad del útero y que es necesaria su combinación con técnicas microscópicas, inmunitarias, etc., que proporcionen evidencia de la presencia de bacterias.

En el estudio llevado a cabo por Liu y colaboradores [38] ninguna de las muestras del control negativo tuvo contenido de ADN que alcanzara el límite de detección en el NanoDrop ya que la tecnología de espectroscopia es la base principal para identificar la solución de la muestra de ADN [39]. Por otro lado, Rackaityte y colaboradores [40] utilizando los datos de secuenciación del gen ARNr 16S de las muestras control, informaron que en el 70 % de sus muestras había una carga bacteriana baja e indistinguible de los controles positivos, a pesar de haber potenciado la señal bacteriana mediante la mejora de métodos moleculares actuales.

4. Conclusiones

La presencia de microorganismos en el LA es especialmente importante ya que puede tener un impacto en el desarrollo de la inmunidad del recién nacido, así como modelar la constitución de su microbiota futura. Sin embargo, a pesar de la evidencia de los beneficios que nos aporta el microbioma en las diferentes partes del cuerpo humano, es evidente que alteraciones en su equilibrio pueden producir consecuencias negativas en el devenir de la gestación, como es el caso de la infección intrauterina o la preeclampsia que podrían dar lugar a un parto prematuro.

A pesar de todos los estudios existentes para dilucidar la existencia de microbiota en el LA, placenta y otras zonas uterinas durante el embarazo, son necesarias nuevas investigaciones para conocer de manera precisa esta posible presencia y su función en el LA y otras zonas durante el embarazo. La escasa biomasa en el LA y la dificultad en la recogida y/o procesamiento de las muestras hacen insostenible la realización de ensayos consistentes que no se consideren artefactos contaminantes y que cumplan estrictamente con las ECC.

Contribuciones de los autores

Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito. Conceptualización, MG-R, AMN y MLM; escritura-preparación del borrador, MG-R y AMN; escritura: revisión y edición, MG-R y MLM.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran ningún conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

1. Purizaca M. Modificaciones fisiológicas en el embarazo. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2010;56(1):57-69.
2. Morgan-Ortiz F, Morgan-Ruiz FV, Quevedo-Castro E, Gutierrez-Jimenez G, Báez-Barraza J. Anatomía y fisiología de la placenta y líquido amniótico. *Rev Med UAS.* 2015;5(4):156-64.
3. Fitzsimmons ED, Bajaj T. Embryology, Amniotic Fluid. *StatPearls.* 2022;31082133.
4. Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S745-61.
5. Sterpu I, Fransson E, Hugerth LW, Du J, Pereira M, Cheng L, Radu SA, Calderón-Pérez L, Zha Y, Angelidou P, et al. No evidence for a placental microbiome in human pregnancies at term. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(3):296-e1.
6. González-Merlo J, González E. La placenta, las membranas ovulares, el líquido amniótico y sus funciones. En: González-Merlo J, editor. *Obstetricia.* 7ª ed. Madrid: Elsevier; 2018. p. 57-59.
7. Tong XL, Wang L, Gao TB, Qin YG, Qi YQ, Xu YP. Potential function of amniotic fluid in fetal development- Novel insights by comparing the composition of human amniotic fluid with umbilical cord and maternal serum at mid and late gestacion. *J Chin Med Assoc.* 2009;72(7):368-73.
8. Madar H, Brun S, Coatleven F, Chabanier P, Gomer H, Nithart A, Coustel MA, Merlot B, Horovitz J, Dallay D, et al. Fisiología y regulación del líquido amniótico. *EMC Ginecol Obstet.* 2016;52(4):1-10.
9. Blaser MJ, Devkota S, McCoy KD, Relman DA, Yassour M, Young VB. Lessons learned from the prenatal microbiome controversy. *Microbiome.* 2021;9(1):1-7.
10. Bou G, Fernández-Olmos A, García C, Sáez-Nieto JA, Valdezate S. Métodos de identificación bacteriana en el laboratorio de microbiología. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(8):601-8.
11. Oviaño M, Rodríguez-Sánchez B. MALDI-TOF mass spectrometry in the 21st century clinical microbiology laboratory. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2021;39(4):192-200.
12. Fernández A, García C, Saéz JA, Valdezate S. Métodos de identificación bacteriana en el laboratorio de microbiología. *Proced Microbiol Clin.* 2010;37:1-52.
13. Abayasekara LM, Perera J, Chandrasekharan V, Gnaman VS, Udunuwara NA, Liyanage DS, Bulathsinhala NE, Adikary S, Aluthmuhandiram JVS, Thanaseelan CS, et al. Detection of bacterial pathogens from clinical specimens using conventional microbial culture and 16S metagenomics: a comparative study. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):631.
14. Gomez-Lopez N, Romero R, Garcia-Flores V, Xu Y, Leng Y, Alhousseini A, Hassan SS, Panaitescu B. Amniotic fluid neutrophils can phagocytize bacteria: A mechanism for microbial killing in the amniotic cavity. *Am J Reprod Immunol.* 2017;78(4):e12723.
15. Galaz J, Romero R, Xu Y, Miller D, Slutsky R, Levenson D, Hsu CD, Gomez-Lopez N. Cellular immune responses in amniotic fluid of women with preterm clinical chorioamnionitis. *Inflamm Res.* 2020;69(2):203-16.
16. Stinson, LF, Boyce, MC, Payne, MS, Keelan, JA. The not-so-sterile womb: evidence that the human fetus is exposed to bacteria prior to birth. *Front Microbiol.* 2019;10:1124.
17. Zhu, L, Luo, F, Hu, W, Han, Y, Wang, Y, Zheng, H, Guo X, Qin J. Bacterial Communities in the Womb During Healthy Pregnancy. *Front Microbiol.* 2018;9:2163.
18. He Q, Kwok LY, Xi X, Zhong Z, Ma T, Xu H, Meng H, Zhao F, Zhang H. The meconium microbiota shares more features with the amniotic fluid microbiota than the maternal fecal and vaginal microbiota. *Gut Microbes.* 2020;12(1):e1794266.
19. Lim ES, Rodríguez C, Holtz LR. Amniotic fluid from healthy term pregnancies does not harbor a detectable microbial community. *Microbiome.* 2018;6(1):1-8.

20. Rehbinder EM, Lødrup KC, Staff AC, Angell IL, Landrø L, Hilde K, Gaustad P, Rudi K. Is amniotic fluid of women with uncomplicated term pregnancies free of bacteria? *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(3):289.e1-e12.
21. Wang H, Yang GX, Hu Y, Lam P, Sangha K, Siciliano, D, Swenerton A, Miller R, Tilley P, Dadelszen PV, et al. Comprehensive human amniotic fluid metagenomics supports the sterile womb hypothesis. *Sci Rep.* 2022;12(1):1-13.
22. Liu Y, Li X, Zhu B, Zhao H, Ai Q, Tong Y, Shengtang Q, Feng Y, Wang Y, Wang S, et al. Midtrimester amniotic fluid from healthy pregnancies has no microorganisms using multiple methods of microbiologic inquiry. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;223(2):248-e1.
23. ung E, Romero R, Yoon BH, Theis KR, Gudicha DW, Tarca AL, Diaz-Primera R, Winters AD, Gomez-Lopez N, Yeo L, et al. Bacteria in the amniotic fluid without inflammation: early colonization vs. contamination. *J Perinat Med.* 2021;7,49(9):1103-21.
24. Theis KR, Romero R, Winters AD, Greenberg JM, Gomez-Lopez N, Alhousseini A, Bieda J, Maymon E, Pacora P, Fettweis JM, et al. Does the human placenta delivered at term have a microbiota? Results of cultivation, quantitative real-time PCR, 16S rRNA gene sequencing, and metagenomics. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(3):267-e1.
25. de Goffau MC, Lager S, Sovio U, Gaccioli F, Cook E, Peacock SJ, Parkhill J, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Human placenta has no microbiome but can contain potential pathogens. *Nature.* 2019;572(7769):329-34.
26. Collado M, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen, S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep.* 2016;6(1):1-13
27. Gschwind R, Fournier T, Kennedy S, Tsatsaris V, Cordier AG, Barbut F, Butel MJ, Wydau-Dematteis S. Evidence for contamination as the origin for bacteria found in human placenta rather than a microbiota. *PLoS One* 2020;15(8):e0237232.
28. Coscia A, Bardanzellu F, Caboni E, Fanos V, Peroni DG. When a Neonate Is Born, So Is a Microbiota. *Life.* 2021;11(2):148.
29. Toson B, Simon C, Moreno I. The Endometrial Microbiome and Its Impact on Human Conception. *Int J Mol Sci.* 2022;23(1):485.
30. DiGiulio DB, Romero R, Amogan HP, Kusanovic JP, Bik EM, Gotsch F, Kim CJ, Erez O, Edwin S, Relman DA. Microbial prevalence, diversity, and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation. *PloS one.* 2008;3(8):e3056.
31. Stinson LF, Keelan JA, Payne MS. Characterization of the bacterial microbiome in first-pass meconium using propidium monoazide (PMA) to exclude nonviable bacterial DNA. *Lett Appl Microbiol.* 2019;68(5):378-85.
32. Pelzer E, Gomez-Arango LF, Barrett HL, Nitert MD. Maternal health and the placental microbiome. *Placenta.* 2017;54:30-7.
33. Vytla, S, Mendz, G, Quinlivan, J. Dental bacterial DNA are present in the amniotic cavity of healthy pregnant women at term. *Transl Med.* 2016;6(4).
34. Wu H, Sun W, Chen H, Wu Y, Ding W, Liang S, Huang X, Chen H, Zeng Q, Li Z, et al. Health-related quality of life in different trimesters during pregnancy. *Health Qual Life Outcomes.* 2021;19(1):182.
35. Han S, Ellberg CC, Olomu IN, Vyas AK. Gestational microbiome: Metabolic perturbations and developmental programming. *Reproduction.* 2021;162(6):85-98.
36. Peroni DG, Nuzzi G, Trambusti I, Di Cicco ME, Comberiati P. Microbiome Composition and Its Impact on the Development of Allergic Diseases. *Front Immunol.* 2020;23(11):700.
37. Mishra A, Lai GC, Yao LJ, Aung TT, Shental N, Rotter-Maskowitz A, Sphepherdson E, Singh GSN, Pai R, Shanti A, et al. Microbial exposure during early human development primes fetal immune cells. *Cell.* 2021;184(13):3394-409.

38. Liu CJ, Liang X, Niu ZY, Jin Q, Zeng XQ, Wang WX, Li MY, Chen XR, Meng HY, Shen R, et al. Is the delivery mode a critical factor for the microbial communities in the meconium? *E Bio Med.* 2019;49:354-63.
39. Hindash DA, Hindash A. Quantitative Analysis of DNA Samples. *Adv Sci Eng Technol Int Confer.* 2022;1-3.
40. Rackaityte E, Halkias J, Fukui EM, Mendoza VF, Hayzelden C, Crawford ED, Fujimura KE, Burt TD, Lynch SV, et al. Viable bacterial colonization is highly limited in the human intestine in utero. *Nat Med.* 2020;26(4):599-607.
41. Younge N, McCann JR, Ballard J, Plunkett C, Akhtar S, Araújo-Pérez F, Murtha A, Brandon D, Seed PC. Fetal exposure to the maternal microbiota in humans and mice. *JCI insight.* 2019;4(19):e127806.

Este trabajo debe ser citado como:

González-Rovira M, Nájjar AM, Moreno ML. Microorganismos en el líquido amniótico: ¿Realidad o contaminación? *Rev Esp Cien Farm.* 2022;3(1):61-71.



Revisión

Generalidades de los medicamentos comercializados en España que contienen ibuprofeno: Aspectos prácticos para su elección

Generalities of the drugs marketed in Spain that contain ibuprofen: Practical aspects for their choice

Mejías C^{1*}, Ginés-Dorado JM²

¹Departamento de Química Analítica. Universidad de Sevilla. Sevilla, España

²Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Sevilla. Sevilla, España

*Correspondencia: cmpadilla@us.es

Recibido: 07.06.22; aceptado: 05.08.22

Resumen: El descubrimiento del ibuprofeno tiene su origen en el año 1953 a raíz de la búsqueda de análogos del ácido acetilsalicílico, con el objetivo de encontrar un fármaco más seguro y eficaz. Tras una serie de experiencias fallidas, se logró obtener el ácido 2-4-isobutil-fenil-propiónico o ibuprofeno, cuya potencia antiinflamatoria y baja hepatotoxicidad, llevó a la molécula a ser rápidamente comercializada. Hoy en día constituye un eslabón clave de la “escalera analgésica” siendo utilizado por millones de personas alrededor del mundo. En este trabajo se ha realizado un estudio de las fichas técnicas de los medicamentos que contienen ibuprofeno en su formulación recogidos en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios a fecha de noviembre de 2021, obteniéndose información sobre diferentes aspectos de estos medicamentos: forma farmacéutica, vía de administración, formulación y dosis, entre otros. Los pacientes encuentran en el mercado español un elevado número de especialidades, en concreto, 166 de administración mayoritariamente oral (143), aunque también las hay tópicas (16) y parenterales (7). En las orales, la formación de sales con L-arginina, lisina, complejación con β -ciclodextrina, o formulación en forma de cápsulas blandas, son diferentes estrategias para incrementar la rapidez del inicio de la acción.

Abstract: The discovery of ibuprofen was originated in 1953 as a result of the research for analogs of acetylsalicylic acid, to find a safer and more effective drug. After a series of unsuccessful experiences, it was possible to obtain 2-4-isobutyl-phenyl-propionic acid or ibuprofen, whose anti-inflammatory potency and low hepatotoxicity led the molecule to be quickly commercialized. Today it constitutes a key link on the “analgesic ladder” being used by millions of people around the world. In this work, an investigation has been carried out of the technical specifications of the medicines that contain ibuprofen in their formulation collected in the Spanish Agency for Medicines and Health Products in November 2021. Information was obtained on different aspects of these drugs: pharmaceutical form, route of administration, formulation, and dose, among others. Patients can find a large number of medicines in the Spanish market, specifically 166 of mostly oral administration (143), although there are also topical (16) and parenteral (7). In oral administration, the formation of salts with L-arginine, lysine, complexation with β -cyclodextrin, or formulation in the form of soft capsules, are different strategies to increase the speed of onset of action.

Palabras clave: ibuprofeno; ibuprofeno-arginato; ibuprofeno-lisinato; forma farmacéutica; dexibuprofeno. **Keywords:** ibuprofen; ibuprofen-arginate; ibuprofen-lysinate; dosage form; dexibuprofen.

1. Introducción

En el año 1953, Stewart Adams, Bernad Armigtage, John Nicholson y Antonio Ribera Blancafort, siendo este último un químico español de laboratorios Boots, iniciaron la búsqueda de un análogo del ácido acetilsalicílico para su uso como analgésico antiinflamatorio en la artritis reumatoide, con menos efectos adversos de tipo gastrointestinal, sobre todo cuando se requería la administración de dosis elevadas [1].

Esta búsqueda condujo al ácido fenil acético (ibufenac), el cual poseía una mayor acción antiinflamatoria que la aspirina y otros salicilatos "in vivo", pero albergaba un grave inconveniente, su elevada toxicidad hepática. En consecuencia, todos los focos se centraron ahora en otra molécula que, aun habiendo demostrado menor eficacia antiinflamatoria, presentaba una escasa acumulación en el hígado: el ácido 2-4-isobutil-fenil-propiónico o ibuprofeno [2].

Su descubrimiento se produjo esencialmente sobre una base empírica, pues no sería hasta principios de la década de los 70 cuando se demostrara la relación entre las prostaglandinas y los procesos inflamatorios, demostrándose que su mecanismo de acción es mediante la inhibición de la enzima ciclooxigenasa, la cual sintetiza las prostaglandinas.

Tras recibir la protección de patente en el año 1971, será en 1985 cuando al caducar, empiezan a aparecer en el mercado farmacéutico versiones genéricas. Por aquel entonces se estimó que más de 100 millones de personas en más de 120 países, consumían este principio activo.

En la actualidad, el ibuprofeno es utilizado por millones de consumidores, adultos y niños, para el tratamiento del dolor de cabeza, migraña, fiebre, dolores musculares, dolor menstrual o artritis, tanto reumatoide como osteoartritis [3].

El objetivo de este trabajo es conocer las diferentes presentaciones de los medicamentos que contienen ibuprofeno comercializados actualmente en España, tratando de justificar sus formulaciones, vía de administración y forma farmacéutica. Así como, facilitar la elección por parte del paciente de la mejor opción entre todas las disponibles.

2. Métodos

Para identificar los medicamentos comercializados en España que incluyen en su formulación ibuprofeno, se utilizó el buscador avanzado del Centro de Información de los Medicamentos (CIMA) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en el que se introdujo en el apartado de principio activo la palabra "ibuprofeno", "dexibuprofeno", "ibuprofeno arginina" o "ibuprofeno lisina" y se seleccionaron los criterios "Comercializado" y "Autorizado", consultando sus fichas técnicas, y se analizaron sus formulaciones.

3. Resultados y discusión

Los resultados mostraron que existían 166 medicamentos que cumplían con los requisitos de búsqueda seleccionados, cuya distribución por forma farmacéutica se muestra en la Figura 1 [4-8].

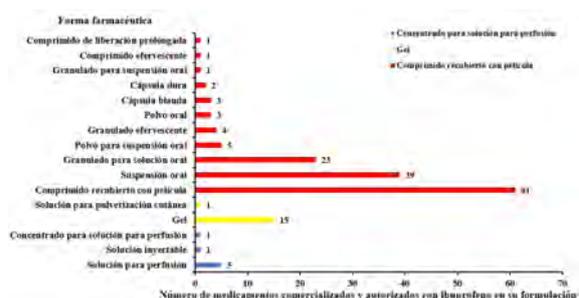


Figura 1. Distribución de los medicamentos que contienen ibuprofeno recogidos en la AEMPS según su forma farmacéutica

Como cabía esperar, la oral es la vía de primera elección para la administración de este fármaco, pues resulta fácil y cómoda para el paciente [4-8], con un 86 % de medicamentos. En segundo lugar, se encuentra la vía tópica, muy indicada cuando se requiere una acción exclusiva a nivel local, como el alivio sintomático de los dolores leves ocasionales de tipo muscular y articular o producidos por: pequeñas contusiones, golpes, distensiones, tortícolis y otras contracturas, lumbago y esguinces leves producidos como consecuencia de torceduras [9], con un 9,6 % de medicamentos. Por último, su administración parenteral, sólo justificada en casos muy específicos, es la minoritaria, con el 4,2 % de medicamentos.

En primer lugar, hay que señalar que tanto los procesos de fabricación de un medicamento,

como su adecuada eficacia terapéutica, están muy condicionados por las propiedades fisicoquímicas del fármaco. En la Tabla 1 se recogen para el ibuprofeno, las más interesantes desde el punto de vista tecnofarmacéutico.

Tabla 1. Características fisicoquímicas del ibuprofeno [10]

| | |
|--------------------------------------|----------------------------|
| Fórmula molecular | $C_{13}H_{18}O_2$ |
| Peso molecular | 206,29 g mol ⁻¹ |
| Solubilidad (en agua a 25 °C) | 3,32 10 ⁻⁴ M |
| pKa | 4,85 |
| Log P | 4 - 4,13 |
| Punto de fusión | 75 - 77,5 °C |

A priori, su baja solubilidad acuosa puede ser un condicionante en la elaboración de las formas farmacéuticas, si bien hay que tener en cuenta que su comportamiento como ácido débil con un pKa en torno a 4,85, y su perfil de solubilidad frente al pH del medio (Figura 2), nos muestra que la modificación del pH puede ser la opción más simple para lograr su solubilización. Es por ello, que es muy importante el control del pH durante el proceso de manufactura. La técnica del contraión consiste en la adición de un ion que acompaña una especie iónica, en este caso el principio activo, y que mantiene la neutralidad eléctrica. Esta técnica tiene amplia relación con la solubilidad y estabilidad de la molécula durante el proceso de manufactura.

Además, hay que destacar que su elevado valor del coeficiente de reparto octanol/agua es indicativo de su carácter lipófilo, por lo que nuestro fármaco no va a presentar problemas para su absorción.

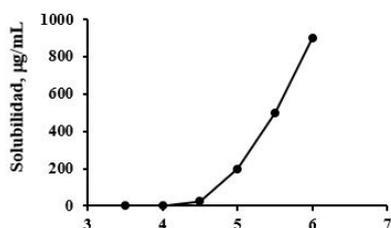


Figura 2. Solubilidad acuosa del ibuprofeno en función del pH (adaptado de Styanova et al. [11]).

Otro dato fisicoquímico con repercusión tecnofarmacéutica es su relativo bajo punto de fusión de 75 °C, lo que implica que determinadas operaciones básicas, deban realizarse a una tempe-

ratura controlada [12]. Además, se debe tener una gran precaución de no superar este valor durante el proceso de fabricación del medicamento, para así evitar problemas tecnológicos, modificación de la estructura cristalina de partida, interacción con otros excipientes, etc. En la síntesis de ibuprofeno, es de mucho interés controlar la impureza C y en las formas farmacéuticas, además, hay que controlar la impureza J, atributos de calidad que garantizan la seguridad de la forma farmacéutica [13].

También es importante comentar que la presencia de un carbono quiral hace que el ibuprofeno presente dos enantiómeros, la forma S levógira y la R dextrógira (Figura 3). El ibuprofeno normalmente se formula en los medicamentos como mezcla racémica. Una vez absorbido, el (R)-ibuprofeno se interconvierte "in vivo" (en torno a un 53 - 65 % por la alfa-metilacil-CoA racemasa) en (S)-ibuprofeno o dexibuprofeno, que presenta una mayor analgesia y acción antiinflamatoria [10].

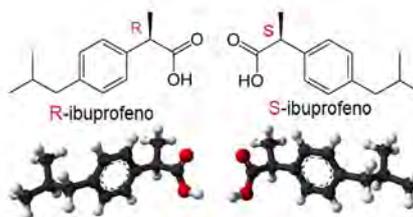


Figura 3. Estructura de los enantiómeros de ibuprofeno [14].

Existe un dato trascendental relacionado con sus propiedades fisicoquímicas, que no aparece recogido en dicha tabla, su peculiar sabor amargo y sensación de quemazón en la garganta tras su ingesta. Esta característica, como veremos, va a condicionar, tanto el tipo de forma farmacéutica elaborada, como su formulación [15].

Diversos estudios han demostrado que la causa del sabor amargo de algunos fármacos se debe en gran medida a sus características fisicoquímicas. Así, principios activos con una lipofilia elevada ($\log P > 2,82$), una baja solubilidad en agua ($S < 10^{-3}$ M) [10, 16] y un valor de PSA (suma de superficies de los átomos polares de una molécula) inferior a 45,59 Å², que para el ibuprofeno es de 37,3 Å² [16], son claros candidatos para poseer un sabor desagradable.

3.1 Aspectos tecnofarmacéuticos de los medicamentos que contienen ibuprofeno

Se ha observado tras consultar las fichas técnicas, que de los 166 medicamentos formulados con ibuprofeno o dexibuprofeno, 145 emplean la mezcla racémica, 11 lo hacen en forma de sal ibuprofeno-lisina, 7 en forma de sal ibuprofeno-arginina y 3 utilizan el isómero aislado dexibuprofeno [5-8].

La formación de sales con aminoácidos supone una mejora destacable en sus propiedades farmacocinéticas, ya que estos actúan como transportadores fisiológicos selectivos, consiguiéndose una reducción en su t^{max} , que pasa de 1-2 horas en las formulaciones con la mezcla racémica convencional o el isómero activo, a 20 minutos en el caso de la sal con L-arginina o 30 minutos para la sal con lisina, como se recoge en las fichas técnicas. Un dato importante de estas formulaciones es que, debido a su rápida absorción, se reducen los negativos efectos gastrointestinales al mínimo y, por tanto, se pueden administrar en ayunas [17].

Resulta muy llamativo que, de todos los medicamentos comercializados con ibuprofeno, sólo tres contengan dexibuprofeno, pues el empleo de la forma isómera activa permite una reducción en la dosis del fármaco a la hora de conseguir los mismos efectos farmacológicos, con los consiguientes beneficios que ello supone. En efecto, diversos estudios en animales demuestran que el (S)-ibuprofeno es dos veces más potente que la formulación racémica en ensayos antiinflamatorios y analgésicos, produciendo menos efectos gastrolesivos [18], pero el mayor coste del medicamento formulado con el enantiómero S aislado, que cuadruplica el precio, es un claro factor limitante para su utilización generalizada por parte de la población. Los 3 medicamentos comercializados con el enantiómero puro como principio activo son comprimidos recubiertos con película.

Aunque la mayoría de los medicamentos comercializados llevan como único principio activo el ibuprofeno, es posible encontrar algunas asociaciones con otros fármacos, como paracetamol (1), cafeína (1), fenilefrina y clorfenamina (1), pseudoefedrina (3), y codeína (5). Las fichas técnicas indican que los fármacos en estas combinaciones farmacéuticas presentan la misma biodisponibi-

lidad que administrados individualmente, concluyéndose que las asociaciones no alteran la farmacocinética y biodisponibilidad que posee cada principio activo aislado.

En cuanto su dosificación, en las formas líquidas y semisólidas es muy variable, dependiendo del tipo de sistema fisicoquímico (solución, suspensión o gel) y vía de administración, pero respecto a las formas sólidas, aunque las más habituales son 200, 400 y 600 mg, también hay medicamentos dosificados a 300, 500 e incluso a 800 mg. Hay que señalar, además, que, en las formas sólidas orales, sólo los medicamentos con una dosis inferior a 400 mg, o a esta dosis, pero con 20 unidades como máximo, no requieren prescripción médica para su dispensación.

En cuanto a la comercialización de genéricos, hay que tener en cuenta que la fecha de expiración de su patente (1985), favorece el hecho de que casi cuarenta años después, existan en el mercado farmacéutico un elevado número (72 medicamentos), frente a los 94 de referencia.

Recordemos que los genéricos, se comercializan normalmente por un procedimiento denominado bioexención. Este procedimiento de autorización de comercialización de una formulación oral está basado estrictamente en criterios de disolución, lo que les permite estar exentos de realizar un estudio de bioequivalencia "in vivo", como es lo habitual. Pero hay que señalar que la bioexención, está restringida a formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata altamente solubles y con una absorción intestinal elevada pertenecientes a la clase I según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica [19], por lo que el ibuprofeno inicialmente quedaría excluido de este procedimiento, pues al presentar una elevada permeabilidad, pero una restringida solubilidad acuosa, pertenece a la clase II. No obstante, existen excepciones cuando el fármaco muestra una rápida disolución "in vitro" (superior a un 85 % disuelto en 30 minutos), como ocurre con nuestro fármaco [20].

3.2. Formas farmacéuticas de los medicamentos que contienen ibuprofeno

3.2.1. Formas líquidas orales

Respecto a las formas líquidas orales, no existe ningún medicamento autorizado y comercializado como solución. En principio esto podría

parecer extraño, pues como es evidente, la formulación de un fármaco en solución permite una absorción más rápida, y por tanto el comienzo más rápido de su acción. Este hecho se puede justificar en base a sus malas características organolépticas, con el consiguiente rechazo que puede suponer por parte de los pacientes.

El resto de las formas líquidas, son suspensiones (39) que en su gran mayoría emplean el principio activo sin modificación estructural alguna, pues no se persigue su solubilización, debido a que como ya hemos comentado esto supondría la percepción de su acentuado sabor amargo. El más conocido de ellos es el Dalsy®, erróneamente denominado jarabe, pues como indica el fabricante se trata de una suspensión oral. Sólo dos medicamentos utilizan el principio activo en forma de sal ibuprofeno-lisina (Dolorac® y Dolorac pediátrico®), cuyas ventajas farmacocinéticas ya hemos comentado, e incluyen β -ciclodextrina (β -CD) en su formulación, con lo que se consigue aumentar su biodisponibilidad oral sin que se manifiesten sus malas características organolépticas, ya que al formar un complejo de inclusión con el fármaco, favorecen su solubilización, minimizando su sabor desagradable durante su administración.

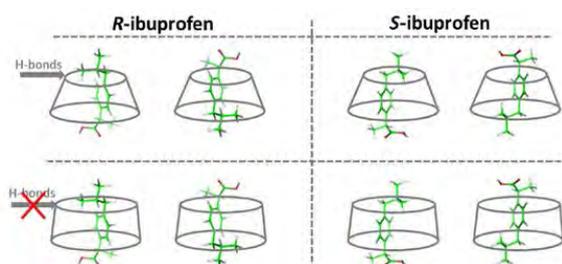


Figura 4. Posibles estructuras del complejo ciclodextrina-ibuprofeno [23]

El proceso de complejación del ibuprofeno con esta ciclodextrina aparece descrito ampliamente en la bibliografía [21-23], quienes muestran que el diagrama de solubilidad es tipo BS, es decir, el complejo de inclusión presenta un límite de solubilidad por encima del cual precipita, con una estequiometría 1:1, y una elevada constante de complejación, que atribuyen a la estructura química simple del fármaco, donde su anillo bencénico se adapta perfectamente al tamaño de la cavidad de la ciclodextrina. Los estudios de modelización molecular muestran que dicho complejo puede presentar diversas estructuras,

dependiendo de la forma enantiomérica del ibuprofeno (Figura 4).

3.2.2. Formas sólidas orales

Respecto a las formas sólidas orales, existe una amplia variedad, como se indica en la Figura 1.

En cuanto a los polvos, como podemos observar, existen tanto polvos orales (para su administración directamente en la boca), como polvos para suspensión oral, los primeros se formulan con ibuprofeno, pues al administrarse directamente en la boca, el tiempo de contacto del fármaco con las papilas gustativas puede ser elevado, por lo que se minimiza la percepción de su sabor amargo, aunque ello supone una elevada t^{\max} de entre 1 y 2 horas, como se indica en su ficha técnica. Por el contrario, los polvos para suspensión emplean la sal ibuprofeno-lisina (en este caso como su administración es en forma líquida de preparación extemporánea, el sabor amargo es menos perceptible), y contiene β -ciclodextrina en su formulación, con lo que consigue reducir la t^{\max} a 30 minutos.

Respecto a los granulados, los resultados muestran que son mayoritarios los granulados para solución oral, pues encontramos 23 medicamentos. Muchos de ellos utilizan la sal con L-arginina e incorporan una base en la formulación (bicarbonato de sodio o carbonato de sodio anhidro), para favorecer la forma ionizada, más soluble en agua, y la mayoría incluyen lauril sulfato sódico, excipiente de carácter tensioactivo aniónico con función solubilizante y humectante [23]. Además, registramos la presencia de sacarosa como aglutinante y L-arginina como excipiente adicional en su formulación, lo que contribuye a lograr una t^{\max} de 20 minutos, como se indica en su ficha técnica.

En forma de granulado para suspensión oral, sólo encontramos una especialidad, Astefor®, su formulación difiere claramente de los anteriores, pues el principio activo es ibuprofeno sin modificación estructural (junto a codeína), no lleva modificador de pH ni sacarosa, y como aglutinante utiliza povidona K30, por lo que se alcanza la C^{\max} en un t^{\max} de entre 1 y 2 horas [24].

En los granulados efervescentes (4 medicamentos), encontramos la presencia de povidona como aglutinante, como base débil aparece el carbonato de sodio anhidro en todos los casos,

y como ácido débil encontramos ácido málico en dos de las formulaciones, y ácido cítrico en las otras dos. Además, la presencia de ibuprofeno base, indica que tras su reconstitución obtendremos un preparado tipo suspensión.

El único comprimido efervescente de ibuprofeno comercializado en este país lo constituye la Couldina[®], que utiliza el principio activo en forma de ibuprofeno-lisina. Además, también posee como principios activos clorfenamina y fenilefrina. Su formulación incluye la mezcla efervescente, ácido cítrico anhidro (ácido débil) y bicarbonato de sodio (base débil), aspartamo y sacarina sódica (edulcorantes) para enmascarar el sabor amargo, y povidona K30 (aglutinante). Este último, y el hecho de no presentar excipiente de compresión directa en su formulación, son factores que indican que se han fabricado por compresión previa granulación (húmeda o seca). Además, se incluye la crospovidona (superdisgregante), que facilita la disgregación del comprimido; y el docusato de sodio (agente antifricción) [25].

De los 61 comprimidos recubiertos que se comercializan en nuestro país, la gran mayoría (56) utilizan el ibuprofeno base, 3 emplean dexibuprofeno y dos lo hacen en forma de sal, uno con L-arginina y otro con lisina. En la mayoría de los casos se trata por tanto de una película de confort, cuyo polímero de recubrimiento suele ser la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). No obstante, existen dos medicamentos, el Astefor[®] y el Neobrufen con codeína[®], que incluyen en dicha película Eudragit[®] L 30 D-55 (copolímero ácido metacrílico y acrilato de etilo en proporción 1:1 soluble a pH superior a 5,5), por lo que ambos medicamentos son gastroresistentes aunque el fabricante no lo indique en su denominación del medicamento.

En cuanto al núcleo de la formulación, destaca la presencia mayoritaria de la celulosa microcristalina, excipiente de compresión directa típicamente empleado en comprimidos, dada sus propiedades cohesivas y plásticas [26]. Pero también encontramos aglutinantes típicos como almidón de maíz, almidón de maíz pregelatinizado, HPMC o povidona, o incluso la sacarosa, que como ya comentamos en los granulados podía ejercer esta función, por lo que resulta imposible en base exclusivamente a su formulación, establecer su técnica de elaboración.

Por último, hay que señalar que existe un comprimido de liberación prolongada, Neobrufen Retard[®], el cual es una matriz hidrófila que contiene goma xantan en su formulación [27].

En cuanto a las cápsulas, su número es muy reducido, pues sólo se comercializan 5, dos de gelatina duras y tres de gelatina blandas. Las blandas incluyen en su formulación un alcalinizante (NaOH), para facilitar la solubilización del principio activo, lo que conduce a un t^{\max} de 32,5 minutos, sin que el paciente perciba el sabor amargo. Todas las cápsulas blandas comercializadas incluyen en su formulación como solubilizante Macrogol 600[®]. Además, se encontraba en el mercado unas cápsulas blandas masticables dirigidas al público infantil (Nurofen junior[®]), con menor dosis de fármaco, sólo 100 mg, y formuladas con modificadores del pH de carácter ácido, el cítrico y fumárico, para evitar la solubilización del ibuprofeno y que se perciba su sabor amargo al masticarlas, por lo que su t^{\max} oscila entre 1-2 horas, pero desde el 6 de septiembre del 2021 se encuentran suspendidas. Su forma cuadrada revelaba su fabricación por el método Schärer [28].

3.2.3. Formas de administración tópica

Las preparaciones de administración tópica son una buena alternativa a los tratamientos orales ya que ejercen su acción en el lugar de aplicación, consiguiendo un efecto terapéutico local sin pasar al torrente sanguíneo y sin provocar por tanto efectos sistémicos ni los efectos gastrolesivos. En el caso de los medicamentos comercializados con ibuprofeno encontramos dos tipos, Diltix[®] una solución para pulverización cutánea y 15 geles hidrófilos, 2 formulados con poliacrilatos más conocidos por su marca registrada Carbopol[®], y los 13 restantes con derivados de la celulosa, 11 con la hidroxietilcelulosa y 2 con la hidroxipropilcelulosa. Mientras que los derivados celulósicos gelifican debido al hinchamiento en medio acuoso que experimentan dada su capacidad de captar moléculas de agua, los carbopoles lo hacen por cambio de pH [29], por lo que suelen requerir en la formulación la presencia de una base, que el caso de los geles de ibuprofeno es la diisopropanolamina. En la mayoría de las formulaciones encontramos isopropanol, muy usado en formas tópicas como promotor de la penetración. En cuanto al sistema

de aplicación, 12 están envasados en los tradicionales tubos de aluminio, y 3 (Ibudol®, Ibustick® y Madariaga®) en un sistema con aplicador de bola o roll-on, de mejor aceptación por parte del paciente, ya que consiguen un ligero masaje con el propio dispositivo, lo que facilita la penetración del fármaco, y además logran su aplicación de una forma muy higiénica.

3.2.4. Formas de administración parenteral

Existen 7 medicamentos de administración parenteral. Uno en forma de solución inyectable indicado para el tratamiento del conducto arterioso persistente hemodinámicamente significativo en recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de edad gestacional y seis que se administran mediante perfusión, (5 en forma de solución para perfusión a diferentes dosis, y 1 en forma de concentrado para solución para perfusión), cuya indicación se restringe al tratamiento sintomático a corto plazo del dolor agudo moderado y de la fiebre, cuando la administración oral es inapropiada. Como se indica en sus fichas técnicas, se formulan a un pH ligeramente básico que oscila entre 7,8 y 8,4, con lo que se logra la fácil solubilización del fármaco.

3.3. Aspectos prácticos para la elección del medicamento

Para finalizar, una vez que hemos comentado los aspectos biofarmacéuticos y farmacocinéticos más destacado de los medicamentos, queremos considerar también los económicos, en muchas ocasiones el criterio de elección, a fin de aportar una visión global que conjugue ambos factores a la hora de ayudar, tanto al farmacéutico en su labor informativa como al posible paciente, a la hora de la elección de aquella presentación que más se adapte a sus necesidades. Se han elegido

para ello los medicamentos para los que no es necesaria la prescripción médica y cuyo único principio activo sea ibuprofeno (Tabla 2).

En cuanto a las formas líquidas orales ya preparadas, dirigidas sobre todo a público infantil, formuladas como suspensión con ibuprofeno base, podemos optar entre dos opciones. Preparaciones multidosis en frasco con jeringa dosificadora, con 20 o 40 mg/ml en envases de 100, 150 o 200 ml, más económicas con un precio muy variable dado su variabilidad de presentación, que oscila entre 2,5 y 7,5 € aproximadamente, o unidosis en forma de sobres con 20 unidades, con un coste alrededor de los 8 €.

Si prefiere una forma líquida oral de preparación extemporánea, el formato más extendido es el de 20 unidades con 400 mg de principio activo. La opción más económica son los granulados para solución, cuyo precio alrededor de los 6 €, con la gran ventaja de presentar el fármaco en forma de sal con arginina. Los polvos para suspensión formulados con lisinato, aunque muestran un precio similar, sólo incluyen 12 unidades, por lo que comparativamente con los anteriores resultan más caros, sin presentar ninguna mejora farmacocinética. Las opciones de las formas efervescentes parecen a priori poco recomendables, pues no aportan mejoras significativas, y que en el caso de los granulados presentan un coste superior alrededor de los 8 €, y menor dosis (200 mg), estando además formulados con ibuprofeno base. Los comprimidos efervescentes, aunque incluyen el fármaco formulado con lisina, su alto precio, superior a los 11 €, desaconseja a priori su elección.

Si optamos por una forma sólida oral, la forma más habitual y económica son los comprimidos

Tabla 2. Tabla resumen de las características más destacadas a la hora de elegir medicamento cuyo principio activo sea ibuprofeno

| Fórmula molecular | Rango de dosis | Envases | Rango de precio (€) | Principio activo |
|--|----------------|---|---------------------|---|
| Formas líquidas orales ya preparadas | 20 - 40 mg/ml | 100, 150 o 200 ml; unidosis (20 sobres) | 2,5 - 8,0 | Ibuprofeno base |
| Formas líquidas orales de preparación extemporánea | 200 - 400 mg | Hasta 20 unidades | 6,0 - 11,0 | Ibuprofeno base, lisinato y arginato |
| Formas sólidas orales | 200 - 400 mg | Hasta 20 unidades | 2,0 - 9,0 | Ibuprofeno base, dexibuprofeno, lisinato y arginato |
| Formas tópicas | 50 mg/g | Roll-on, en tubo o en spray | 6,0 - 9,0 | Ibuprofeno base |

recubiertos formulados con ibuprofeno base a 400 mg, cuyo precio ronda los 5 €. Si optamos por una forma de rápida absorción, podemos elegir el formato comprimido formulado con ibuprofeno en forma de sal con L-arginina (con un leve aumento de precio), aunque la opción más recomendable serían las cápsulas blandas, con ibuprofeno base, donde existe una presentación con un precio similar al de los comprimidos.

Si se elige administración tópica, la opción más económica son los geles envasados en tubo, con un coste variable entre 6 y 8,5 € aproximadamente, el precio se incrementa levemente en el formato roll-on, pero cuenta con la ventaja de un mejor aprovechamiento del producto y una administración más higiénica, por lo que serían una opción para tener en cuenta a la hora de recomendarlo. También se puede optar por un sistema solución en forma de pulverización, existiendo una única presentación cuyo coste supera ligeramente los 9 €.

En este apartado, no se han contemplado las **formas parenterales**, ya que todas son de uso hospitalario, por lo que el paciente no tiene ninguna capacidad de elección.

4. Conclusiones

En CIMA se recogen 166 medicamentos que contienen ibuprofeno, en una amplia variedad de formas farmacéuticas de administración tanto oral, tópica como parenteral, por lo que se puede optar por aquella que más se adapte a las necesidades del paciente, si bien las orales con 143 medicamentos son las presentaciones mayoritarias.

El principio activo se formula habitualmente como base en forma racémica, aunque también existen medicamentos con el isómero más activo (dexibuprofeno) o su combinación con arginina o lisina en forma de sal, ya sea aislado o en combinación con otros fármacos, en un intervalo de

dosis que oscila entre los 200 y 800 mg para las formas sólidas orales.

Existen un gran número de medicamentos genéricos, que podemos justificar en base a que su patente expiró hace casi 40 años y que, aunque el fármaco no pertenece a la clase I, se puede acoger al procedimiento de bioexención, dada su rápida disolución.

La formulación de las formas líquidas orales se mostró muy condicionada por las características fisicoquímicas del fármaco (baja solubilidad acuosa, pKa y, sobre todo, su sabor amargo), por lo que predominan las de tipo suspensión.

El ibuprofeno o dexibuprofeno administrado de forma oral conduce a una t^{\max} entre 1-2 horas, para reducirla, existe la posibilidad de formularlo en forma de cápsulas blandas (t^{\max} 32,5 minutos), o formar sales con lisina incluyendo β -ciclodextrina en la formulación (t^{\max} 30 minutos) o combinarlo con L-arginina (t^{\max} 20 minutos). Los aminoácidos consiguen un inicio más rápido en su acción terapéutica gracias a un mecanismo de transporte activo y la complejación con ciclodextrinas es una forma muy original de conseguir un aumento en la solubilidad del fármaco minimizando la percepción de su sabor amargo.

A la hora de la correcta elección por parte del paciente o su recomendación por el farmacéutico, además del tipo de presentación, las diferentes dosis y unidades, y su precio, se han de tener en cuenta las posibles mejoras en sus características farmacocinéticas, ya que, en algunas ocasiones, no supone un gran aumento de coste. De igual forma, no siempre el aumento de coste en el medicamento supone una mejora en su eficacia, por lo que su elección debe estar correctamente justificada.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran ningún conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

1. Adams SS, Cobb R. Non-steroidal antiinflammatory drugs. Prog Med Chem. 1967;5:59-138. doi: 10.1016/s0079-6468(08)70442-9
2. Rainsford KD. Fifty years since the discovery of ibuprofen. Inflammopharmacology. 2011;19(6):293-7. doi: 10.1007/s10787-011-0103-7
3. Bayer®. Historia del ibuprofeno [Internet]. [consultado 19 noviembre 2021]. Disponible en: <https://www.pediatrico.actron.com.ar/es/ibuprofeno/historia-del-ibuprofeno/>

4. Atkinson HC, Stanescu I, Frampton C, Salem II, Beasley CPH, Robson R. Pharmacokinetics and Bioavailability of a Fixed-Dose Combination of Ibuprofen and Paracetamol after Intravenous and Oral Administration. *Clin Drug Investig*. 2015;35(10):625–32. doi: 10.1007/s40261-015-0320-8
5. Centro de investigación de medicamentos. CIMA [Internet]. España. [consultado 19 julio 2022]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
6. Centro de investigación de medicamentos. CIMA [Internet]. España. [consultado 19 julio 2022]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
7. Centro de investigación de medicamentos. CIMA [Internet]. España. [consultado 19 julio 2022]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
8. Centro de investigación de medicamentos. CIMA [Internet]. España. [consultado 19 julio 2022]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
9. Centro de investigación de medicamentos. CIMA [Internet]. España. [consultado 19 noviembre 2021]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
10. Drugbank Database. Ibuprofen. DrugBank Online [Internet]. [consultado 19 noviembre 2021]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01050>
11. Stoyanova K, Vinarov Z, Tcholakova S. Improving Ibuprofen solubility by surfactant-facilitated self-assembly into mixed micelles. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2016;36:208-15. doi: 10.1016/j.jddst.2016.10.011
12. Alonso-Cuenca TR. Comparación y características farmacéuticas de comprimidos de ibuprofeno genéricos [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2015. 279 p.
13. US Pharmacopeia. USP 43. Ibuprofen. 2020.
14. Bushra R, Aslam N. An overview of clinical pharmacology of ibuprofen. *Oman Med J*. 2010;25(3):155–61. doi: 10.5001/omj.2010.49
15. Jiménez-Redondo AM, Berges-Abanades L. Composiciones farmacéuticas líquidas de base acuosa en forma de suspensión para la administración por vía oral de ibuprofeno [patente]. WO2003047550A1. Junio, 2003.
16. Haraguchi T, Okuno T, Nishikawa H, Kojima H, Ikegami S, Yoshida M, et al. The relationship between bitter taste sensor response and physicochemical properties of 47 pediatric medicines and their biopharmaceutics classification. *Chem Pharm Bull*. 2019;67(12):1271–7. doi: 10.1248/cpb.c19-00508
17. Jiménez-Gordillo MD. Mecanismos implicados en la gastroprotección mediada por ibuprofeno/L-arginina [tesis doctoral]. Sevilla: Universidad de Sevilla; 1999. 180 p.
18. Bonabello A, Galmozzi MR, Canaparo R, Isaia GC, Serpe L, Muntoni E, Zara GP. Dexibuprofen (S(+)-isomer ibuprofen) reduces gastric damage and improves analgesic and antiinflammatory effects in rodents. *Anesth Analg*. 2003;97(2):402-8. doi: 10.1213/01.ANE.0000073349.04610.42
19. Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability. *Pharm Res*. 1995;12(3):413–20. doi: 10.1023/a:1016212804288
20. Subirán R. Bioexenciones [trabajo fin de grado]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2018. 20 p.
21. Salústio PJ, Feio G, Figueirinhas JL, Pinto JF, Cabral Marques HM. The influence of the preparation methods on the inclusion of model drugs in a β -cyclodextrin cavity. *Eur J Pharm Biopharm*. 2009;71(2):377–86. doi: 10.1016/j.ejpb.2008.09.027
22. Wang R, Zhou H, Siu SWI, Gan Y, Wang Y, Ouyang D. Comparison of three molecular simulation approaches for cyclodextrin-ibuprofen complexation. *J Nanomater*. 2015;193049. doi: 10.1155/2015/193049
23. Pereva S, Nikolova V, Sarafska T, Angelova S, Spassov T, Dudev T. Inclusion complexes of ibuprofen and β -cyclodextrin: Supramolecular structure and stability. *J Mol Struct*. 2020;1205:127575. doi: 10.1016/j.molstruc.2019.127575

24. Centro de investigación de medicamentos. CIMA [Internet]. España. [consultado 19 julio 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/75575/FT_75575.html
25. Centro de investigación de medicamentos. CIMA [Internet]. España. [consultado 19 julio 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81807/FT_81807.html
26. Mallick S, Pradhan SK, Mohapatra R. Effects of microcrystalline cellulose based ibuprofen tablet formulation on compaction. *Int J Biol Macromol*. 2013;60:148-55. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2013.05.021
27. Centro de investigación de medicamentos. CIMA [Internet]. España. [consultado 19 julio 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81807/FT_81807.html
28. Centro de investigación de medicamentos. CIMA [Internet]. España. [consultado 19 julio 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/82519/FT_82519.html
29. Koleng JJ, McGinity JW. Carbomers. En: Rowe R, Sheskey P, Owen S, editores. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 5ª ed. London. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2006. p. 111-5.

Este trabajo debe ser citado como:

Mejías C, Ginés-Dorado JM. Generalidades de los medicamentos comercializados en España que contienen ibuprofeno: Aspectos prácticos para su elección. *Rev Esp Cien Farm*. 2022;3(1):72-81.



Revisión

Revisión de las cápsulas de gelatina duras y HPMC relativa a las aplicaciones industriales farmacéuticas

Review of hard gelatin and HPMC capsules concerning the pharmaceutical industrial applications

Arranz-Paráiso D¹, Retana-Redondo J²

¹ Área de conocimiento de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Ciencias Farmacéuticas y de la Salud, Facultad de Farmacia, Universidad San Pablo-CEU, CEU Universities, Urbanización Montepríncipe, 28668 Alcorcón, Madrid, España

² Technical Department GSK

*Correspondencia: daniel.arranzparaiso@ceu.es; juan.x.retana@gsk.com

Recibido: 08.06.2022; aceptado: 04.11.2022

Resumen: Las cápsulas duras son una de las formas farmacéuticas más comercializadas de administración oral de medicamentos en todo el mundo. Además de ser los vehículos utilizados para los sistemas de inhalación de polvo empleados en pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas. Entre otras características destaca su versatilidad en la preparación industrial, su pequeño tamaño, facilidad de administración, la capacidad de eliminar sabores y olores desagradables de los principios activos, todo esto las hace ideales como vehículos para principios activos que son ampliamente utilizados en terapia. Los avances científicos, alentados por las nuevas tendencias sociales y religiosas, han hecho posible una evolución significativa en la formulación de los alvéolos que componen las cápsulas duras. Este cambio ha llevado a un cambio de fuentes animales a vegetales. Con estos avances, no solo obtenemos productos más sostenibles, sino que también son mucho más aceptados por las nuevas tendencias evolutivas humanas. Las nuevas cápsulas duras vegetales HPMC tienen un contenido de humedad más bajo que las hechas de gelatina. Además, el HPMC como material formador de cápsulas duras, tiene una higroscopicidad mucho menor que la gelatina animal, lo que la hace más manejable. Esta menor avidéz de agua y menor contenido de humedad las convierten en un producto de elección para la generación de cápsulas para equipos o sistemas de dispensación de polvo por inhalación, ya que son cápsulas que se alejan de las cápsulas tradicionales, evitando las desventajas intrínsecas de estas.

Abstract: Hard capsules are one of the most widely marketed pharmaceutical forms of oral drug delivery worldwide. In addition, they are the vehicles used for powder inhalation systems for patients with obstructive pulmonary diseases. Among other features, their versatility in industrial preparation, small size, ease of administration, and ability to eliminate unpleasant tastes and odours of the active ingredients make them ideal as vehicles for active ingredients, which are widely used in therapy. Scientific advances, encouraged by new social and religious trends, have made possible a significant evolution in the formulation of the alveoli that comprise hard capsules. This change has led to a shift from animal to vegetable sources. These developments show that, in addition to being sustainable products, they are more acceptable to new human evolutionary trends. The new HPMC vegetable hard capsules have a lower moisture content than those made from gelatine. Furthermore, HPMC is more manageable, as it is a hard capsule-forming material with lower hygroscopicity than animal gelatine. The lower water avidity and moisture content convert them into a product of choice for the generation of capsules for inhalation

powder dispensing equipment as they are capsules that differ from traditional capsules, avoiding their intrinsic disadvantages.

Palabras clave: HPMC, gelatina, cápsulas duras. **Keywords:** HPMC, gelatin, hard capsules.

1. Introducción

Las vías de administración de los medicamentos deben adecuarse a la diana de acción del principio activo que va a administrar, si son principios activos de acción local sobre la piel o las mucosas se intentarán formular medicamentos que se administren por vía tópica. Por otra parte, la vía de administración ha de facilitar el manejo del medicamento por parte del paciente. Es decir, se deben evitar incomodidades por administraciones mediante punción o la inducción de rechazo a la medicación por tener sabores u olores desagradables. Especialmente la población pediátrica es la que suele inducir la mayor problemática por tener muy desarrollado el sabor amargo [1-3].

La vía preferida para la administración de medicamentos es la oral. Existen formulaciones de administración oral que se encuentran de forma líquida o extemporánea como pueden ser elixires, jarabes, sachets, sobres, comprimidos dispersables o efervescentes, así como los polvos para reconstitución [4]. Por otra parte, están las formas farmacéuticas sólidas que se caracterizan por tenerse que administrar al paciente completas, es decir, deben de deglutirse tal cual se comercializan. Esto puede llegar a ser un grave inconveniente por tener principios activos que su acción se genera cuando se administra una cantidad considerable del mismo, como puede ser el paracetamol que se administra en una dosis de 1 gramo.

Se tiene que considerar que existe el inconveniente de los sabores, el paciente quiere consumir medicamentos con un sabor aceptable siendo altamente detestados sabores ácidos o amargos que son en realidad los que poseen de manera generalizada los principios activos de los medicamentos. Estos sabores en realidad son un sistema de defensa del organismo ya que un medicamento no deja de ser un veneno, un toxico, un xenobiótico que si se administra en dosis elevadas o no tan elevadas puede incluso causar

la muerte [1-4]. Por ejemplo, los gatos, serpientes y ratones son altamente sensibles al paracetamol y con una dosis mínima del mismo se les produce la muerte [5, 6]. En realidad, muchos de los principios activos que utilizamos como especie, de manera habitual, son altamente tóxicos con rangos terapéuticos realmente estrechos como es el caso de la digoxina o de los inhaladores respiratorios como el salbutamol.

Tanto los comprimidos como las cápsulas (duras y blandas) son las formas farmacéuticas más extendidas en cuanto a la comercialización y esto es debido a varias ventajas:

- Amortiguan los sabores desagradables: en el caso de los comprimidos los sabores desagradables se eliminan principalmente en las formas recubiertas tanto entéricas como no entéricas, siendo un recubrimiento de los más empleados el de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) por ser de los más sencillos [7-9]. Las cápsulas (duras y blandas) amortiguan o eliminan el sabor por su propia estructura intrínseca, son sistemas cuya composición es una lámina de mayor o de menor grosor que se utiliza para generar la estructura constitucional de la forma farmacéutica propiamente dicha [10].
- Formulaciones fácilmente escalables: estas formulaciones se pueden automatizar de una manera sencilla siendo los comprimidos los más fácilmente escalables y elaborables. Existen sistemas totalmente automatizados que realizan el proceso de encapsulado permitiendo incluso realizar simulaciones virtuales de los procesos antes de llevarlos a la realidad [11-13]. En este sentido las cápsulas (principalmente las constituidas por gelatina) tienen problemas intrínsecos debido a su avidez por la humedad, esta higroscopicidad combinada con que son hidrosolubles hace que el ataque de la humedad pueda generarse desde el exterior o desde el interior de la cápsula. Por ello es un punto clave a nivel

industrial ya que se deben de formular contenido con muy escasa humedad y acondicionamientos primarios que sean capaces de bloquear la entrada de humedad desde el exterior.

- Administración segura, sencilla y cómoda para el paciente: este tipo de forma farmacéutica se puede administrar por cualquier persona en cualquier momento y situación. No se requiere de un entrenamiento previo ni de estudios como pudiera ser requerido por formas farmacéuticas que son administradas por vía endovenosa o intramuscular. Son administraciones que se realizan sin causar daño al paciente, este únicamente traga la medicación de manera natural, al igual que se hace al deglutir el alimento o la bebida. Al ser innecesario la punción el rechazo suele ser mínimo con un éxito a nivel de adherencia del paciente al tratamiento muy elevado.
- Fácilmente almacenables y transportables: tanto los comprimidos como las capsulas ocupan poco espacio ya que sus requerimientos volumétricos de acondicionamiento primario son escasos. Un comprimido como su propio nombre indica se obtiene de la compresión de uno o varios compuestos, de esta premisa se puede deducir que el producto final tiene siempre un volumen inferior al de los elementos de partida y por tanto ocupan un volumen escaso. En cuanto a las cápsulas (duras y blandas) estas también tienen tamaños pequeños siendo el límite de las mismas la capacidad de deglución por parte de los pacientes. Se disponen de varios tamaños, que van desde el 000 al 5 siendo el más pequeño el número 5 y el mayor el 000, pero en terapéutica se emplean de manera habitual las que van del número 0 (volumen interno de 0,68 cm³) al número 5 (volumen interno de 0,13 cm³) [10].

Por su parte, las cápsulas poseen unas ventajas que son más complicadas o imposibles de encontrar en los comprimidos. Hay que destacar la capacidad que tienen de contener en su interior aceites, siendo de manera tradicional las cápsulas blandas las que se empleaban para este fin, pero en la actualidad las cápsulas duras también pueden ser objeto de este procedimiento mediante el sellado de la unión entre el cuerpo y la tapa mediante una banda de gelatina. Por

otra parte, se pueden serigrafiar por los logos de los laboratorios o los nombres de los principios activos. Y además se pueden añadir pigmentos en la composición de los cuerpos y las cabezas pudiendo generar cápsulas coloreadas con combinaciones diferentes entre la cabeza y el cuerpo de estas.

Las cápsulas duras constituidas de gelatina animal han sido las más utilizadas y extendidas durante décadas por ser las primeras en desarrollarse además de por ser económica y fácilmente obtenible su materia prima. Esta materia prima es la gelatina, esta es una mezcla de proteínas de entre 15 y 25 kDa que al solubilizarse en agua son capaces de formar películas resistentes y maleables a cierta temperatura [14-16]. En realidad, la gelatina es el derivado del colágeno degradado por temperatura, a partir de esta estructura de triple cadena enrollada en forma de hélice alfa [17, 18]. Estas cápsulas se obtienen de materiales residuales derivados del sacrificio animal con fines alimenticios tanto humanos como de otros animales, la gelatina se obtiene de la cocción de huesos, cartílagos, piel, tejido conectivo e incluso órganos como estómago o intestino de los animales [19-21].

Los inconvenientes que tienen, por una parte, son de índole ética, donde se encuadran los ideales religiosos (religiones que no pueden consumir ciertos animales) así como por las corrientes veganas, y por otra parte son inconvenientes técnicos derivados de su escasa capacidad de resistencia frente a la temperatura, así como a la humedad [22]. Además de ser una formulación que puede presentar alergias por parte de los consumidores que tengan intolerancia a las proteínas o partes de las mismas que forman el entramado de la cápsula. Existen incompatibilidades con principios activos y con excipientes por su composición intrínseca, los grupos nitrogenados inducen esta degradación molecular [23].

De los inconvenientes de las cápsulas de gelatina dura derivó la búsqueda de otro material que aportase las ventajas que tenían las anteriores, pero sin los inconvenientes de las mismas. Así se comenzaron a desarrollar cápsulas cuyo componente mayoritario fuera la HPMC. Este excipiente es ampliamente utilizado en la industria farmacéutica para generar geles, recubrimientos de comprimidos, aportando viscosidad en soluciones de reconstitución extemporánea. Se debe

de hacer especial mención a que la fuente del HPMC es vegetal, es una celulosa modificada químicamente, no genera alergias por parte de los pacientes y posee la capacidad de ser biodegradable [24, 25]. Por otra parte, no presenta casi interacciones con excipientes o principios activos [26] además de no ser reactiva con metales a diferencia de la gelatina [27, 28]. Para la generación de las cápsulas de HPMC se necesita de un agente gelificante que pueda hacer posible un cambio en el comportamiento de la celulosa que no presenta la capacidad de gelificar por sí sola a baja temperatura. Para ello se emplean geles de tipo naturales como puede ser los carragenatos que son obtenidos de algas marinas y son polisacáridos de alto peso molecular. La gelificación se lleva a cabo mediante la acción de cationes monovalentes, como sodio o potasio que generan geles más resistentes [29, 30], y divalentes, siendo el calcio el más empleado por ser inocuo para el ser humano y generar una gelificación altamente eficaz del carragenato; este mismo sistema se emplea para generar microcápsulas de carragenato [29, 31-33].

2. Objetivo

El objetivo de este artículo es describir los principales retos a los que se enfrenta la industria a nivel de la higroscopicidad que poseen las cápsulas vegetales constituidas por HPMC y otros excipientes que posibilitan su formación.

3. Resultados y Discusión

En la industria farmacéutica, un punto crucial para la elaboración de medicamentos hace referencia a la estabilidad de los principios activos y excipientes a lo largo del tiempo. Con relación a este punto aparece la primera fortaleza de las cápsulas de HPMC a nivel industrial. Al estudiar los porcentajes de humedad presentes en las diferentes cápsulas duras se observa que la gelatina es la que más humedad interna presenta con un nivel que va desde el 13 % al 16 %, frente al HPMC que tiene una humedad interna que se contempla entre el 3 % y el 8 % [34]. Esta diferencia de humedad es muy importante cuando se quieren vehiculizar principios activos o nutraceuticos que sean sensibles a la humedad por inactivarse o degradarse. Un ejemplo es el ácido acetil salicílico que en contacto con medios acuosos se degrada perdiendo el grupo acetilo y pasando a ser ácido salicílico. Además, se debe

tener en cuenta que las cápsulas deben de tener una proporción de humedad mínima para que no se vuelvan quebradizas y mantengan su estructura a lo largo del tiempo.

Al final debe de existir un equilibrio entre la humedad mínima para no quebrarse al aplicar una presión mínima y la humedad máxima e indeseable que destruya tanto la estructura de la cápsula como el contenido interno. Para ello las cápsulas de HPMC muestran una mejor estabilidad ya que son capaces de mantener flexibles sus paredes aun cuando la humedad relativa es baja [35, 36]. Esto favorece la estabilidad intrínseca de los elementos que se encapsulan en HPMC ya que al combinar la baja higroscopicidad con el bajo contenido en agua se genera una menor migración de componentes hidrofílicos desde el contenido interno y se eleva la estabilidad de la mezcla de principios activos y excipientes [37].

Las cápsulas, de forma general, son adquiridas como sistema vacío completo por parte de los laboratorios farmacéuticos a través de proveedores que se dedican de forma centralizada y dirigida a la fabricación de estos elementos. Ello en sí mismo es otra fortaleza ya que los laboratorios, se puede decir, que son unos "montadores" de producto final. No tienen que invertir en desarrollos tecnológicos de nuevas formulaciones de alveolos. Lo que sí tienen que controlar es la temperatura de almacenamiento de los cuerpos y las tapas. En este punto, las cápsulas de HPMC son también mucho mejores que las de gelatina ya que presentan una mayor estabilidad a corto plazo cuando se aumenta la temperatura. Las cápsulas de HPMC se forman a una temperatura de 70 °C mientras que las de gelatina animal se elaboran a una temperatura que se establece en unos 47.5 °C ± 2.5 °C [36].

Ciertos medicamentos deben de administrarse en formas farmacéuticas de liberación modificada por requerir llegar a una zona de absorción o de acción que no son ni el estómago ni las primeras porciones del intestino grueso. Un ejemplo importante es el de los inhibidores de la bomba de protones del estómago: omeprazol, pantoprazol, esomeprazol y derivados. Estos componentes deben de llegar al intestino sin ser presas del ataque del medio ácido estomacal y por ello el vehículo de administración se recubre con una lámina entérica. Esta lámina entérica

tiende a hidrolizarse en presencia de humedad [34]; esto hace que los derivados celulósicos sean la mejor opción para generar el recubrimiento. En el caso de las cápsulas de gelatina es muy complicado y casi imposible el recubrimiento debido a la naturaleza higroscópica que tienen. Los recubrimientos se vehiculizan en medios acuosos para poder ser pulverizados en la superficie de las formas farmacéuticas; por tanto, las cápsulas con estos medios tienden a captar altas cantidades de agua perdiendo su estructura y migrando esa humedad a su interior. Para evitar eso, se pueden hacer unos recubrimientos previos con polivinilpirrolidona [38] e incluso HPMC [39]. El que se requiera un recubrimiento con HPMC es un paso extra que se puede eliminar si se emplean directamente las cápsulas de este material, estas no se adhieren entre sí y además tienen alta estabilidad cuando se hacen estudios en condiciones aceleradas [38, 39]. Con ello se evitan los problemas éticos y técnicos que acarrea las cápsulas de gelatina duras. En el caso de los recubrimientos entéricos se pueden hacer por encima de la cápsula, al igual que los comprimidos, pero también se pueden incluir en la formulación intrínseca de la estructura capsular con gelatina y HPMC [40, 41].

La estabilidad debe ser también biológica, de forma que durante el tiempo que se mantenga el medicamento en condiciones de uso antes de su caducidad no se deben desarrollar microorganismos en su interior o superficie. Los microorganismos para desarrollarse necesitan nutrientes y agua. En el sentido de los nutrientes, las cápsulas de gelatina son medios de cultivo en sí mismos por la cantidad de proteínas que las conforman. Sin embargo, tanto las cápsulas de gelatina como las de HPMC al estar deshidratadas si se almacenan y mantienen en condiciones óptimas, imposibilitando la captación de humedad, es muy improbable que se generen microorganismos viables en su superficie; aun así, se suelen añadir elementos conservantes en la formulación de la gelatina [42, 43].

Una de las aplicaciones donde se recomienda el uso de las cápsulas de HPMC y otros componentes diferentes a la gelatina, es emplearlas como vehículos de formulaciones en polvo para inhaladores [35, 36]. Estos polvos tienen una elevada superficie específica por deber de llegar hasta las profundidades de los pulmones del paciente.

Esto junto con la necesidad de que no se generen agregados hace que se deban de mantener con muy baja humedad aun siendo elementos con una elevada avidez por la humedad, tanto que deben de formularse con excipientes que eviten esa captación [44-46]. La humedad, por otra parte, puede retener parte de la dosis que se va a quedar adherida a las paredes internas de la propia cápsula generando problemas de mala homogeneidad de dosificación. El sistema debe de perforar la cápsula para liberar el contenido interno, tal como se indicó previamente las cápsulas de gelatina en condiciones de baja humedad tienden a desintegrarse [47]. En caso de generarse la desintegración de la cápsula, el paciente podría llegar a inhalar fragmentos de esta, lo que induciría molestias e incluso daños en caso de inhalar grandes fragmentos con bordes cortantes o puntiagudos. Para ello, las cápsulas de HPMC presentan la ventaja inherente de perforarse sin generar esas partículas indeseables, no se producen fragmentos que se puedan llegar a inhalar aun teniendo una humedad relativa ínfima [48-50].

4. Conclusiones

La gelatina de origen animal ha sido el principal componente de las cápsulas de gelatina dura durante muchas décadas. A pesar de presentar una serie de inconvenientes que limitan su uso y aplicación en ciertos sistemas o dispositivos como son los sistemas de polvos de inhalación.

- La tecnología farmacéutica debe avanzar y evolucionar al ritmo que lleva la sociedad a la que se dirigen los productos que fabrica. La religión y los aspectos éticos son muy importantes y se deben de tener en consideración por ser nichos de mercado que, en caso de no atenderse, se pierden por parte de la industria.
- Existen dos características fisicoquímicas que son limitantes en el uso de cápsulas de gelatina, la humedad y la temperatura de uso y/o almacenamiento. Estos elementos limitantes se eliminan con el uso de HPMC y derivados celulósicos que son menos higroscópicos, más flexibles en condiciones de alta temperatura y baja humedad, además de contener una menor proporción de contenido en humedad.

- El uso de HPMC o de otros derivados celulósicos debe de imponerse en las próximas décadas debido a las ventajas intrínsecas de ofrecen estos materiales por su sostenibilidad frente a la gelatina animal.
- Los autores declaran haber contribuido de forma equitativa en la realización del presente artículo.

Referencias bibliográficas

1. Cherian S, Lee BS, Tucker RM, Lee K, Smutzer G. Toward improving medication adherence: the suppression of bitter taste in edible taste films. *Adv Pharmacol Sci.* 2018;2018:8043837. doi: 10.1155/2018/8043837
2. Smutzer G, Cherian S, Patel D, Lee BS, Lee K, Sotelo AR, Mitchell KW. A formulation for suppressing bitter taste in the human oral cavity. *Physiol Behav.* 2020;226:113129. doi: 10.1016/j.physbeh.2020.113129
3. Uchida S, Tanaka S, Seki S, Nakajima S, Kamiya C, Hakamata A, et al. Evaluation of palatability of cocoa-flavored gummi drug of aripiprazole developed from commercially available tablets. Annual Meeting of The Jpn Pharmacol Soc. 2018;WCP2018(0):PO2-15-15. doi: 10.1254/jpssuppl.WCP2018.0_PO2-15-15
4. Agarwal P, Semimul A. A comprehensive review on sustained release matrix tablets: a promising dosage form. *Univers J Pharm Res.* 2018;3(6):49-54.
5. Van den Hurk P, Kerckamp HMI. Phylogenetic origins for severe acetaminophen toxicity in snake species compared to other vertebrate taxa. *Comp Biochem Physiol C-Toxicol Pharmacol.* 2019;215:18-24. doi: 10.1016/j.cbpc.2018.09.003
6. Bartimaeus EAS, Waribo HA. The prophylactic antioxidant and hepatoprotective potential of *Garcinia kola* pretreatment in acetaminophen induced toxicity in albino rats. *Am J Biomed Sci.* 2018;106-14. doi: 10.5099/aj180200106
7. Obara S, Kokubo H. Application of HPMC and HPMCAS to aqueous film coating of pharmaceutical dosage forms. En: Felton LW, McGinity J, editores. *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms.* Boca Ratón (Florida): CRC Press; 2008. p. 299-342. doi: 10.3109/9780849387883
8. Dansereau R, Brock M, Redman-Furey N. The solubilization of drug and excipient into a hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)-based film coating as a function for the coating parameters in a 24" Accela-Cota®. *Drug Dev Ind Pharm.* 1993;19(7):793-808. doi: 10.3109/03639049309062983
9. Maffione G, Iamartino P, Guglielmini G, Gazzaniga A. High-Viscosity HPMC as a Film-Coating Agent. *Drug Dev Ind Pharm.* 1993;19(16):2043-53. doi: 10.3109/03639049309069340
10. Mallik J, al Faruq A, Chowdhury HB, Dinar MAM. Hard gelatin capsules (two piece)-A unique pharmaceutical dosage form-An exhaustive review. *Asian J Pharm Res Dev.* 2013;1(4):1-9.
11. Augsburg LL, Moolchandani V. Instrumented automatic capsule filling machines and filling machine simulation. En: Augsburg LL, Moolchandani V, editores. *Pharmaceutical Dosage Forms.* Boca Ratón (Florida): CRC Press; 2017. p. 191-210. doi: 10.1201/9781315111896-7/instrumented-automatic-capsule-filling-machines-filling-machine-simulation-larry-augsburger-vikas-moolchandani
12. Lightfoot DK. Hard shell capsule filling machines. En: Augsburg LL, Moolchandani V, editores. Boca Ratón (Florida): CRC Press; 2017. p. 131-90. doi: 10.1201/9781315111896-6/hard-shell-capsule-filling-machines-donald-lightfoot
13. Nair R, Vemuri M, Agrawala P, Kim SI. Investigation of various factors affecting encapsulation on the in-cap automatic capsule-filling machine. *AAPS Pharm Sci Tech.* 2004;5(4):e57. doi: 10.1208/pt050457
14. Dang X, Shan Z, Chen H. Biodegradable films based on gelatin extracted from chrome leather scrap. *Int J Biol Macromol.* 2018;107(Pt A):1023-9. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.09.068
15. Li X, Yang X, Deng H, Guo Y, Xue J. Gelatin films incorporated with thymol nanoemulsions: physical properties and antimicrobial activities. *Int J Biol Macromol.* 2020;150:161-8. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.02.066

16. Rowe RC, Sheskey P, Quinn M. Handbook of pharmaceutical excipients. Libros Digitales. Pharm. Press; 2009.
17. Zhang Z, Li G, Shi BI. Physicochemical properties of collagen, gelatin and collagen hydrolysate derived from bovine limed split wastes. *J Soc Leather Technol Chem.* 2006;90(1):23. doi: 10.1.1.460.7337
18. Sheppard SE, Houck RC, Dittmar C. The sorption of soluble dyes by gelatin. *J Phys Chem.* 1942;46(1):158–76. doi: 10.1021/j150415a019
19. Ward AG, Courts A. Science and technology of gelatin. Academic Press; 1977.
20. Kenchington AW. Chemical modification of the side chains of gelatin. *Biochem J.* 1958;68(3):458-68. doi: 10.1042/bj0680458
21. Hoque ME, Nuge T, Yeow TK, Nordin N, Prasad RGS. Gelatin based scaffolds for tissue engineering-a review. *Polym Res J.* 2015;9(1):15.
22. Stein D, Bindra DS. Stabilization of hard gelatin capsule shells filled with polyethylene glycol matrices. *Pharm Dev Technol.* 2007;12(1):71-7. doi: 10.1080/10837450601166627
23. Patel K, Kearney AS, Palepu NR. Investigation of new degradation products arising from the encapsulation of an oil-based suspension formulation of topotecan. *Int J Pharm.* 1997;151(1):7–13. doi: 10.1016/S0378-5173(97)04892-8
24. Zhang L, Lu YQ, Peng YL, Yu YX, Zhao Y, Ma Y, Qian JY. Microstructures and properties of photophobic films composed of hydroxypropyl methylcellulose and different salts. *Int J Biol Macromol.* 2018;120(Pt A):945-51. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.09.011
25. Song J, Feng H, Wu M, Chen L, Xia W, Zhang W. Preparation and characterization of arginine-modified chitosan/hydroxypropyl methylcellulose antibacterial film. *Int J Biol Macromol.* 2020;145:750-8. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.12.141
26. Ku MS, Lu Q, Li W, Chen Y. Performance qualification of a new hypromellose capsule: Part II. Disintegration and dissolution comparison between two types of hypromellose capsules. *Int J Pharm.* 2011;416(1):16-24. doi: 10.1016/j.ijpharm.2011.02.048
27. Wang H, Ding F, Ma L, Zhang Y. Recent advances in gelatine and chitosan complex material for practical food preservation application. *Int J Food Sci Technol.* 2021;56(12):6279–300. doi: 10.1111/ijfs.15340
28. Sherry Ku M, Li W, Dulin W, Donahue F, Cade D, Benameur H, Hutchison K. Performance qualification of a new hypromellose capsule: part I. Comparative evaluation of physical, mechanical and processability quality attributes of Vcaps Plus, Quali-V and gelatin capsules. *Int J Pharm.* 2010;386(1-2):30-41. doi: 10.1016/j.ijpharm.2009.10.050
29. Turquois T, Rochas C, Taravel FR. Rheological studies of synergistic kappa carrageenan-carob galactomannan gels. *Carbohydr Polym.* 1992;17(4):263–8. doi: 10.1016/0144-8617(92)90168-P
30. Grasdalen H, Smidsrød O. Gelation of gellan gum. *Carbohydr Polym.* 1987;7(5):371–93. doi: 10.1016/0144-8617(87)90004-X
31. Choudhury N, Meghwal M, Das K. Microencapsulation: an overview on concepts, methods, properties and applications in foods. *Food Front.* 2021;2(4):426–42. doi: 10.1002/fft2.94
32. Hajifathaliha F, Mahboubi A, Nematollahi L, Mohit E, Bolourchian N. Comparison of different cationic polymers efficacy in fabrication of alginate multilayer microcapsules. *Asian J Pharm Sci.* 2020;15(1):95-103. doi: 10.1016/j.ajps.2018.11.007
33. Watase M, Nishinari K. Rheological and thermal properties of agarose and kappa-carrageenan gels containing urea, guanidine hydrochloride or formamide. *Food Hydrocolloids.* 1986;1(1):25–36. doi: 10.1016/S0268-005X(86)80004-2
34. Yang N, Chen H, Jin Z, Hou J, Zhang Y, Han H, Shen Y, Guo S. Moisture sorption and desorption properties of gelatin, HPMC and pullulan hard capsules. *Int J Biol Macromol.* 2020;159:659-66. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.05.110

35. Al-Tabakha MM. HPMC capsules: current status and future prospects. *J Pharm Pharm Sci.* 2010;13(3):428-42. doi: 10.18433/j3k881
36. Majee SB, Avlani D, Biswas GR. HPMC as capsule shell material: physicochemical, pharmaceutical and biopharmaceutical properties. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2017;9(10):1-7. doi: 10.22159/ijpps.2017v9i10.20707
37. Gullapalli RP, Mazzitelli CL. Gelatin and non-gelatin capsule dosage forms. *J Pharm Sci.* 2017;106(6):1453-65. doi: 10.1016/j.xphs.2017.02.006
38. Said MI, Erwanto Y, Fudholi A, Abustam E. Development of prototype of hard capsule shell made from Goatskin gelatin using simplex lattice design (SLD) as optimization method. *Bull Peternakan.* 2018;42(4). doi: 10.21059/buletinpeternak.v42i4.32717
39. Thoma K, Bechtold K. Enteric coated hard gelatin capsules. *Capsugel Library.* 1992;1-16.
40. Fu M, Al-Gousous J, Blechar JA, Langguth P. Enteric hard capsules for targeting the small intestine: positive correlation between in vitro disintegration and dissolution times. *Pharmaceutics.* 2020;12(2):123. doi: 10.3390/pharmaceutics12020123
41. Barbosa JAC, Al-Kauraisi MM, Smith AM, Conway BR, Merchant HA. Achieving gastroresistance without coating: formulation of capsule shells from enteric polymers. *Eur J Pharm Biopharm.* 2019;144:174-9. doi: 10.1016/j.ejpb.2019.09.015
42. Jain B, Usman MRM, Pawar SR, Patil NR, Patil PJ, Sharma SN. A vegetarian capsule: a review. *Int J Pharm Res Technol.* 2019;2(2):10-12.
43. Reddy B, Deepthi A, Ujwala P. Capsule production-Industrial view. *J Glob Trends Pharm Sci.* 2012;3(4):887-909.
44. Yu J, Romeo MC, Cavallaro AA, Chan HK. Protective effect of sodium stearate on the moisture-induced deterioration of hygroscopic spray-dried powders. *Int J Pharm.* 2018;541(1-2):11-18. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.02.018
45. Yu J, Chan HK, Gengenbach T, Denman JA. Protection of hydrophobic amino acids against moisture-induced deterioration in the aerosolization performance of highly hygroscopic spray-dried powders. *Eur J Pharm Biopharm.* 2017;119:224-34. doi: 10.1016/j.ejpb.2017.06.023
46. Zhao Z, Huang Z, Zhang X, Huang Y, Cui Y, Ma C, Wang G, Freeman T, Lu XY, Pan X, Wu C. Low density, good flowability cyclodextrin- raffinose binary carrier for dry powder inhaler: anti-hygroscopicity and aerosolization performance enhancement. *Expert Opin Drug Deliv.* 2018;15(5):443-57. doi: 10.1080/17425247
47. Birchall JC, Jones BE, Morrissey A, Jones BE. A comparison of the puncturing properties of gelatin and hypromellose capsules for use in dry powder inhalers. *Drug Dev Ind Pharm.* 2008;34(8):870-6. doi: 10.1080/03639040801928903.
48. Missaghi S, Fassihi R. Evaluation and comparison of physicomechanical characteristics of gelatin and hypromellose capsules. *Drug Dev Ind Pharm.* 2006;32(7):829-38. doi: 10.1080/03639040600608888
49. Kuentz M, Rothenhäusler B, Röthlisberger D. Time domain 1H NMR as a new method to monitor softening of gelatin and HPMC capsule shells. *Drug Dev Ind Pharm.* 2006;32(10):1165-73. doi: 10.1080/03639040600683659
50. Keary CM, Heeschen WA. Wet film dimensions of capsule walls during dip coating. *Drug Dev Ind Pharm.* 2002;28(9):1059-76. doi: 10.1081/ddc-120014574

Este trabajo debe ser citado como:

Arranz-Paráiso D, Retana-Redondo J. Revisión de las cápsulas de gelatina dura y HPMC relativa a las aplicaciones industriales farmacéuticas. *Rev Esp Cien Farm.* 2022;3(1):82-89.



Revisión

Evolución de la farmacia comunitaria asistencial en España. De la Atención Farmacéutica a los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales

Evolution of the spanish community pharmacy. From the Pharmaceutical Care to the Professional Pharmaceutical Assistance Services

Martín-Calero MJ^{1*}, de la Matta-Martín MJ², Ferrer I³

¹Departamento de Farmacología, Universidad de Sevilla

²Farmacia Comunitaria

³Farmacia de Atención Primaria. Servicio Andaluz de Salud

*Correspondencia: calero@us.es

Recibido: 15.05.2022; aceptado: 07.07.2022

Resumen: Objetivo: Describir y comentar el desarrollo de la Atención Farmacéutica (AF) en España desde sus orígenes hasta la actualidad, así como los diferentes Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales (SPFA) y su implicación en la farmacia. Metodología: Se han analizado las principales fuentes bibliográficas sobre Pharmaceutical Care y AF, las diferentes leyes, decretos ley, resoluciones autonómicas, comunicados de Comités de Consenso, Foro Farmacéutico, y de las instituciones farmacéuticas más relevantes que avalan y han permitido el desarrollo de estos procedimientos de trabajo. Resultados y discusión: La AF implicó un cambio en la filosofía del farmacéutico, orientado a “prevenir, detectar y resolver los problemas relacionados con la farmacoterapia” (PRM) mediante un proceso protocolizado. Definidos como problemas de salud, se agruparon en seis categorías relacionadas con la necesidad, efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico. Finalmente, se consideraron como causa de resultados negativos de la medicación (RNM). En el año 2000 se publica el Método DADER, para realizar el seguimiento farmacoterapéutico (SFT). Desde 2012 se imparte la AF en el Grado de Farmacia. Foro de AF, integrado por las principales instituciones de la profesión, emite periódicamente desde 2004, informes y protocolos de trabajo dirigidos a los distintos niveles asistenciales de la farmacia. En 2013, el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF) desarrolla los SPFA que clasificó como esenciales, complementarios y colaborativos. La Sociedad Española de Farmacia Comunitaria (SEFAC) y el propio CGCOF, posteriormente realizan una clasificación más precisa incluyendo todas las actividades asistenciales farmacéuticas. La determinación de parámetros clínicos, sistemas personalizados de dosificación, SFT y revisión del uso de la medicación son los SPFA más demandados aunque está aún por resolver su financiación. Conclusiones: La AF significó pasar de centrar la gestión en el medicamento a centrarla también en el paciente. Aunque inicialmente no se extendió demasiado, después se ha ido implementando simultáneamente a los SPFA.

Abstract: Aims: To describe and comment on the development of Pharmaceutical Care in Spain from its origins to the present, as well as the different Professional Pharmaceutical Care Services (PPCS) and their involvement in pharmacy. Methodology: The main bibliographical sources on Pharmaceutical Care, the different laws, decrees, regional resolutions, statement from Consensus Committees, the Pharmaceutical Forum, and the most relevant pharmaceutical institutions that support and have enabled the develop-

ment of these working procedures have been analysed. Results and discussion: Pharmaceutical Care implied a change in the pharmacist's philosophy aimed at "prevent, detect and resolve drug therapy related problems" (DRP) through a protocolised process. These constitute a health problem caused by pharmacological treatment and were grouped into six categories related to the necessity, effectiveness and safety of such treatment. Finally, they were considered as a cause of negative medication outcomes (NMO). In 2000, the DADER method for pharmacotherapeutic follow-up (PTF) was published. Since 2012 the Pharmaceutical Care has been taught in the Bachelor's Degree of Pharmacy. Since 2004, the PC Forum, made up of the profession's main institutions, has regularly issued reports and working protocols aimed at the different levels of pharmacy care. In 2013, the General Council of Official Associations of Pharmacists (GCOAP) developed the PPCS, which it classified as essential, complementary and collaborative. The Spanish Society of Community Pharmacy (SSCP) and the GCOAP itself subsequently made a more precise classification including all pharmaceutical care activities. The determination of clinical parameters, personalised dosing systems, PTF and review of medication use, are the most demanded PPCS, although their funding is still to be resolved. Conclusions: Pharmaceutical Care meant a shift from a focus on the drug to a focus on the patient. Although initially not very widespread, it has since been implemented simultaneously with PPCS.

Palabras clave: Farmacia comunitaria, atención farmacéutica, servicios profesionales farmacéuticos asistenciales, atención primaria de salud. **Keywords:** Community pharmacy, pharmaceutical care, professional pharmaceutical care services, primary health care.

1. Introducción

El origen de la Atención Farmacéutica es casi paralelo al de la Farmacia Clínica, que se inicia en algunos hospitales de EEUU en la década de los 60 del pasado siglo. Ya entonces se habla de "Servicios Farmacéuticos estructurados con la finalidad de satisfacer las necesidades de pacientes, médicos y enfermeros en relación a los medicamentos" en un intento de optimizar los efectos de la farmacoterapia. Estas inquietudes se recogen en el denominado *Millisreport*, publicado en 1975 por la *American Association of Colleges of Pharmacy*, texto en el que se detecta la preocupación de los farmacéuticos ante los rápidos avances científicos en la farmacoterapia y la laguna de conocimientos sobre el proceso asistencial que debería garantizar óptimos resultados de los medicamentos en los pacientes minimizando su uso inadecuado. En 1985, el Prof. Hepler de la Universidad de Florida (EEUU), introduce por vez primera el término *Pharmaceutical Care* considerando que los farmacéuticos podrían proporcionar "cuidados asistenciales" a los pacientes, del mismo modo que lo hacen los médicos y enfermeros, e implicarse en los resultados de los tratamientos prescritos y dispensados [1].

La primera aproximación al concepto actual de *Pharmaceutical Care* la expusieron los Prof.

Strand, Cipolle y Morley de la Universidad de Minnesota, cuando en 1988 presentaron una herramienta, *Pharmacist's Workup of DrugTherapy*, cuya finalidad era estandarizar, en una base de datos, la documentación aportada por los farmacéuticos clínicos sobre la farmacoterapia y los planes terapéuticos de los pacientes [1].

Es en 1990, cuando Hepler y Strand, publican y definen el concepto de *Pharmaceutical Care* como "la provisión responsable de la farmacoterapia con el propósito de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente" [2]. Este concepto alcanzó una rápida difusión en unos momentos en los que la farmacia parecía estar afianzada en la mera dispensación y en la gestión de medicamentos. El término *Pharmaceutical Care* se tradujo como Atención Farmacéutica (AF) en numerosos países entre ellos España y comenzó la adaptación a una nueva forma de trabajo orientada hacia la responsabilidad que adquiere el farmacéutico al dispensar los medicamentos que utilizará el paciente a fin de conseguir los mejores resultados en su salud.

Esta nueva filosofía fue acogida desde sus inicios con gran ilusión en todos los ámbitos asistenciales: Hospital, Atención Primaria (AP) y Farmacia Comunitaria (FC). Sin embargo, su implementación en esta encontró una serie de

dificultades debido, en parte, a los propios farmacéuticos conscientes del esfuerzo que suponía (formación adecuada del personal, desembolso económico añadido, falta de tiempo para realizarla, adecuación del espacio de atención a los pacientes) y de otros profesionales sanitarios que consideraban esta práctica como una intromisión en su área de trabajo [3-5]. A pesar de estos inconvenientes, una serie de instituciones farmacéuticas procedieron a protocolizar los servicios asistenciales que se ejercían habitualmente en las farmacias, dispensación, indicación farmacéutica, farmacovigilancia y propusieron otros diferentes a los habituales, todos relacionados con la AF, que se denominaron Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales (SPFA), encaminados a mejorar la calidad asistencial de los pacientes y a establecer vías de comunicación eficaces con los equipos de salud [6].

2. Objetivos

La finalidad de este trabajo es describir y comentar el desarrollo de la AF en España desde sus orígenes hasta la actualidad, así como los diferentes SPFA y su implicación en la FC.

3. Metodología

Para realizar este estudio, se han consultado las principales fuentes bibliográficas sobre *Pharmaceutical Care* y AF; se han revisado las leyes y decretos ley que regulan las actividades de la profesión farmacéutica tanto a nivel nacional como autonómico; también se han analizado los diferentes Consensos de los Comités de Expertos, los comunicados periódicamente emitidos por el Foro de AF, así como los documentos publicados por las instituciones farmacéuticas más relevantes y por las Sociedades Científicas Farmacéuticas.

4. Resultados y discusión

4.1. Desarrollo de la Atención Farmacéutica en España:

4.1.1. Inicios y evolución

Los orígenes en España se remontan a la década de los años 80 del siglo anterior, cuando algunos farmacéuticos asumen este concepto. Es especialmente relevante la figura del Dr. Joaquín Bonal, que tras su visita a varios servicios de Far-

macia Hospitalaria de EEUU en 1976, importó sus procedimientos en la Farmacia del Hospital de la Santa Creu y Sant Pau de Barcelona, donde era Jefe, y fueron un referente no solo para otros servicios de farmacia hospitalaria, sino también para algunos farmacéuticos comunitarios de la época [7]. Precisamente en este ámbito de la FC, podría destacarse la figura del Dr. Francisco Martínez Romero, que asumió esta nueva filosofía e implementó en su farmacia uno de los primeros servicios de AF que hubo en España [8]. Ya en 1985, el Dr. Santiago Cuéllar propone y define el término "Farmacia asistencial" en la primera edición de su libro "Manual de la Farmacia" dedicando una parte importante de su trabajo a la difusión de la AF [9].

Fueron otros muchos los farmacéuticos que abrazaron esta nueva filosofía y contribuyeron a iniciar su implementación, sin duda, todos relevantes y cuyo listado obviamos para evitar posibles omisiones.

Una fecha destacada es 1995 cuando se celebra el V Congreso de Ciencias Farmacéuticas en Alcalá de Henares (Madrid) y se invita como ponente al Prof. Hepler que dicta una conferencia magistral sobre *Pharmaceutical Care* [10]. A partir de esta fecha comienza a extenderse la nueva filosofía de trabajo y, en 1998, un grupo de farmacéuticos muy interesados en este movimiento crean la Fundación *Pharmaceutical Care* España, cuyo primer Presidente fue el Dr. Bonal ya mencionado, con el fin de implementar, promocionar, desarrollar la AF, promover la investigación en esta área, y ofrecer formación y asesoramiento a los profesionales, entre otros objetivos [11].

La AF, al menos teóricamente, tuvo una amplia repercusión, era una nueva forma de entender y practicar la profesión y una parte destacada de farmacéuticos decidieron que era el momento del cambio. En 1999 tuvo lugar el I Congreso Nacional de Atención Farmacéutica en San Sebastián al que asistieron como invitados los Prof. Hepler, Strand y Cipolle de EEUU y el Dr. van Mil de la Universidad de Groningen (Holanda) que expusieron la necesidad de la AF y las directrices para realizar proyectos de investigación en este área: la práctica de *Pharmaceutical Care* de un modo integral (Strand) y la monitorización de resultados terapéuticos en determi-

Tabla 1. Cronología del desarrollo de la Farmacia Asistencial en España

| Año | Medicamento | Resultados |
|------|--|--|
| 1995 | V Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas | Se expone la filosofía de pharmaceutical care. Comienza su difusión como atención farmacéutica (AF) |
| 1998 | Fundación Pharmaceutical Care Primer Consenso sobre problemas relacionados con los medicamentos (PRM) | Se crea con el objetivo de implementar, promocionar y desarrollar la AF Definición del concepto de PRM y clasificación en seis categorías: dos de necesidad, dos efectividad y dos de seguridad |
| 1999 | I Congreso Nacional de Atención Farmacéutica | Se consigue una amplia difusión de la filosofía de la AF y se exponen algunos proyectos para su realización. A partir de ese año los Congresos se realizan bianualmente |
| 2000 | Método DADER | Metodología específica y protocolizada para desarrollar la AF en diferentes ámbitos asistenciales |
| 2001 | Documento de Consenso sobre AF | Se introduce el término "seguimiento farmacoterapéutico" (SFT), se define y se establece la diferencia con el concepto de AF |
| 2002 | Segundo Consenso sobre PRM | Se amplía y aclara el concepto de PRM. Se mantiene la clasificación en seis categorías aunque se redefinen las mismas |
| 2004 | Foro de Atención Farmacéutica (FAF) | El CGCOF junto a otras instituciones farmacéuticas , crean el FAF para consensuar, definir, clasificar y protocolizar los diferentes servicios asistenciales que se pueden ofertar en farmacia de hospital, comunitaria y de atención primaria |
| 2006 | FAF | Se introduce el término "resultados negativos de la medicación" (RNM). Se define y se establecen las diferencias con el concepto de PRM |
| 2007 | Tercer Consenso sobre PRM | Se reclasifican conservando las seis categorías anteriores pero sustituyendo el término PRM por el de RNM |
| 2008 | FAF. Documento de Consenso | Se protocolizan los servicios de dispensación, indicación farmacéutica y SFT en farmacia comunitaria (FC), farmacia de hospital y en farmacia de atención primaria. Se adopta el método DADER y los acuerdos del tercer Consenso sobre PRM |
| 2009 | FAF para FC (FAF-FC) | Se constituye para protocolizar los servicios asistenciales que se pueden ofrecer en las FC. Lo constituyen el CGCOF, SEFAC, GIAF-UGR y Fundación PC. Desde 2018 también participa la Conferencia de Decanos de las Facultades de Farmacia |
| 2010 | FAF-FC | Se publica la Guía Práctica para protocolizar la dispensación, indicación farmacéutica y SFT en FC |
| 2011 | FAF-FC. Quinto Comunicado | Definición de la Cartera de Servicios Farmacéuticos en la FC |
| 2016 | FAF-FC. Sexto Comunicado | Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales (SPFA) en FC. Definición y clasificación |

nados grupos de riesgo, para poder relacionar la práctica con resultados de morbimortalidad debida a la farmacoterapia (Hepler), proyectos TOM (*Therapeutic Outcomes Monitoring*). Por su parte, van Mil consideró cómo se podían complementar ambos aspectos [12].

Sin embargo, no se sabía exactamente cómo realizarla y aunque hubo intentos de aplicar estas teorías no obtuvieron demasiado éxito. De otro lado, un número importante de farmacéuticos

no estaba muy de acuerdo con esta forma de ejercer la profesión sin encontrar motivos para el cambio y los médicos se opusieron abiertamente desde el principio por considerar la práctica de la AF un intrusismo en su campo, a pesar de estar reconocida esta función del farmacéutico en la ley del Medicamento de 1990 [13]. Para intentar un avance, en 1999, un reducido número de farmacéuticos, entre los que había algunos profesores de universidad, concertaron un curso intensivo de metodología

práctica en el *Peter's Institute* de la Universidad de Minnesota. Lo impartieron los Prof. Strand y Cipolle y sirvió para conocer la forma de hacer AF. La metodología propuesta fue adaptada a nuestro sistema sanitario por el grupo de Investigación de la Universidad de Granada (GIAF-UGR), coordinados por la Prof. M^a José Faus que diseñaron el *Método DADER* [14] para implementar la AF en la FC.

Aunque su uso se extendió rápidamente, pronto surgieron discrepancias al considerar que el término AF era demasiado amplio ya que en él podrían incluirse toda la gama de servicios que se ofrecen desde la farmacia. Por esta causa, en 2001, se reunieron una serie de expertos pertenecientes a todos los ámbitos institucionales farmacéuticos y redactaron el Primer Documento de Consenso sobre Atención Farmacéutica, en el que se diferenciaron las "actividades orientadas al medicamento" de las "actividades orientadas al paciente", que a su vez se agruparon en tres bloques conteniendo los dos primeros las actividades asistenciales habituales en la FC (Figura 1). En el tercer bloque solo se incluyó el *Seguimiento de la Farmacoterapia* (SFT) que se definió como la "práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos mediante la detección, prevención y resolución de problemas relacionados con aquellos, de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del equipo de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente"[15]. Así, desde 2001, en España el concepto pharmaceutical care de Hepler y Strand se identificó con el SFT.



Figura 1. Consenso sobre Atención Farmacéutica. Actividades orientadas al medicamento y al paciente.

Fuente: Documento de Consenso sobre Atención Farmacéutica. Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Madrid 2001.

En 1997, la Ley de Regulación de Servicios de las Oficinas de Farmacia, especifica las funciones básicas de la misma y, aunque no define claramente la AF incluye sus actividades, que debe desarrollar el farmacéutico [16]. En 2006, la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios viene a refrendar el actual modelo de Farmacia e incorpora el concepto de AF en su articulado, reconociendo así la labor del farmacéutico como agente de salud [17]. Además, las diferentes leyes autonómicas de ordenación farmacéutica establecen también las funciones de las oficinas de farmacia, incorporando nuevas actividades y potenciando las labores de AF [18].

Para desarrollar adecuadamente todos los servicios contemplados en la legislación, numerosas Instituciones presididas por el Ministerio de Sanidad y Consumo, la Real Academia Nacional de Farmacia, el CGCOF, las Sociedades Españolas de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP), de Farmacia Clínica, Familiar y Comunitaria (SEFAC) y de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Fundación Pharmaceutical Care España y el GIAF-UGR, constituyen el Foro de Atención Farmacéutica (Foro de AF, 2004). Su finalidad era consensuar, definir, clasificar, describir y desarrollar, es decir, establecer criterios uniformes y protocolizar los servicios que se pueden realizar en los diferentes ámbitos asistenciales farmacéuticos.

En 2008, Foro de AF publica el Documento de Consenso en el que se recomendaron las normas a seguir en los procesos de dispensación, indicación farmacéutica y SFT en la FC, de hospital y en el ámbito de la Atención Primaria [19]. En él se recogían los principios básicos del primer Documento de Consenso sobre AF (2001) [15]. A este documento, le siguió la Guía Práctica para los Servicios de Atención Farmacéutica en la Farmacia Comunitaria (2010) en la que se volvían a describir los tres servicios anteriores pero adaptados a la FC [20]. En todos estos documentos, para desarrollar el SFT, se adoptó la metodología DADER [14, 21]. Desde entonces, Foro de AF ha seguido manteniendo reuniones periódicas y emitiendo propuestas siempre orientadas a mejorar el servicio ofrecido por los profesionales farmacéuticos.

Desde sus comienzos, todo este proceso coincidió con el desarrollo de las nuevas tecnologías

informáticas que contribuyeron a su difusión. Se organizaron blogs y grupos de internet para intercambio de experiencias, comenzaron a diseñarse programas y plataformas para el registro de datos de los pacientes, se facilitó el acceso a bases de datos especializadas que permitió obtener bibliografía actualizada y fiable sobre los medicamentos.

Una de las aplicaciones más significativas de la digitalización fue el inicio, en 2006, de la implementación de la receta médica electrónica que, a través de una intranet, hizo posible la dispensación por el farmacéutico de las prescripciones realizadas por el médico. Esta modalidad, actualmente difundida en todo el territorio español, presenta una serie de ventajas: minimizar errores de dispensación, detectar interacciones clínicamente relevantes, pautar correctamente los fármacos y conocer, en tiempo real, la prescripción y dispensación de medicamentos. Además, informa sobre las notas que emite la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y facilita la prescripción al paciente crónico disminuyendo los desplazamientos al centro médico para adquirir receta. También permite generar instrucciones para los pacientes y evitar cautelarmente una dispensación que pudiera suponer un riesgo para ellos. Ha conseguido mejorar la calidad asistencial, disminuir la burocracia en las consultas médicas y de enfermería, y genera un ahorro para el sistema. Otra ventaja es que permite la comunicación farmacéutico-médico-enfermero para solucionar problemas que puedan surgir con la farmacoterapia de los pacientes, no obstante, esta herramienta está muy infrautilizada, en parte porque es desconocida por muchos médicos, por la falta de interés de muchos farmacéuticos y porque, en ocasiones, no está suficientemente implementada [22, 23].

4.1.2. Desde los problemas relacionados con los medicamentos (PRM) hasta los resultados negativos de la medicación (RNM)

En 1990, Strand et al., introducen el concepto de *drug related problem*, que en España se tradujo como Problemas Relacionados con la Medicación (PRM) que está recibiendo el paciente y que los autores definieron como “aquella experiencia indeseable del paciente que involucra a la terapia farmacológica y que interfiere real o poten-

cialmente con los resultados deseados del paciente” [24]. La práctica de *pharmaceutical care* supone tres funciones primordiales: 1) identificar PRM reales y potenciales, 2) resolver PRM reales y 3) prevenir PRM potenciales. Los autores, clasificaron los PRM en 8 categorías que redujeron a 7 en 1998 al suprimir las interacciones por considerarlas causa de PRM más que un PRM en sí mismo [25].

En España, el Primer Consenso sobre Problemas Relacionados con los Medicamentos (Granada), partiendo del modelo de Strand, redefinió el concepto de PRM como un problema de salud asociado al tratamiento farmacológico y los agrupó en seis categorías relacionadas con la indicación, la efectividad y la seguridad del fármaco prescrito [26]. Esta clasificación fue rápidamente aceptada. Su amplia utilización, permitió que se detectaran algunas deficiencias en la definición de PRM que se solventaron en el Segundo Consenso de Granada (2002) que continuó manteniendo la misma clasificación en seis PRM pero modificó y mejoró la definición de los mismos, aclarando que eran un problema de salud vinculado al resultado no esperado de la farmacoterapia [27].

En 2006, se produce un cambio de paradigma al considerar los PRM como fallos en el proceso de uso de los medicamentos que pueden conducir a resultados no deseados en la salud del paciente. Se introduce el concepto de Resultados Negativos de la Medicación (RNM) y Foro de AF publica un nuevo documento en el que aparecen las definiciones actualizadas de PRM y RNM, así como un listado de PRM [28]. Todos estos conceptos se recogen en el Tercer Consenso de Granada en el que el término PRM es sustituido por RNM que siguen agrupados en seis categorías y responden a los criterios básicos de necesidad, efectividad y seguridad [29]. Definitivamente, se asume la entidad de los PRM como elementos de proceso y como causas de RNM.

4.1.3. Implicación de las Instituciones Farmacéuticas y de la Universidad

Desde sus orígenes, este movimiento atrajo la atención de todas las instituciones de la Farmacia. La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del entonces Ministerio de Sanidad y Consumo se involucró en la redac-

ción del Primer Consenso de AF (2001) [15]. El CGCOF, los Consejos Autonómicos y los Colegios Oficiales Provinciales de Farmacéuticos, crearon áreas, secciones y/o comisiones de AF que agrupaban a los colegiados interesados en desarrollarla en sus farmacias, en los hospitales y en la AP. En muchos de ellos se impartieron cursos y se organizaban eventos para fomentar su aprendizaje y difusión. El CGCOF diseñó un amplio Programa de Formación Continuada que sigue impartándose actualmente y en todas las materias existe un apartado de AF [30]. Algunas empresas de distribución y laboratorios farmacéuticos organizaron cursos de formación y colaboraron en la organización de Jornadas, Simposios, Congresos y publicaciones.

Las Sociedades Científicas de Farmacéuticos de Hospital (SEFH) y de Atención Primaria (SEFAP) también participaron desde el comienzo en su desarrollo y aplicación. Los farmacéuticos comunitarios, que no estaban integrados en ninguna asociación científica, fueron conscientes de su necesidad y en 2001, el Dr. Martínez Romero junto a otros farmacéuticos, crea la Sociedad Española de Farmacia Clínica, Familiar y Comunitaria (SEFAC), de la que fue su primer Presidente, que desde sus orígenes ha participado muy activamente, organizando Congresos bianuales para intercambio de conocimiento y proyectos entre sus asociados, concediendo becas, fomentando la investigación en FC, diseñando herramientas informáticas para facilitar el ejercicio de la farmacia asistencial, estableciendo conciertos con sociedades médicas de AP, con Universidades y grupos de investigación, entre otras cosas [31].

La Universidad desde el principio estuvo presente aunque, inicialmente, fueron personas aisladas las que sacaron adelante tanto la docencia como la investigación en el área de la AF. A partir de 1997, comienzan a ofertarse cursos y Máster de postgrado (Valencia, Granada, Sevilla) con gran éxito de matriculaciones; actualmente casi todas las facultades los imparten y, aunque con diferentes denominaciones, en todos se incluye el aprendizaje del SFT. Eran títulos propios de cada Universidad que se impartían a licenciados y graduados y algunos se transformaron en títulos Oficiales (Sevilla, 2007). También se programó el Máster Europeo en Atención Farmacéutica (Euro Pharm Nes)

desarrollado y aprobado en el marco de la colaboración de instituciones europeas.

Sin embargo, la Universidad no se planteaba la docencia de AF en los estudios de Grado de Farmacia. Puntualmente, algunas Facultades diseñaron asignaturas de libre configuración curricular (Sevilla) y optativas (Valencia, Madrid). Ante el auge y la gran demanda que tuvo esta práctica entre la profesión, en 2005 se reunió la Conferencia de Decanos de Farmacia de España y redactaron el Libro Blanco de la Farmacia [32] en el que se recogían las orientaciones para adecuar los planes de estudio del Grado a las normativas impuestas por la UE en lo que se denominó Espacio Europeo de Educación Superior (EEES), cuya finalidad principal fue *“promocionar la movilidad y el empleo de los ciudadanos europeos mediante la armonización de los sistemas de educación superior de los países pertenecientes a la UE”* [33]. La reestructuración del sistema universitario en Europa, que tuvo sus orígenes en la declaración de Bolonia de 1999, culminó en 2010 logrando la compatibilidad entre los diferentes países de la Unión. El Libro Blanco incluía la asignatura *“Atención Farmacéutica”* y a partir de 2012, se inicia su docencia oficial. Al principio, fueron muy pocas las Facultades que incorporaron esta materia como obligatoria (Sevilla), la mayoría la incluyeron como asignatura optativa, aunque el criterio se fue transformando y actualmente se imparte como obligatoria en casi toda la Universidad española. Además, las Facultades de Farmacia conscientes del peso de esta materia en el futuro desarrollo profesional de los egresados, le dieron especial relieve a la docencia práctica incorporando *“farmacias”* reales o virtuales en las que los alumnos aprenden a desempeñar los diferentes servicios asistenciales farmacéuticos. Para impartir esta docencia se cuenta, a veces, con profesionales destacados que aportan la experiencia de la práctica diaria.

Sin embargo, a pesar del tiempo transcurrido desde su implementación, la docencia de la AF, en la mayor parte de las Facultades de Farmacia públicas, está incluida en las Áreas de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y de Farmacología. Se podría destacar la creación en 1988, por el Prof. Eduardo Mariño, de la Unidad de Farmacia Clínica y Farmacoterapia (actualmente *“y Atención Farmacéutica”*) de la Universidad de Barcelona [34]. A pesar de ser conscientes de

las dificultades administrativas y burocráticas que conlleva la creación de una nueva Área de Conocimiento, esta sería deseable para poder agrupar adecuadamente todas las materias que se imparten en el Grado de Farmacia relacionadas con la práctica asistencial.

4.2. Servicios Asistenciales Farmacéuticos. Definición y marco legal:

4.2.1. Necesidad y justificación

La gran difusión de la filosofía de la AF en España, unida a la entrada en vigor de la ley de Garantías y Uso Racional del Medicamento en 2006 [13], impulsó la profesionalización de los servicios asistenciales. El elevado coste del gasto farmacéutico [35] unido al progresivo envejecimiento de la población, que origina el perfil de paciente pluripatológico y polimedcado consumidor de un elevado número de fármacos, hace imprescindible el uso racional de los mismos. De otro lado, la morbimortalidad asociada al uso de los medicamentos, la falta de adherencia a los tratamientos y el incumplimiento terapéutico, constituyen un auténtico problema de salud pública causante de numerosos ingresos hospitalarios que, en muchos casos, podrían evitarse [36]. Todos estos factores contribuyen, entre otros, a dificultar la sostenibilidad del sistema sanitario en el tiempo.

Por ello, se consideró imprescindible prestar actividades encaminadas a optimizar el uso de la farmacoterapia. A pesar de que la dispensación es el servicio más demandado, el más visible por el público, al que se dedica más tiempo y el que genera la mayor parte de los ingresos de la FC, es evidente que los objetivos de optimización del proceso de uso de los medicamentos no pueden alcanzarse únicamente a través de una correcta dispensación. Así lo entendieron las instituciones farmacéuticas y los propios farmacéuticos no solo en España, sino en una gran parte de países del mundo, propiciados por el Manual publicado conjuntamente (2006) por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Federación Internacional Farmacéutica (FIP) en el que se resalta la nueva dimensión de la práctica farmacéutica basada en la AF. Destaca la necesidad de prestar nuevos servicios asistenciales de calidad que garanticen el acceso a la farmacoterapia de forma adecuada, efectiva y segura, que favorezcan la adherencia a los tra-

tamientos, y permitir la monitorización de los resultados [37].

Todas estas actividades, además de la dispensación y la indicación farmacéutica para el tratamiento de síndromes menores o la formulación magistral, que se consideran esenciales, comenzaron a denominarse Servicios Profesionales Farmacéuticos (SPF).

En 2011, Foro de AF en FC en su 5º comunicado definió la denominada Cartera de Servicios de la FC como *“las diferentes actividades sanitarias, independientes entre sí, con estructura, definición, objetivos, procedimientos consensuados y sistemas de documentación que se desarrollan en el interior de la farmacia comunitaria por parte del personal que realiza su trabajo en la misma. Estas actividades se deben prestar de manera integrada en el sistema sanitario y de forma coordinada con otros profesionales de la salud para contribuir a la mejora de la salud de los ciudadanos”*. Se publicó un listado no exhaustivo ni excluyente, de SPF intentando orientar y homogeneizar el sentido de una farmacia más profesional y asistencial [6].

4.2.2. Clasificación de los SPF

En el año 2013, el CGCOF emitió un informe con un análisis bastante completo de los servicios *“que pueden prestarse en la farmacia a partir de las funciones y las capacidades del farmacéutico”* con el marco normativo vigente [38]. Los clasifica como:

- **Servicios esenciales o básicos**, inherentes a la condición de farmacéutico comunitario, y están definidos como sus funciones básicas.
- **Servicios complementarios**, relacionados con programas de salud pública. Estos son voluntarios y requieren formación y acreditación previa.
- **Servicios colaborativos**, los que se pueden desarrollar en colaboración con otros profesionales sanitarios. También son voluntarios y requieren un convenio y acreditación previa.
- De cada uno de estos servicios (Figura 2) se muestra una ficha detallada en la que figura su descripción y clasificación, objetivos y características, así como las posibilidades de remuneración y los resultados esperados.

| Clasificación | Concepto | Servicio |
|--------------------------------|---|--|
| Servicios esenciales o básicos | Custodia de medicamentos | Adquisición y control de medicamentos |
| | Elaboración de medicamentos | Formulación magistral y preparados medicinales |
| | Dispensación de medicamentos | Dispensación de medicamentos y productos sanitarios |
| | Indicación farmacéutica | Indicación farmacéutica |
| | Información personalizada del medicamento | Información y verificación del cumplimiento del tratamiento |
| Servicios complementarios | Farmacovigilancia | Detección y notificación de efectos adversos |
| | Soporte al autocuidado | Educación en el ámbito de la salud pública |
| | Programas específicos de salud pública | Identificación de factores de riesgo cardiovascular Identificación previa de patologías |
| Servicios colaborativos | Uso de medicamentos | Programa de Mantenimiento con Metadona |
| | Autocuidado | Apoyo y formación a escuelas y entidades asociadas SPT |
| | | Soporte en el tratamiento de crisis farmacoterapéuticas Seguimiento farmacoterapéutico Verificación de parámetros biológicos |

Figura 2. Clasificación de los Servicios básicos, colaborativos y complementarios que presta la farmacia comunitaria

En 2015, se publica el Real Decreto Legislativo 1/2015 que reafirma el papel asistencial del farmacéutico resaltando que “el trabajo que los farmacéuticos y otros profesionales sanitarios realizan en los procedimientos de atención farmacéutica también tiene una importancia esencial ya que asegura la accesibilidad al medicamento ofreciendo, en coordinación con el médico, consejo sanitario, seguimiento farmacoterapéutico y apoyo profesional a los pacientes” [39]. En este contexto, Foro de AF-FC en su 6º comunicado (2016), amplía el término a Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales (SPFA) y los define como “aquellas actividades sanitarias prestadas desde la FC por un farmacéutico que emplea sus competencias profesionales para la prevención de la enfermedad y la mejora tanto de la salud de la población como la de los destinatarios de los medicamentos y productos sanitarios, desempeñando un papel activo en la optimización del proceso de uso y de los resultados de los tratamientos. Dichas actividades, alineadas con los objetivos generales del sistema sanitario, tienen entidad propia, con definición, fines, procedimientos y sistemas de documentación, que permiten su evaluación y retribución, garantizando su universalidad, continuidad y sostenibilidad” [40].

Los clasifica en dos grupos: 1) Servicios de AF y 2) Servicios relacionados con la Salud Comunitaria. Entre los Servicios de AF distingue los orientados al proceso de uso de los medicamentos (dispensación, indicación farmacéutica, formulación magistral, revisión del uso de los medicamentos y asesoramiento sobre medicamentos, entre otros) de los orientados a evaluar y mejorar los resultados de los medicamentos en salud y en estos incluye el SFT y la Farmacovigilancia (Figura 3a).

| Servicios de Atención Farmacéutica | |
|--|--|
| Servicios orientados al proceso de uso de los medicamentos | Servicios orientados a evaluar y mejorar los resultados de los medicamentos en salud |
| Dispensación | Seguimiento Farmacoterapéutico |
| Indicación farmacéutica | Farmacovigilancia |
| Conciliación de la Medicación | |
| Adherencia terapéutica | |
| Formulación magistral | |
| Revisión de botiquines | |
| Revisión del uso de los Medicamentos | |
| Asesoramiento sobre medicamentos | |

Figura 3a. Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales en Farmacia Comunitaria. Servicios de Atención Farmacéutica.

Fuente: Guía Práctica para los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales en Farmacia Comunitaria. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2019.

| Servicios relacionados con la salud comunitaria |
|---|
| Campañas sanitarias dirigidas a la prevención de la enfermedad y promoción de la salud |
| Educación sanitaria |
| Información sanitaria |
| Prevención de enfermedades |
| - Cribados: VIH, estreptococo, cáncer de colon, diabetes... |
| - Detección de enfermedades ocultas: Hipertensión arterial, otros FRCV |
| - Participación en programas de inmunización: Asesoramiento en vacunación infantil, adulto, viajero |
| Medidas de parámetros clínicos: |
| - Peso/altura/IMC |
| - Perímetro torácico |
| - Presión arterial |
| - Glucemia |
| - Perfil lipídico, etc |
| Asesoramiento nutricional |
| Programa de intercambio de jeringuillas (PIJ) |
| Deshabitación de opiáceos con metadona |
| Deshabitación tabáquica, benzodiazepinas, descongestivos... |

Figura 3b. Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales en Farmacia Comunitaria relacionados con la salud comunitaria.

Fuente: Foro AF-FC. Guía Práctica para los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales en Farmacia Comunitaria. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2019.

Los servicios relacionados con la salud comunitaria abarcan una serie de actividades voluntarias que no todas las FC las incorporan en su oferta, pero que aportan un valor añadido de gran interés sanitario. Son los que se indican en la Figura 3b [41].

A su vez, SEFAC emite en 2013 una Propuesta sobre Servicios Profesionales Farmacéuticos en FC [42] clasificándolos en tres grupos: 1) SPF

relacionados con el medicamento (y productos sanitarios), 2) SPF relacionados con la salud pública y 3) otros. En cada uno de estos grupos proponen una serie de "categorías" que generan los diferentes SPF.

1. El grupo 1 incluye seis categorías (fabricación, distribución, prescripción, dispensación, administración y evaluación), cada una de las cuales genera uno o varios servicios:

- Categoría *fabricación* (preparación individualizada de medicamentos): corresponde al servicio de formulación magistral.
- Categoría *distribución* (gestión de stock) incluye dos servicios: adquisición, custodia, almacenamiento y conservación de medicamentos y devolución de caducados, en mal estado y alertas.
- Categoría *dispensación* (proceso de uso de los medicamentos) abarca no solo la dispensación, también la revisión del uso de medicamentos (RUM), de la farmacoterapia (RF), de botiquines, conciliación de la medicación y adherencia al tratamiento.
- La *educación sanitaria*, consulta farmacéutica y manejo de medicamentos complejos, son tres servicios encuadrados en la supracategoría "Formación e información" que, a su vez, se incluye en las categorías dispensación y administración.
- Categoría *administración* (administración de medicamentos) engloba otros cuatro servicios: vacunación, tratamientos directamente observados (TOD), sistemas personalizados de dosificación (SPD) y dosis unitarias (DU).
- Categoría *evaluación* incluye cuatro SPF: Detección de reacciones adversas (Farmacovigilancia), SFT, cesación tabáquica y deshabituación de benzodiazepinas, descongestivos...

En total se contemplan 24 SPF.

2. En el grupo de *servicios relacionados con la salud pública* SEFAC incluye:

- *Medidas de parámetros antropométricos* (peso, talla, índice de masa corporal (IMC), perímetro abdominal, índice tobillo-brazo...),

fisiológicos (presión arterial (PA), espirometría, coximetría...) y *bioquímicos* (glucemia, hemoglobina glicosilada (HbA1c), perfil lipídico...).

- *Asistencia en sustancias de abuso*: Detección de cannabinoides, opiáceos, anfetaminas, benzodiazepinas...; asistencia a la deshabituación de opiáceos con metadona.
- *Asesoramiento en vacunación* infantil, adulto, viajero
- *Campañas sanitarias* dirigidas a la prevención de la enfermedad y promoción de la salud: en materia de sanidad ambiental (olas de calor o de frío, niveles de polen, campos electromagnéticos vinculados a la telefonía móvil, tatuajes y piercing...), en materia de seguridad alimentaria (alimentos funcionales, alertas...)
- *Programas de intercambio de jeringuillas* (PIJ)
- *Recomendaciones dietéticas y nutricionales*
- *Cribado de enfermedades ocultas*: Test de VIH, cáncer de colon, diabetes, hipertensión...

3. SEFAC considera un tercer grupo que denomina "otros SPF" en los que incluye dos categorías:

- *Docencia*: Prácticas tuteladas que realizan los alumnos de grado en las farmacias siguiendo las normativas de la UE, formación especializada, formación a otros profesionales sanitarios...
- *Investigación*: Participación en estudios piloto u otro tipo de estudios.

La protocolización de todos estos servicios es esencial para su implementación ya que se facilita al farmacéutico la herramienta necesaria para su desarrollo. No obstante, esta implementación tiene una serie de obstáculos. El hecho de que en España la Sanidad esté transferida a las Comunidades Autónomas, implica cierto desconcierto para el farmacéutico ya que para registrar los datos de los pacientes, se ve obligado a elegir entre distintas plataformas digitales: El CGCOF ofrece una a nivel nacional; los Consejos Autonómicos de Farmacéuticos, presentan otras diferentes, y las Sociedades Científicas aportan las suyas. En muchas ocasiones, el farmacéutico se ve obliga-

do a utilizar más de una plataforma de registro simultáneamente dependiendo de los servicios que realice y/o de los proyectos asistenciales en los que participe.

4.2.3. Remuneración de los SPFA

Un servicio de calidad exige una adecuada planificación, la acreditación de las personas que lo realizan, una inversión en personal, espacio y materiales. Todo esto implica un gasto que debe ser reembolsado al farmacéutico para poder asegurar su continuidad.

En España, la retribución de los medicamentos dispensados con receta a cargo de la sanidad pública (Sistemas Autonómicos de Salud) los asume la administración sanitaria, siendo el pago un margen sobre los medicamentos dispensados. Los pacientes aportan un porcentaje del importe de la receta (copago) que depende del nivel de sus ingresos, desde gratuidad total hasta un máximo del 60 %. El resto de los servicios básicos, como información, consejo y verificación del cumplimiento del tratamiento, detección de reacciones adversas (Farmacovigilancia) y educación en el ámbito de la salud pública, se suponen inherentes a la función del farmacéutico y están incluidos en el mismo margen. La elaboración y dispensación de fórmulas magistrales, al ser considerado servicio esencial, también corre a cargo de la administración que retribuye al farmacéutico los honorarios recogidos en los conciertos oficiales.

Sin embargo, los servicios complementarios y colaborativos no tienen una regulación estatal o autonómica. Aunque Foro de AF-FC incluye la retribución en la definición de los SPFA [40] esta materia no está resuelta.

Según las características del servicio, existen diferentes tipos de financiación (pago por prueba realizada, por paciente/mes o por intervención), de financiador (el propio paciente, administración sanitaria, las compañías aseguradoras e, incluso, la industria farmacéutica) o, sencillamente, se realizan de forma gratuita (Tabla 2). Sin embargo, esta alternativa de gratuidad lleva implícita la no continuidad en el tiempo. Numerosos autores, han denunciado la necesidad de remuneración: Un servicio debe generar rentabilidad a quien lo presta, en términos económicos y de satisfacción profesional, a quien lo recibe

(pacientes) en términos de salud o calidad de vida, y a quien lo paga [43]. El pagador puede correr con el gasto si detecta un problema de salud pública que puede resolverse mediante el servicio (contribución a la deshabituación de pacientes drogodependientes -programas de mantenimiento con metadona- o cribados de VIH, cáncer de colon, diabetes u otras patologías); otras veces, el paciente asume el pago si percibe claramente un beneficio (determinación de parámetros biológicos: control de factores de riesgo cardiovascular (FRCV), o simplemente por autocuidado: IMC, PA, glucemia, perfil lipídico, etc.).

Para que las administraciones sanitarias consideren la financiación de dichos servicios como una inversión y no como un gasto, es necesario demostrar mediante estudios farmacoecológicos la relación coste/beneficio. En España se llevó a cabo un proyecto para demostrar las ventajas del SFT, no solo en resultados en salud de los pacientes sino también en beneficios económicos para el sistema. El estudio conSIGUE (2014) demostró una disminución significativa de problemas de salud no controlados después de 12 meses de seguimiento (54 %), también de ingresos en urgencias (53 %) y de hospitalizaciones (60 %) sin apenas modificar el número de medicamentos que recibe el paciente (una disminución de 0,35 en un año). Por el contrario, se puso de manifiesto un aumento de la calidad de vida autopercibida superior a 6,50 puntos (IC95 %: 5,04, 8,09; $p < 0,001$) en una escala de 0-100. Además, el servicio generó un ahorro de 273 euros/paciente/mes y unos beneficios de entre 3 y 6 euros por cada euro invertido, demostrando que el seguimiento es coste/efectivo [36, 44]. Sin embargo, las administraciones públicas, por ahora, no se plantean el pago/paciente o el pago por intervención.

No existe un organismo oficial que regule las tarifas de los diferentes SPFA. La situación actual en España se muestra en la Tabla 2.

4.2.4. SPFA no esenciales de mayor implantación en España

1. La determinación de parámetros antropométricos (peso/talla de adultos y niños, IMC, perímetro abdominal...) y fisiológicos (PA, espirometría, coximetría). Los parámetros bioquímicos (glucemia capilar, HbA1c, colesterol total, triglicéridos,

Tabla 2. Financiación de Servicios Profesionales Farmacéuticos (SPF) no esenciales

| SPF | Tipo de SPF | Tipo de financiación | Entidad financiadora/paciente |
|---|----------------|---|--|
| Identificación de FRCV: Medidas de PA, IMC, Glucemia, HbA1c, parámetros lipídicos, MAPA, etc | Complementario | Precio/ prueba realizada | Paciente |
| Cribados: VIH, cáncer de colon, diabetes... | Complementario | Precio/prueba realizada | Administración autonómica que propone el programa |
| Detección de enfermedades ocultas: HTA, diabetes... | Complementario | Precio/prueba realizada | Paciente |
| Conciliación de la medicación | Complementario | Precio/intervención | Sin definir |
| Revisión de botiquines | Complementario | Precio/intervención | Sin definir |
| Revisión del uso de los medicamentos (RUM) | Complementario | Precio/intervención | Sin definir |
| Deshabitación de opiáceos: Programa de mantenimiento con metadona (PMM) | Complementario | Precio/paciente/mes | Administración autonómica que propone el programa |
| Programa de intercambio de jeringuillas (PIJ) a los usuarios de drogas vía parenteral | Colaborativo | Precio/jeringuilla intercambiada | Administración autonómica que promueve el programa |
| Apoyo y formación a escuelas y entidades asociativas | Complementario | Precio por actuación Tarifa/contrato apoyo | Sin definir |
| Servicio personalizado de dosificación (SPD) | Colaborativo | Precio/intervención | Paciente |
| Seguimiento farmacoterapéutico (SFT) | Colaborativo | Precio/paciente/mes Precio/intervención | Gratuito |
| Verificación de parámetros biológicos | Colaborativo | Precio/intervención | Paciente |
| Cesación tabáquica | Colaborativo | Precio/paciente/mes | Administración autonómica que promueve el programa |
| Programas de inmunización | Colaborativo | Precio/intervención | Administración autonómica |
| Campañas sanitarias: Sanidad ambiental, seguridad alimentaria, prevención de enfermedades | | Documentación de apoyo: carteles para exhibir, folletos para entregar a pacientes | CGCOF, Consejos Autonómicos de Farmacéuticos, Sociedades Científicas |

lipoproteínas de alta y baja densidad (HDLc), (LDLc)) los suelen solicitar los pacientes preocupados por su salud cardiovascular o, simplemente, por autochequeo. El coste de estas determinaciones corre a cargo del paciente y al no existir una regulación estándar cada farmacia marca sus tarifas.

2. Los sistemas personalizados de dosificación (SPD) cada vez son más aceptados por

pacientes crónicos polimedicados que tienen dificultad con el proceso de uso de los medicamentos (los confunden, no son capaces de seguir correctamente las pautas posológicas, tienen lapsus de memoria) y/o no adherentes. El hecho de que el farmacéutico les entregue un blíster semanal con el tratamiento completo ordenado según la pauta prescrita, les facilita en gran manera el cumplimiento ya que disminuye significativamente la

complejidad de la administración [45]. Este servicio requiere, además de la capacitación del farmacéutico que lo realiza [46], una serie de instalaciones en la farmacia: zona de atención personalizada (ZAP) para realizar las entrevistas y el seguimiento del paciente (o cuidador), zona de preparación, zona de almacenamiento, material básico para la elaboración del SPD. El paciente es el pagador del servicio, aunque tampoco existe un precio establecido.

3. Seguimiento farmacoterapéutico (SFT), cuya finalidad es prevenir, detectar y resolver PRM/RNM. Ha sido el primer SPFA protocolizado, con el que comenzó el desarrollo de la AF en España y el que más difusión ha tenido. Ha demostrado su utilidad no solo en la optimización de la farmacoterapia de los pacientes, sino también por sus beneficios para el sistema sanitario [36]. Actualmente son pocas las farmacias que cobran por este servicio, la gran mayoría lo ofrecen de forma gratuita
4. Revisión del uso de la medicación (RUM) consiste en la revisión estructurada de los medicamentos que utiliza el paciente y del uso que hace de los mismos. El objetivo es que los pacientes y/o cuidadores mejoren el conocimiento, la adherencia y el proceso de uso de los medicamentos. También es un servicio transversal ya que se utiliza en el SFT, SPD, revisión de botiquines, conciliación de la medicación, entre otros. En caso de identificar algún problema, el farmacéutico debe informar al paciente (o cuidador) sobre posibles cambios y, si fuese necesario, comunicarlos al médico prescriptor mediante un formulario específico [47]. SEFAC ofrece la posibilidad de capacitación a través del programa REVISIA [48]. En la actualidad solo un número reducido de farmacias cobra por este servicio.
5. Detección de enfermedades ocultas también cada vez más extendido:
 - a. Hipertensión arterial (HTA), que puede detectarse cuando el paciente acude a la farmacia para hacerse una determinación de PA. Si el farmacéutico observa cifras que se desvían de la normalidad, puede aconsejar el autocontrol, si el paciente tiene tensiómetro

(automedida de la presión arterial, AMPA), o que acuda a la farmacia para repetir las medidas en días determinados. El objetivo es el registro de los valores de PA para poder mostrarlos al médico que será quien determine la instauración o no del tratamiento adecuado. Si los valores de PA no se normalizan, a pesar de mantener hábitos de vida saludables, el farmacéutico puede ofrecer al paciente la realización de una MAPA (medida ambulatoria de PA). Consiste en el registro continuo y automático (cada 20 minutos) de la PA durante 24 horas utilizando un monitor multiparamétrico que proporciona una serie de datos que, en un informe protocolizado del farmacéutico, ayudará al médico para hacer un diagnóstico preciso. El programa ImpactHta promovido por SEFAC, capacita al farmacéutico para realizar estas medidas [49]. Tanto la determinación de PA, como la MAPA, son servicios que abona el paciente.

- b. Cribados de patologías de amplio calado en la salud pública: Virus de inmunodeficiencia humana, VIH (con posibilidad de prueba de sífilis asociada), cáncer de colon, diabetes... Suelen ser servicios demandados por las administraciones sanitarias que cuentan con farmacias acreditadas y capacitadas para tal fin, financiados por los Sistemas de Salud correspondientes (precio/prueba realizada) y cofinanciados por los laboratorios que proporcionan al farmacéutico los test y el material necesario para su realización.
6. Asistencia en nuevos medicamentos (ANM). Es de gran utilidad en pacientes en los que se instaura un tratamiento y consiste en concertar con él dos citas tras la dispensación del medicamento nuevo, la primera a los 7 días de la dispensación y la segunda entre los 14 y 21 días siguientes. La finalidad es detectar posibles dificultades de uso, efectos secundarios o interacciones que, si se previenen o solucionan al inicio, pueden favorecer la adherencia y mejorar el plan terapéutico. El servicio está protocolizado (PNT) y la capacitación para realizarlo la proporciona el Consejo Andaluz de Colegios de Farmacéuticos [50]. Actualmente ni el paciente ni las administraciones lo financian salvo en el contexto de estudios de investigación

7. Asistencia a la cesación tabáquica desde la FC. De gran ayuda al fumador que desea dejar de consumir tabaco. Se trata de un servicio colaborativo entre diferentes profesionales sanitarios, cuyo programa de capacitación para farmacéuticos, CESAR, cuenta con una hoja de derivación completa y consensuada por SEFAC con varias sociedades médicas [51]. Se contempla la “intervención breve” del farmacéutico (8-10 minutos) que, en los pacientes que muestren interés por el servicio, debe hacerse en la ZAP [52]. La actuación será diferente en cada paciente dependiendo de su interés por dejar el tabaco. Estos programas encaminados a mejorar la salud de la población y la salud ambiental (“espacios libres de humo”) son avalados por los gobiernos autonómicos y financiados por la administración sanitaria.

4.3. Beneficios que aportan los SPFA y perspectivas de futuro

La implementación de los SPFA en la FC, además de beneficiar al paciente, contribuye a resaltar el papel del farmacéutico como miembro del equipo de salud y su capacidad en la toma de decisiones. Además, favorece la percepción social del farmacéutico como profesional clínico sanitario y abre nuevas vías de desarrollo profesional [41].

Durante la pandemia que se produjo en 2020, prácticamente todos los niveles profesionales incluido el farmacéutico, fueron desbordados y tuvieron que modificar su forma de trabajo asumiendo, en muchos casos, roles que antes no se contemplaban. En este período, se han evidenciado las ventajas del trabajo coordinado entre los diferentes niveles asistenciales, cuando hubo que recurrir a la intercomunicación y

los contactos entre ellos a través de vías que funcionaron en las etapas más duras del confinamiento al ser anuladas las consultas médicas presenciales. Sin embargo las farmacias siempre permanecieron abiertas y los pacientes encontraron en ellas atención, servicios y profesionalidad.

El futuro inmediato de la Farmacia pasa por su integración en el sistema sanitario y por mantener su estrecha colaboración con los niveles asistenciales de la AP a fin de que el paciente, protagonista que recibe los beneficios del sistema, pueda ser asistido de una forma integral y coordinada que contribuirá al beneficio de su salud.

5. Conclusiones

La aplicación del *Pharmaceutical Care* y su desarrollo metodológico, supuso un cambio de paradigma en la Farmacia española. Todos los niveles asistenciales farmacéuticos la incorporaron a su forma de trabajo. En la FC supuso pasar de centrar la gestión en el medicamento a centrarla también en el paciente y, si bien en sus inicios muchos farmacéuticos no encontraban razones suficientes para justificar este cambio, con el paso de los años se ha ido aceptando y la mayoría, aunque no realizan el SFT como se definió en sus comienzos, sí que centran su atención en procurar el beneficio de los pacientes. A este cambio ha contribuido la tecnología digital, que ha facilitado bastante la recogida y almacenamiento de datos.

Las instituciones farmacéuticas, han participado activamente al favorecer la implementación de los SPFA lo que supone un paso adelante en la profesionalización del farmacéutico. Todo esto implica una serie de ventajas que pasan por optimizar el uso racional del medicamento y la sostenibilidad del sistema sanitario.

Referencias bibliográficas

1. Berenguer CB, La Casa C, de la Matta MJ, Martín-Calero MJ. Pharmaceutical care: past, present and future. *Curr Pharm Des.* 2004;10:3931-46. doi: 10.2174/1381612043382521
2. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in the pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm.* 1990;47:533-43.
3. Hidalgo J, Cámara D, Baena MI, Fajardo PC, Martínez-Martínez F. Barreras para la implementación del Seguimiento Farmacoterapéutico en las farmacias comunitarias de Granada (España). *Seguimiento Farmacoterapéutico* 2005;3(3):144-9.

4. Lugo GB, Vera ZC, Aguilar-Rabito A, Samaniego LR, Maldana de Larroza GM. Barreras que impiden la implementación efectiva de la Atención Farmacéutica. *Ars Pharm.* 2019;60(4):199-204. doi:10.30827/ars.v60i4.9403
5. Ilardo ML, Speciale A. The community pharmacist: Perceived barriers and patient-centered care communication. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(2):536-52. doi:10.3390/ijerph17020536
6. Foro de Atención Farmacéutica en Farmacia Comunitaria (FAF-FC). Quinto comunicado. Cartera de Servicios Farmacéuticos en la FC. *Farmacéuticos.* 2011;371:42-3.
7. Bonal de Falgás J, Castro I. Manual de formación para farmacéuticos clínicos. Barcelona: Díaz de Santos; 1989. 304 p.
8. Pla F. Francisco Martínez Romero. Pionero de la Atención Farmacéutica en España. *El Farmacéutico.* 2016;538:6-7.
9. Cuéllar S. Manual de la Farmacia. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 1985. 675 p.
10. López-Cuello M, Cabezas MD, Martínez-Martínez F, Gastelurrutia MA. Origen de la atención farmacéutica en España: el Congreso de Ciencias Farmacéuticas de Alcalá de Henares de 1995. *Ars Pharm.* 2010;51(sup 3):15-21.
11. Fundación Pharmaceutical Care. ¿Qué es la Fundación Pharmaceutical Care España?. Madrid. [Consultado 14 febrero 2022]. Disponible en: <https://www.pharmaceutical-care.org/controler.php?secc=index>
12. Cordobés A. La evolución del concepto de atención farmacéutica y su repercusión en España. *Offarm.* 2002;21(5):136-40.
13. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. BOE núm. 306, de 22 de diciembre de 1990, p 38228 - 38246. Madrid. [Consultado 02 febrero 2022]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/l/1990/12/20/25>
14. Faus MJ. El programa Dader. *Pharm Care Esp.* 2000;2(2):73-4.
15. Grupo de Expertos. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. Consenso sobre Atención Farmacéutica. *Ars Pharm.* 2001;42:221-41.
16. Ley 16/1997, de 25 de abril, de regulación de servicios de las oficinas de farmacia. BOE núm. 100, de 26 de abril de 1997, p 13450 - 13452. [Consultado 02 febrero 2022]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/l/1997/04/25/16>
17. Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios. BOE núm.178, de 27 de julio de 2006, p 8-99. [Consultado 02 febrero 2022]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/l/2006/07/26/29/con>
18. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Portalfarma. La farmacia comunitaria en España. Madrid: CGCOF, 2017. [Consultado 28 enero 2022]. Disponible en: <https://www.portalfarma.com/profesional/es/organizacionfcolegial/profesionfarma/paginas/colegiaciondatestadisticos.aspx>
19. Foro de Atención Farmacéutica, Panel de Expertos. Documento de Consenso. Madrid. CGCOF, 2008. 10 p.
20. Foro de Atención Farmacéutica en Farmacia Comunitaria (FAF-FC). Guía práctica para los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales en la Farmacia Comunitaria. Madrid: CGCOF, 2010. 56 p.
21. Sabater D, Silva MM, Faus MJ. Método DADER. Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico. 3ª ed. Granada: GIAF-UGR, 2007. 128 p. [Consultado 18 diciembre 2021]. Disponible en: <https://digibug.ugr.es/bitstream/handle/10481/33051/guadader2007.pdf?sequence=1&isallowed=y>
22. Cordobés A. Receta electrónica. Proyecto PISTA y repercusiones sobre la Oficina de Farmacia. *Offarm.* 2002;21(8):142-50.
23. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Interoperabilidad de la Receta Electrónica en el Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. [Consultado 12 febrero 2022]. Disponible en: <file:///e:/cap%c3%8dtulos%20de%20libros/experiencias%20en%20farm%20clin/bibli/cap%c3%adtulo%20af/receta%20electr%20en%20el%20sns.pdf>

24. Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD. Drug-related problems: their structure and function. *Drug Intell Clin Pharm.* 1990;24:1093-7.
25. Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. *Pharmaceutical Care Practice.* New York: McGraw-Hill, 1998.
26. Panel de Consenso ad hoc. Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos. *Pharm Care Esp.* 1999;1:107-12.
27. Comité de Consenso. Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos. *Ars Pharm.* 2002;43(3-4):175-8.
28. Foro de Atención Farmacéutica. PRM y RNM: conceptos. *Farmacéuticos.* 2006;315:28-9.
29. Comité de Consenso. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). *Ars Pharm.* 2007;48(1):5-17.
30. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Plan Nacional de Formación Continuada. *Portalfarma.* [Consultado 16 enero 2022]. Disponible en: <https://www.portalfarma.com/inicio/formacioncontinuada/cursos/paginas/cursos.aspx>
31. SEFAC (Sociedad Española de Farmacia Clínica, Familiar y Comunitaria). Historia. [Consultado 21 enero 2022]. Disponible en: <https://www.sefac.org/historia>
32. ANECA (Agencia Nacional de Evaluación de la Calidad y Acreditación). Libro Blanco. Título de Grado en Farmacia. Madrid: ANECA; 2005. 251 p.
33. Espacio Europeo de Educación Superior (EEES). [Consultado 14 diciembre 2021]. Disponible en: <https://www.educaweb.com/contenidos/educativos/espacio-europeo-educacion-superior-eees/es-espacio-europeo-educacion-superior/>
34. Mariño EL, Modamio P, Sebarroja J, Lastra CF. La Unidad de Farmacia Clínica y Farmacoterapia de la Universidad de Barcelona: 20 años. [Consultado 05 Julio 2022]. Disponible en: http://www.ub.edu/fildt/revista/pdf/Enlaces_FarmaciaClinica.pdf
35. Díaz A. Evolución anual del gasto del Sistema Nacional de Salud en recetas dispensadas a través de oficinas de farmacia en España de 2010 a 2019. *Salud e Industria Farmacéutica.* 2020. [Consultado 17 noviembre 2021]. Disponible en: [sistema nacional de salud: gasto en recetas de farmacia 2010-2019 | statista.](https://www.instituto-nacional-de-estadistica.com/sistema-nacional-de-salud-gasto-en-recetas-de-farmacia-2010-2019)
36. CGCOF, GIAF-UGR. Informe Consigue (2011-2014). Medida del impacto clínico, económico y humanístico del servicio de seguimiento farmacoterapéutico en mayores polimedicados, en la farmacia comunitaria española. Madrid: CGCOF; 2014. 149 p.
37. FIP/WHO. Desarrollo de la práctica de la farmacia centrada en la atención del paciente. Manual. Ginebra: WHO; 2006. 124 p. [Consultado 17 diciembre 2021]. Disponible en: www.fip.org/statements
38. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Servicios Farmacéuticos: definición y remuneración. Madrid, 2013. [Consultado 25 noviembre 2021]. Disponible en: https://www.portalfarma.com/profesionales/organizacioncolegial/profesionfarma/planfuturofarmaciacomunitaria//documents/servicios%20farmaceuticos_mayo%202013.pdf
39. Real Decreto legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios. BOE núm. 177 de 25 de junio de 2015. [Consultado 13 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rdlg/2015/07/24/1/con>
40. Foro Atención Farmacéutica en Farmacia Comunitaria (FAF-FC). Sexto Comunicado. Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales. 2016. [Consultado 25 noviembre 2021]. Disponible en: https://www.pharmaceutical-care.org/archivos/2833/sextocomunicado_foro_affc_spf_a_y_clasificacion_v4_160628.pdf
41. Foro Atención Farmacéutica en Farmacia Comunitaria (FAF-FC). Guía práctica para los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales en la Farmacia Comunitaria. Madrid: CGCOF; 2019. 62 p.

42. Baixauli VJ, Satué E, Gil M, Roig JC, Villasuso B, Sáenz de Buruaga S. Propuesta de la Sociedad Española de Farmacia Comunitaria (SEFAC) sobre Servicios Profesionales Farmacéuticos en Farmacia Comunitaria. *Farmacéuticos comunitarios*. 2013;5(3):119-26.
43. Gastelurrutia MA. Remuneración de los servicios profesionales farmacéuticos. *El Farmacéutico*. 2017;55:14-8.
44. Jodar-Sánchez F, Malet-Larrea A, Martín JJ, García-Mochón I, López del Amo MP, Martínez-Martínez F et al. Cost-utility analysis of a medication review with follow-up service for older adults with polypharmacy in community pharmacies in Spain: the Consigue program. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(6):599-610. doi: 10.1007/s40273-015-0270-2
45. Luis-Amado AM, Abrio C, de la Matta MJ, Lorenzo RM, Martín-Calero MJ. Evaluación del Servicio de Sistemas Personalizados de Dosificación en farmacia comunitaria. *Pharm Care Esp*. 2019;21(5):253.
46. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF). *Sistemas Personalizados de Dosificación (SPD)*. Protocolo normalizado de trabajo. Madrid: CGCOF; 2013. 22 p.
47. Baixauli VJ. Revisión del uso de los medicamentos (RUM), un nuevo servicio profesional en la farmacia comunitaria española. *Farmacéuticos Comunitarios*. 2015;7(4):3-4.
48. Campus SEFAC. Programa de capacitación REvisa para la prestación del servicio de Revisión de Uso de los Medicamentos (RUM) en farmacias comunitarias. 2020. [Consultado 17 febrero 2022] Disponible en: <https://www.campussefac.org/revisa/inicio>
49. Molinero A, Gómez JC, Iracheta M, Martínez SR, Martell N. Programa impacHta: formación SEFAC y SEH-LELHA en hipertensión y riesgo vascular y capacitación SEFAC para la prestación de servicios de hipertensión y riesgo vascular a farmacéuticos comunitarios. *Farmacéuticos Comunitarios*. 2016; 8 (Suplemento1). 2016. [Consultado 22 de febrero 2022]. Disponible en: <https://www.farmaceticoscomunitarios.org/es/journal-article/programa-impachta-formacion-sefac-seh-lelha-hipertension-riesgo-vascular>
50. Consejo Andaluz de Colegios de Farmacéuticos (CACOF). ANM, el servicio del CACOF para ayudar a los pacientes a iniciarse en sus tratamientos. 2017. [Consultado 22 de febrero 2022]. Disponible en: w.adherencia-cronicidad-pacientes.com/adherencia/anm-el-servicio-del-cacof-para-ayudar-a-los-pacientes-a-iniciarse-en-sus-tratamientos/
51. Mendoza A, Cobián B, Gómez J, Cano M, Baixauli VJ. Especificaciones del servicio de cesación tabáquica. *Farmacéuticos Comunitarios*. 2016;8(1):32-8.
52. Arias M, Cano M, Chaves M, Gaztelurrutia L, Lladós JR, Mendoza A, Muñoz E. Documento de intervención en cesación tabáquica en la farmacia comunitaria. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Comunitaria (SEFAC) 2014. 90 p.

Este trabajo debe ser citado como:

Martín-Calero MJ, de la Matta-Martín MJ, Ferrer I. Evolución de la farmacia comunitaria asistencial en España. De la Atención Farmacéutica a los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales. *Rev Esp Cien Farm*. 2021;3(1):90-106.



Artículo original

El papel del agente de salud pública durante la pandemia por SARS COV-2

The role of the public health agent during the SARS COV-2 pandemic

Nieto M^{1*}, Fonseca A¹, Aguado MD²

¹Unidad de Protección de la Salud, Distrito Sanitario Condado-Campiña de Huelva, España

²Unidad de Protección de la Salud, Distrito Sanitario Aljarafe-Sevilla Norte de Sevilla, España

*Correspondencia: maria.nieto.sspa@juntadeandalucia.es

Recibido: 07.06.2022; aceptado: 12.07.2022

Resumen: El 11 de marzo de 2020 la OMS declaró la situación de pandemia global por COVID-19. Con objeto de proteger la salud y seguridad de la población se implementaron una serie de medidas por parte de la autoridad en materia de salud pública. Los Agentes de Salud Pública realizaron actuaciones extraordinarias en establecimientos, instalaciones y servicios para garantizar tanto la seguridad alimentaria como la salud ambiental durante este periodo. Además, como resultado de la mayor vulnerabilidad de la población de edad avanzada y el origen de brotes epidémicos entre los trabajadores temporales de explotaciones agrarias, se implementaron otras actuaciones encaminadas a la contención y evitar propagación del virus en estos colectivos.

Abstract: On March 11, 2020, the WHO declared the situation of a global pandemic by COVID-19. In order to protect the health and safety of the population, a series of measurements were implemented by the public health authority. The public health agents carried out extraordinary actions in establishments, facilities and services to guarantee both food safety and environmental health during this period. In addition, as a result of the greater vulnerability of the elderly population and the origin of epidemic outbreaks between temporary farm workers, other actions were implemented aimed at containing and preventing the spread of the virus in these groups.

Palabras clave: SARS-CoV-2, Seguridad Alimentaria, Salud Ambiental, Salud Pública. **Keywords:** SARS-CoV-2, Food Safety, Environment and Public Health, Public Health Administration.

1. Introducción

La Organización Mundial de la Salud declaró la emergencia en salud pública de importancia internacional el 30 de enero de 2020 y la situación de pandemia global por COVID-19 con fecha 11 de marzo de 2020. Hacer frente a esta emergencia requirió adoptar una serie de medidas orientadas a proteger la salud y seguridad de la

ciudadanía, contener la progresión de la enfermedad y reforzar el sistema de salud pública. Se trata de medidas de contención extraordinarias establecidas por las autoridades de salud pública.

El Real Decreto 463/2020 [1], de 14 de marzo, declaró el estado de alarma para la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada por la

COVID-19. Dicho estado de alarma fue prorrogado sucesivamente por otros Reales Decretos.

En virtud de ello, la Consejería de Salud y Familias, desde la declaración de pandemia, adoptó diversas medidas preventivas en materia de salud pública.

Los Agentes de Salud Pública, farmacéuticos y veterinarios del Cuerpo Superior Facultativo de Instituciones Sanitarias, han sido servicio esencial durante el estado de alarma, trabajando en la contención de la pandemia y evitando que otros factores pudieran incurrir en empeorar el estado de salud de los ciudadanos para no incrementar los riesgos asociados a esta crisis sanitaria.

Las primeras instrucciones recibidas por parte de las autoridades sanitarias [2, 3], consistían en el desarrollo e implementación de medidas de prevención y protección frente a la COVID 19 en establecimientos esenciales abiertos al público durante el estado de alarma.

Al inicio de la pandemia, la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) recomendó que “mientras dure el periodo de alarma se programen los controles oficiales teniendo en cuenta la situación actual, reasignando o ampliando los recursos existentes a las situaciones de mayor riesgo y, en particular, al control de mataderos, establecimientos de hostelería que sirven comidas preparadas a domicilio, establecimientos clasificados de mayor riesgo, comercio minorista y todas las notificaciones en RASFF (*Rapid Alert System for Food and Feed*) que afecten a la salud pública” [4].

También la garantía de un suministro seguro y adecuado de agua de consumo resultaba fundamental en la situación de pandemia. La detección temprana y rápida actuación ante posibles incumplimientos en los suministros de agua de consumo, eran elementos esenciales para reducir el riesgo de aparición de brotes hídricos en colectivos poblacionales.

Por otro lado, en las instalaciones de riesgo de dispersión y proliferación de legionelosis, fue necesario asegurar su correcto estado de mantenimiento y desinfección, especialmente teniendo en cuenta la necesaria parada de muchas de las instalaciones con el consiguiente estancamiento de agua. Esto supuso intensificar durante el periodo de confinamiento más estricto, los esfuer-

zos para la detección de brotes de legionelosis y la actuación temprana correctora de situaciones de riesgo.

Debido al aumento en la demanda, también se hizo necesario un mayor control de aquellas empresas que fueron contratadas para realizar las tareas de desinfección por los distintos organismos, empresas e industrias.

El desarrollo de la pandemia puso de manifiesto que la población de edad avanzada y/o con comorbilidades médicas preexistentes eran las más vulnerables y las que presentaban con mayor frecuencia formas más graves de la enfermedad [5]. Además, el deterioro cognitivo, la presencia de tos crónica y la presentación atípica de las infecciones en estas edades podían dificultar el reconocimiento de los primeros signos y síntomas de la enfermedad. Todo ello unido a la mayor probabilidad de transmisión del virus en las comunidades de residentes (espacios cerrados donde existe mayor posibilidad de producirse contactos estrechos entre residentes y trabajadores), hacía que las residencias de mayores en su funcionamiento debieran establecer procedimientos (documentos) que recogieran las medidas a realizar en los diferentes escenarios posibles, tanto en su funcionamiento acorde a la nueva normalidad, como en aquellos casos que se detectasen sospechas o brotes de enfermedad.

Finalmente, la evolución de la crisis sanitaria puso de manifiesto que el colectivo de trabajadores temporales asociados a explotaciones agrarias, forestales y agroforestales (en adelante, temporeros) [6], estaba en el origen de los brotes epidémicos relevantes, presentando dificultades en su detección temprana, rastreo y aislamientos. Dado que la producción agrícola forma parte de la cadena de abastecimiento alimentario, es una actividad esencial y crítica que debe garantizarse, especialmente en el estado de crisis sanitaria, para asegurar a la población el suministro de alimentos primarios, se hizo necesaria la elaboración de una guía que permitiera compatibilizar la realización de las actividades esenciales con las medidas de prevención que garantizaran la reducción de la transmisión de la COVID-19. Siguiendo esta guía, dirigida a los titulares de explotaciones agrícolas y ganaderas andaluzas que contratan temporeros, se debía implantar una selección no exhaustiva de medi-

das y, en su caso, complementarla en función de las características de cada explotación y actividad para alcanzar un «entorno seguro» frente a la COVID-19.

2. Objetivos

1. Disponer de información de las empresas alimentarias (industria alimentaria, minoristas de alimentación y establecimientos de restauración con servicio de comidas a domicilio) que permitiera anticipar situaciones que pudieran derivar en incidencias en el abastecimiento de productos alimentarios de primera necesidad, así como establecer prioridades de control de las empresas fabricantes, envasadoras y almacenistas de alimentos a temperatura regulada.
2. Intensificar las actuaciones en materia de vigilancia de salud ambiental (agua de consumo humano, prevención y control de legionelosis, servicios biocidas municipales o a terceros de tratamientos de desinfección frente a COVID-19) y actuar tempranamente ante la detección de cualquier desviación que pudiera suponer un riesgo para la salud de la población.
3. Colaborar con las residencias y verificar la correcta implantación de procedimientos que permitieran monitorizar las medidas y prácticas que se ejecutaban y permitir la corrección de las desviaciones o fallos que se pudieran producir, de forma que se evitara o se redujera la posibilidad de aparición de brotes y, en su caso, dar una respuesta rápida y eficaz ante su aparición.
4. Colaborar con el equipo del plan del temporero de las Unidades de Salud Pública y Epidemiología en la detección precoz de casos, aislamiento, seguimiento clínico, rastreo y aislamiento de los contactos estrechos en las explotaciones agrarias, forestales y agroforestales.
5. Comprobar que, tanto en los establecimientos, actividades y explotaciones agrarias citados anteriormente como en cualquier otro que fuera demandado, se observaban las recomendaciones realizadas por el Ministerio de Sanidad respecto a la prevención contra COVID-19.

3. Materiales y métodos

A raíz de la declaración del estado de alarma por la pandemia de la COVID-19, los agentes de salud pública recibimos instrucciones específicas de actuaciones para realizar controles oficiales en establecimientos, instalaciones y/o servicios. Las actuaciones se realizaron a través de inspecciones presenciales, llamadas de teléfono y revisión de documentación en centros de trabajo.

Inicialmente se contactó telefónicamente con todos los responsables de actividades censadas en nuestra cartera de trabajo para confirmar que se estaba trabajando. Posteriormente, todos aquellos establecimientos, instalaciones o servicios en funcionamiento fueron inspeccionados.

4. Resultados y discusión

A continuación, se detallan las actuaciones realizadas durante la pandemia según ámbito de trabajo y alcance:

a. Actuaciones realizadas dirigidas a seguridad alimentaria [2]:

2. Industria alimentaria [7]:

Se constató la existencia del Plan de Contingencia frente a COVID-19 para garantizar la continuidad de la actividad alimentaria y evitar la falta de suministros.

Se controló la información recibida por manipuladores de alimentos y resto de personal de la empresa sobre las recomendaciones generales y particulares aplicadas en el establecimiento frente a COVID-19 y se verificó que eran seguidas por los mismos.

Se comprobó la dotación de material necesario para un correcto lavado de manos de los manipuladores, la existencia de soluciones hidroalcohólicas y la existencia de cartelera informativa sobre higiene de manos, higiene respiratoria y distancia de seguridad en entradas, pasillos, vestuarios, zonas comunes y áreas de trabajo.

Se verificó tanto el control de accesos de personal externo, que debía ser limitado al estricto e imprescindible para el mantenimiento de la actividad, como la capacitación del personal encargado de realizar limpieza y desinfección de instalaciones y equipos.

Se controló la adecuada renovación del aire de los espacios de trabajo, de forma natural (cuando ello era posible y compatible con la seguridad alimentaria) o forzada (en este caso, se requirió incrementar la frecuencia de limpieza de los filtros).

2. Establecimientos minoristas [8]:

Se comprobó la formación e información dada a los manipuladores sobre las medidas recomendadas y adoptadas por el establecimiento con relación a la prevención de contagios de la COVID-19, incidiendo en los cambios de turno. En cuanto a las medidas higiénicas, se verificó la limpieza y desinfección de superficies tanto de trabajo como de útiles que pudieran ser objeto de contacto por los empleados o consumidores y la adecuada dotación de productos para el lavado higiénico de manos y geles o soluciones hidroalcohólicas de acción virucida recomendados por la autoridad sanitaria.

Se controló la trazabilidad de origen de los alimentos, el adecuado almacenamiento de productos envasados y no envasados (con especial relevancia en la estiba, dado los aumentos de estocaje motivados por la situación existente) y mantenimiento de la cadena de frío.

Se verificó la adecuada exposición de productos e información al consumidor de los mismos, con especial consideración en caducidades y marcado sanitario. También fueron verificadas las prácticas de manipulación, con mayor detalle en aquellos casos que se hubieran introducido nuevas prácticas o nuevos manipuladores y la existencia de guantes en caso de autoservicio de alimentos no envasados como frutas y/o verduras.

Se comprobó la implantación de un sistema de aforo máximo que posibilitara mantener la distancia entre vendedor-cliente y entre clientes.

3. Establecimientos de restauración con comidas a domicilio [9]:

Además de los aspectos señalados para establecimientos minoristas, que también le eran de aplicación a este sector, se hizo hincapié en el control del mantenimiento y conserva-

ción de las comidas preparadas, información alimentaria facilitada al consumidor, aptitud de los materiales de envasado para entrar en contacto con los alimentos y condiciones de transporte de las comidas preparadas.

b. Actuaciones realizadas dirigidas a salud ambiental [3]:

3. Vigilancia de agua de consumo humano:

Se revisaron zonas de abastecimiento (ZA) en SINAC al menos dos veces al día. Si se detectaba un incumplimiento debido a un parámetro que pudiera suponer un riesgo para la salud pública, se actuaba el mismo día y, si se descartaban errores informáticos, se giraba inspección para requerir al gestor la adopción, con carácter urgente y sin esperar la confirmación de la muestra, de la investigación de la causa que lo originó, la adopción inmediata de las medidas correctivas que correspondiera en cada caso y la nueva toma de muestra, antes de 24 horas, para la confirmación del incumplimiento, cuyo resultado debía estar disponible a la mayor brevedad analítica posible. Al día siguiente se realizaba nueva visita de inspección para comprobar el cumplimiento de los requerimientos efectuados.

2. Actuaciones en prevención de legionelosis:

Se consultaba, al menos dos veces al día, la aplicación RedAlerta a efectos de comprobar si se había comunicado un caso, brote/cluster. En su caso, se comprobaba la realización de la encuesta epidemiológica para contactar en caso negativo con la unidad de vigilancia epidemiológica y requerir la misma e iniciar las actuaciones del ámbito de sanidad ambiental. Estas actuaciones consistían en investigación de fuentes, inspección, toma de muestras, evaluación de riesgo y seguimiento de adopción de medidas correctoras que se debían iniciar con carácter inmediato.

Se comprobó la adecuada realización de las actuaciones de mantenimiento y, para ello, se contactó con todas las empresas con instalaciones de mayor riesgo de proliferación y dispersión de legionelosis, priorizándose las torres de refrigeración, condensadores

evaporativos y aquellas que podían afectar a colectivos vulnerables o de riesgo. De esta manera se identificaron las instalaciones que tenían funcionamiento, si se estaban realizando las actividades de mantenimiento programadas y si se disponía de plan de contingencia que previera la continuidad del mantenimiento [10]. En caso de resultar necesario, fue requerida la adopción de medidas inmediatas para la subsanación de incumplimientos.

3. Actuaciones de seguridad química:

Se verificaron las actuaciones realizadas por los servicios biocidas o servicios corporativos de desinfección y se obtuvo información sobre las empresas y servicios que estaban realizando actuaciones de desinfecciones por encargo/contrato, distintas de la UME o INFOCA. Se procedió a la revisión de los certificados de desinfección, recibidos tanto de las Delegaciones Territoriales como de los Ayuntamientos, priorizando aquellos que se referían a espacios vulnerables con poblaciones de riesgo.

Si de la verificación de algún certificado resultaban irregularidades graves, se inspeccionaba la empresa/servicio que había realizado la actuación señalada en el certificado, a la mayor brevedad, a efectos de proceder a verificar in situ y, en su caso, requerir la inmediata corrección de los incumplimientos detectados. Por otro lado, se comprobó en el desarrollo de todas las inspecciones que se realizaron que los productos virucidas empleados para la L+D de superficies, equipos o materiales estuvieran registrados en el Registro Oficial de Plaguicidas para ese uso [11].

c. Actuaciones realizadas para la gestión de pandemia en residencias de ancianos [5]

Se inspeccionaron con una frecuencia semanal o quincenal en función de los resultados obtenidos cada una de las residencias de ancianos o de personas vulnerables para evitar la aparición de casos o la propagación de los mismos, estableciéndose una sectorización dentro de los centros y unas medidas de prevención estrictas, principalmente dirigidas al personal externo y a las personas ajenas a la institución.

En el transcurso de las inspecciones se llevaron a cabo verificaciones de medidas de control en base a los siguientes aspectos:

- a. Prevención: procedimientos y medidas que la residencia debía contemplar y realizar en su funcionamiento dentro de la nueva normalidad con el objetivo de reducir al máximo posible la introducción del virus o evitar y reducir el impacto en caso de contagio
- b. Detección y notificación precoz: procedimientos para detectar precozmente los casos sospechosos de COVID-19 y las medidas previstas respecto a qué hacer con esos casos así como la notificación urgente a las autoridades sanitarias.
- c. Control o plan de contingencia: medidas que la residencia debía tener prevista para poner en marcha de forma inmediata ante el diagnóstico de un caso de COVID-19, incluyendo datos generales y planos de todos los locales y espacios existentes, así como su funcionalidad. Se realizó un análisis detallado de las infraestructuras del centro (accesos, número de plantas, número de habitaciones, aseos, vestuarios, comedores, cocina, salas de actividades comunes, etc....) viendo:
 - La posibilidad de división del centro en áreas diferenciadas para residentes (sectorización)
 - Posibilidad de derivación para aislamiento en otros establecimientos en caso de no poder hacerlo en la residencia.
 - Análisis detallado de las características de los residentes.
 - Recursos humanos disponibles (personal sanitario y no sanitario, otro personal).
 - Adecuada dotación de EPIS para todos los trabajadores y/o profesionales adecuados al nivel de riesgo y que tuvieran permanentemente a su disposición, en el lugar de trabajo, geles hidroalcohólicos con actividad virucida autorizados y registrados por el Ministerio de Sanidad para la limpieza de manos, o cuando esto no fuera posible, agua y jabón. Asimismo, se comprobó la existencia de un Plan de

Formación del personal e información sobre el procedimiento de higiene de manos para todos los profesionales. El plan de formación de los trabajadores debía contener los siguientes apartados descritos:

- Información y conocimiento del plan de actuación de la residencia.
- Medidas generales de higiene para evitar la transmisión del virus. (Tanto respiratoria como de manos y de distanciamiento).
- Obligaciones de los trabajadores para acudir al centro y actuación a seguir en caso de presentar síntomas durante el horario de trabajo.
- Equipos de protección: conocer los asignados para cada tarea. Medidas para su puesta, uso y quita de los equipos de protección. Medidas cuando se cambia de tarea.
- Prácticas de limpieza y desinfección que deberán realizar todos los trabajadores tanto de manos como de algún material o elemento.
- Medidas de buenas prácticas específicas que se debe seguir en cada uno de los puestos de trabajo o tareas asignadas y en los cambios de tareas.
- Medidas específicas a seguir por el personal de limpieza y desinfección tanto en el plan L+D normal como en el Plan L+D reforzado.
- Plan de acogida para las nuevas incorporaciones.
- Consejos para profesionales sobre cómo afrontar el impacto emocional por COVID-19
- Aseguramiento del uso adecuado de mascarillas y batas desechables.

d. Actuaciones realizadas por el plan del temporero [6]:

A demanda de epidemiología, si la empresa/municipio/institución solicitaba la evacuación de un temporero al albergue o si se consideraba oportuno por la dimensión del brote, se giraba visitaban de inspección a los alojamientos de las explotaciones agropecuarias para:

- Realizar actuaciones encaminadas a la comprobación del cumplimiento de medidas generales y una adecuada gestión de casos. Para ello se constató o se requirió la existencia de listados de cuadrillas de trabajo, de convivientes en alojamientos de las explotaciones agrarias y de personas con las que pudiera ser necesaria su coordinación (responsables de entidades locales, alojamientos u ONG). Se comprobó la disposición de cartelería informativa sobre medidas preventivas en idiomas entendibles por temporeros, formación realizada a los trabajadores sobre medidas preventivas y correctas normas de utilización de zonas comunes en los alojamientos de las explotaciones agrarias.
- Controlar la implantación de medidas previstas en los transportes colectivos de los trabajadores, adecuación de flujos para evitar aglomeraciones en las entradas y salidas de las explotaciones agrarias, medidas preventivas en vestuarios, la disposición de geles hidroalcohólicos en puntos de entrada y adecuados medios de asistencia a los trabajadores. También se verificó la existencia de medidas implantadas para la entrada de personas ajenas a la explotación y su registro.
- Comprobar durante el desarrollo de la actividad agraria la adecuada organización de las labores en base a las cuadrillas de trabajadores, organizando los trabajos para permitir mantener las distancias de seguridad, uso personal de equipos y útiles o adecuadas medidas implantadas para zonas y útiles comunes o compartidos. También debían existir puntos estratégicos con agua de bebida y para el lavado de manos en localización adecuada y con dotación de geles hidroalcohólicos.
- Verificar las medidas de ventilación, los procedimientos de limpieza y desinfección en dormitorios, aseos y zonas comunes de alojamientos y el correcto almacenamiento y gestión de residuos. Además, las residencias para los trabajadores temporales debían reunir las condiciones necesarias de seguridad y salud y permitir el descanso y la alimentación de los trabajadores en condiciones adecuadas.

- Tras las actuaciones realizadas se emitía informe valorando la conveniencia de autorizar el traslado al albergue habilitado si no existían condiciones adecuadas de aislamiento en el alojamiento de las explotaciones agrarias y se realizaba el seguimiento de posibles condicionantes favorecedores de propagación del virus hasta su completa resolución.

5. Conclusiones:

Se controló la aparición de peligros alimentarios durante el periodo de pandemia por COVID-19 mediante el mantenimiento de las medidas de higiene y medidas preventivas en establecimientos alimentarios, adquiriendo especial relevancia en la distribución de productos, sobre todo evitando los riesgos derivados de la aparición de nuevos distribuidores o canales de distribución.

Se controló la aparición de peligros ambientales durante el periodo de pandemia por COVID-19 mediante la revisión exhaustiva del agua de consumo humano. Así mismo, se llevó a cabo la verificación de la correcta puesta a punto de las instalaciones hoteleras, para evitar un brote de legionelosis derivado de la falta de mantenimiento en estas instalaciones durante su cierre.

Se verificó la correcta actuación de los servicios biocidas y el uso adecuado de productos biocidas por empresas autorizadas. Se coordinó y

asesoró en la metodología, productos y técnicas de aplicación de las sustancias químicas usadas en las desinfecciones realizadas. Nos aseguramos que tanto los productos empleados en las desinfecciones de superficies y equipos como los geles a disposición de los usuarios en los establecimientos tuvieran acción virucida.

Los farmacéuticos de salud pública trabajamos de forma coordinada con otros profesionales sanitarios, formando parte de grupos de trabajo constituidos para la gestión de la pandemia en las residencias de ancianos y en explotaciones agropecuarias con epidemiólogos, enfermeros gestores de caso, trabajadores sociales o la inspección médica.

Se contribuyó a la contención de la propagación de la COVID-19 instando a la dotación de cartelería sobre las medidas de prevención, al uso obligatorio de mascarilla, a la correcta higiene de manos, al control de las distancias de seguridad y aforos en los establecimientos.

Además, se atendieron las denuncias de los ciudadanos o solicitudes efectuadas por ayuntamientos, organismos públicos o entidades privadas, asesorando sobre la efectividad de las medidas preventivas y tratamientos efectuados frente al virus en vías públicas, centros deportivos, fachadas de edificios, residencias, colegios, etc.

Referencias bibliográficas

1. Ministerio de la Presidencia, Relaciones con las Cortes y Memoria Democrática 2020 BOE núm. 67, (marzo 14, 2020) "Real Decreto 463/2020, de 14 de marzo, por el que se declara el estado de alarma para la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19." BOE-A-2020-3692
2. Dirección General de Salud Pública y Ordenación Farmacéutica. 2020. "Instrucción 135/2020. Control oficial de empresas alimentarias y alimentos, distintas de control permanente, durante el periodo de vigencia del Real Decreto 463/2020, por el que se declara el estado de alarma para la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada por COVID-19." [https://juntadeandalucia.es/export/drupaljda/06.05.2020%20instruccion%20135_2020%20control%20industrias%20y%20minoristas%20covid_19%20rev1_2\(F\).pdf](https://juntadeandalucia.es/export/drupaljda/06.05.2020%20instruccion%20135_2020%20control%20industrias%20y%20minoristas%20covid_19%20rev1_2(F).pdf)
3. Dirección General de Salud Pública y Ordenación Farmacéutica. 2020. "Instrucción 136/2020. Controles oficiales en el ámbito de sanidad ambiental durante el periodo de vigencia del real decreto 463/2020, por el que se declara el estado de alarma para la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada por COVID-19."
4. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Control oficial COVID-19 2020. "Recomendaciones de la AESAN para el control oficial de empresas alimentarias y alimentos durante el periodo de vigencia del real decreto 463/2020, por el que se declara el estado de alarma para la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19." <https://www.icovv.com/wp-content/uploads/2021/01/RECOMENDACIONES-mo-CONTROL-OFICIAL-AESAN.pdf>

5. Consejería de salud y familias, Junta de Andalucía 2020. "Estrategia de actuación en residencias de mayores y centros sociosanitarios de la Consejería de salud y familias." <https://juntadeandalucia.es/export/drupaljda/SyF-DocumentoPlanActuacionResidencias.pdf>
6. Consejería de Salud y Familias. BOJA Extraordinario núm. 52 2020 (septiembre 1, 2020). "Orden de 1 de septiembre de 2020, por la que se adoptan medidas preventivas de salud pública en la Comunidad Autónoma de Andalucía para hacer frente a la crisis sanitaria ocasionada por el coronavirus (COVID-19) en las explotaciones agrarias, forestales y agroforestales con contratación de personas trabajadoras temporales." <https://juntadeandalucia.es/boja/2020/552/1>
7. Consejería de salud y familias, Junta de Andalucía 2020. "Recomendaciones para industrias alimentarias durante el periodo de vigencia del Real Decreto 463/2020, por el que se declara el estado de alarma para la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada por COVID-19." https://juntadeandalucia.es/export/drupaljda/RECOMENDACIONES_IND_ALIMENTARIAS_COVID19REV0.pdf
8. Ministerio de Industria, comercio y Turismo 2020. 'Guía de buenas prácticas para los establecimientos del sector comercial.' <https://www.mincotur.gob.es/es-es/gabineteprensa/notasprensa/2020/documents/buenas%20pr%C3%A1cticas%20establecimientos%20sector%20comercial.pdf>
9. Consejería de salud y familias, Junta de Andalucía 2020. "Recomendaciones para la protección de la salud en establecimientos de restauración colectiva." <https://juntadeandalucia.es/export/drupaljda/Recomendaciones%20resturacion%20colectiva.%20CA%20Andalucia%2004.05.2020.pdf>
10. Consejería de salud y familias, Junta de Andalucía 2020. "Guía para Prevención, Control y Actuación frente a casos de COVID-19 en hoteles y alojamientos turísticos." https://juntadeandalucia.es/export/drupaljda/guia_hoteles_y_alojamientos_turisticos_covid19_200810.pdf
11. Dirección General de Salud Pública y Ordenación Farmacéutica 2020. "Nota informativa sobre desinfectantes virucidas, ozono y túneles desinfectantes de personas" https://juntadeandalucia.es/export/drupaljda/Formato%20nota%20informativa_Prueba.pdf

Este trabajo debe ser citado como:

Nieto M, Fonseca A, Aguado MD. El papel del agente de salud pública durante la pandemia por SARS COV-2. Rev Esp Cien Farm. 2022;3(1):107-114.

