

## Índice

	Pág.
Política editorial .....	V
Tipos de artículos .....	V
Información para los autores / (Normas de publicación) .....	VII
Consejo Editorial, Comité Editorial y Comité Científico .....	IX

### Artículos

<b>Análisis de la experiencia farmacoterapéutica de los pacientes participantes en el servicio de Asistencia a Nuevos Medicamentos (ANM)</b> Analysis of Medication experience of patients in a New Medicine Service (NMS) Ruiz S, Ortega D, Álvarez de Sotomayor M .....	1-12
<b>Las hermanas Figueroa Marty, primeras mujeres cubano-españolas licenciadas en Farmacia</b> The Figueroa Marty sisters, the first Cuban-Spanish women to graduate in Pharmacy Núñez-Valdés J, Ruiz-Altaba R, Moreno-Toral E, Ramos-Carrillo A .....	13-22
<b>Insomnio en la niñez: tipos de insomnio y como abordar su tratamiento</b> Childhood insomnia: types of insomnia and how to approach its treatment Ortiz AR .....	23-28
<b>El origen histórico de la Inmaculada Concepción como patrona de los farmacéuticos españoles</b> The historical origin of the Immaculate Conception as patron saint of spanish pharmacists Moreno-Toral E, Ramos-Carrillo A .....	29-43
<b>Análogos de la GLP-1, liraglutida en la pérdida de peso</b> GLP-1 analogues. Liraglutide on weight lose Ortiz AR .....	44-51
<b>La microbiota intestinal como marcador clínico de enfermedades: aplicación en diagnóstico, prevención y tratamientos</b> Gut microbiota as a clinical marker of diseases: application in diagnosis, prevention and treatments Martínez – Cabrera I, García A .....	52-70
<b>Alteraciones de la visión producidas por topiramato</b> Vision alterations produced by topiramate Recuero MC .....	71-80

**Desentrañando el “Speculum”. Códice médico erótico del medievo**

Unraveling the “Speculum”. Medieval erotic medical codex

Ruiz-Altaba R, Gutiérrez MD, Núñez-Valdés J, Ramos-Carrillo A ..... 81-91

**Probióticos de nueva generación (NGP)**

New generation probiotics

López-Moreno A, Acuña I, Monteoliva-Sánchez M, Aguilera M\*, Ramos-Cormenzana A ..... 92-110

**La Botánica en el perfume y las fragancias. Historia y actualidad**

Botany within perfume and fragrances. History and current events

Martínez-Mena M, Moreno-Toral E, Bravo-Díaz L, González-Minero FJ ..... 111-122

**Desarrollo de un Servicio Farmacéutico para la revisión de botiquines domiciliarios**

Development of a Pharmaceutical Service for review of home aid kits

Gaitan A, Palma SD, García-Agudo O ..... 123-135

**Prevención y detección precoz del cáncer cutáneo. Avance para una farmacia asistencial.**

**Comunicación interprofesional: teledermatología.**

Prevention and early detection of skin cancer. Advances for a care pharmacy. Interprofessional communication: teledermatology.

Rodríguez-Dalí I ..... 136-143

**Reseñas**

**Reseña del libro *Botica, Despensa y Arte en los antiguos hospitales sevillanos***

Review of the book *Old Apothecary, Pantry and Art in the old hospitals of Seville*

Romero-Pérez M ..... 144-145

**Reseña de la *Guía práctica de iniciación a la investigación en Ciencias de la salud***

Review of the *Practical Guide to Initiating Research in the Health Sciences*

De Rojas Álvarez MA ..... 146-147

# 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. Ade-

más, 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. 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.

**Reseñas de libros.** Son textos objetivos de personas que han leído y analizado el libro y exponen de manera crítica un resumen de la obra así como los principales aspectos, tanto positivos y negativos. También debe incluir los datos técnicos y la valoración crítica. Máximo de 900 palabras.

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

## INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES / NORMAS DE PUBLICACIÓN

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

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

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

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

### Título

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

### Autores

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

### Resumen y palabras clave

#### • Resumen

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

#### • Palabras clave

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

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

## Texto y cuerpo del manuscrito con sus diferentes apartados

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

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

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

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

Asimismo, los manuscritos que contienen datos generados a partir de estudios en animales y/o

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

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

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

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

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

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

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

sión, mantendrá el mismo número en todas las referencias.

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

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

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

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

**Figuras.** Tanto gráficos como fotografías, dibujos o esquemas se consideran figuras. Estas no deben repetir datos ya presentados en el texto o en las tablas. Las leyendas de las figuras se incluirán al pie. Las figuras se identificarán con números arábigos que coincidan con su orden de aparición en el texto. Los autores deben asegurarse de citar las figuras dentro del texto. Las leyendas y los pies de las figuras deberán contener información suficiente para poder interpretar los datos presentados sin necesidad de recurrir al texto. Para las notas explicativas a pie de figura se utilizarán llamadas con letras minúsculas en superíndice y en orden alfabético (a, b...). Deben presentarse cada una en una página por separado.

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

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

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

**Contribuciones de los autores.**

**Financiación.**

**Conflicto de interés.**

## CONSEJO EDITORIAL

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

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

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

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

Estará formado por 4 Editores Jefe y un número de Editores que oscilará entre un mínimo de 20 y un máximo de 40 personas.

## COMITÉ EDITORIAL

Presidente: Jaime Román Alvarado  
Vicepresidenta: Macarena Pérez Ruiz  
Secretaria: Rosalía García Arista  
Vicesecretaria: Nuria Muñoz Muñoz  
Tesorera: Cristina Montes Berriatúa  
Vocal: María Álvarez de Sotomayor Paz  
Vocal: Manuel Sánchez Polo  
Vocal: Pablo Morell Gutiérrez  
Vocal: Ana Isabel Nieto Masa  
Vocal: María Ángeles de Rojas Álvarez

## COMITÉ CIENTÍFICO

### Editores Jefe

Esteban Moreno Toral  
Antonio María Rabasco Álvarez  
Antonio Ramos Carrillo  
Lourdes Moreno Amador

### Editores

María Isabel Baena Parejo  
Antonio Blanes Jiménez  
Ana María Cameán Fernández  
Antonio Campos Garrido  
Enrique Contreras Macías  
Fernando Caro Cano  
Jesús Cruz Vázquez  
Santiago Cuéllar Rodríguez  
Antonio de Miguel Albarreal  
María de la Matta Martín  
María Teresa Díaz Carmona  
Enrique Jacobo Díaz Montaña  
María Domínguez Barragán  
María Ferraro Mena  
Augusto González Borrego  
Antonio Isacio González Bueno

María Luisa González Rodríguez  
Francisco González Sanabria  
Belén Gómez Verastegui  
Ana Herranz Alonso  
María Dolores Herrera González  
Gema Herrerías Esteban  
Julián Laínez Troya  
Celina Lamas  
Manuel Machuca González  
José Manuel Manzanares Olivares  
Santiago Montesinos Fabrique  
María Nieto Jiménez  
Juan Núñez Valdés  
Domingo Ortega López  
Santiago D. Palma  
Manuel Posada de la Paz  
Claudio J. Salomón  
Gonzalo Sánchez León  
Matilde Sánchez Reyes  
Joaquín Sayago Massoni  
Halil Tekiner  
Antonia J. Velasco Godoy  
Antonio Ventosa Ucero  
Francisco Zaragoza García

---

**Edita:** Real e Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Sevilla  
**Maquetación y producción:** Comunica Imagen

---

**Edición:** Electrónica  
**Depósito Legal:** SE-1252-2020  
**ISSN:** 2660-6356

*Artículo original*

## **Análisis de la experiencia farmacoterapéutica de los pacientes participantes en el servicio de Asistencia a Nuevos Medicamentos (ANM)**

### **Analysis of Medication experience of patients in a New Medicine Service (NMS)**

**Ruiz S<sup>1,2</sup>, Ortega D<sup>2</sup>, Álvarez de Sotomayor M<sup>\*1</sup>**

<sup>1</sup>Departamento de Farmacología. Universidad de Sevilla. España.

<sup>2</sup>Farmacia Las Huertas, Écija, Sevilla.

\* Correspondencia: aldesoto@us.es

*Recibido: 14.10.2023; aceptado: 04.12.2023*

**Resumen:** La experiencia farmacoterapéutica (EFT) de pacientes la forman actitudes, creencias y preferencias sobre medicación. ANM es un servicio post-dispensación de acompañamiento en las primeras semanas de nuevos tratamientos anticoagulantes, antiagregantes, antihipertensivos, antidiabéticos y/o medicamentos inhalados. El objetivo de este trabajo fue identificar y clasificar la EFT de los pacientes en el servicio ANM. Se trata de un estudio descriptivo observacional, llevado a cabo en Farmacia Las Huertas entre febrero y junio 2022. Se incluyeron todos los pacientes que aceptaron el ANM y firmaron consentimiento informado. Se realizaron dos entrevistas estructuradas con preguntas abiertas a los 7-10 y 14-21 días. Se registraron en Axon Farma datos demográficos, de adherencia y medicación. Se transcribieron las entrevistas e identificaron las etapas de EFT. Se caracterizaron las etapas: 1) Encuentro significativo: incluye sentir envejecer, cuestionar el juicio del médico o sentir pérdida de control. No aparece estigmatización. 2) Efectos de la medicación sobre el cuerpo: sintieron efectos positivos y negativos. Destaca el miedo a la inyección (dulaglutida) y los efectos digestivos de metformina. 3) Naturaleza inevitable: el paciente acepta la cronicidad y 4) Autocontrol: no se manifestó en todos los pacientes. Otras EFT: desconocimiento de medicamentos y patologías, miedo a insulinización y efecto psicológico, además de desconfianza inicial en ANM. El conocimiento de la EFT ayuda al farmacéutico que realiza el ANM a acompañar al paciente para optimizar los resultados de los medicamentos sobre su salud.

**Abstract:** Patient's medication experience (ME) consist of attitudes, believes and preferences. NMS is a post-dispensing health coaching service during the first weeks of a new treatment with anticoagulant, antiplatelet, antihypertensive, antidiabetic or inhaler medicines. The objective of this work was to identify and classify the ME of the patients involved in the NMS service. It is a observational descriptive study carried out in Las Huertas Community Pharmacy from February to June 2022. All patients accepting NMS and signing informed consent were included in the study. Two structured interviews with open questions were done after 7-10 and 14-21 days after first prescription, respectively. Demographic, adherence and medication data were registered in Axon Farma. Interview were transcribed and the phases of ME were identified: 1) Meaningful encounter, including feelings of getting older, questioning medical judgement or feeling to lose control. Stigmatisation was not found. 2) Bodily positive and negative effects of the medication. Highlights the fear of shots (dulaglutide) and digestive and abdominal effects of metformin. 3) Unremitting nature: the patients accept chronicity. 4) Exerting control, which was not found in all patients. Other ME were: ignorance about medication and pathologies, insulinization fear, and psychological effects as well as initial mistrust towards NMS. The understanding of ME helps the pharmacist undertaking NMS, to coach the patient in order to optimize the results of medicines on patient's health.

**Palabras clave:** Experiencia farmacoterapéutica, Atención Farmacéutica, Servicios farmacéuticos asistenciales.

**Keywords:** Medication experience, Pharmaceutical Care, Community Pharmacy Service.

## 1. Introducción

La experiencia farmacoterapéutica se podría definir como la experiencia subjetiva que tiene una persona al utilizar medicamentos de manera crónica en su vida diaria. Esta experiencia individual condiciona los comportamientos de los pacientes respecto a sus medicamentos y al uso que hacen de ellos [1]. Además, la experiencia individual es un factor determinante de la adherencia al tratamiento, siendo necesario incorporar la perspectiva de cada persona en su propio cuidado [2, 3]. La experiencia farmacoterapéutica es única, personal y distinta para cada paciente. Dependerá del contexto social, político y cultural en el que el individuo se desenvuelve, pero también de su personalidad, de sus conocimientos y de sus habilidades [4]. La experiencia farmacoterapéutica de los pacientes incluye lo que ellos consideran que es efectivo, lo que ha fracasado para ellos en el pasado, el porqué y el cómo toman, o no toman, los medicamentos en el presente, los sentimientos del paciente con respecto a su tratamiento y el conocimiento de sus patologías [5].

La comprensión de la experiencia farmacoterapéutica por parte de los farmacéuticos puede contribuir a optimizar los resultados de los tratamientos ya que facilitará que el profesional pueda ayudar al paciente a tomar decisiones sobre su salud. Para ello, es esencial comunicarse con los pacientes sobre sus experiencias, necesidades y preocupaciones con respecto a su salud y medicación. Dicha comunicación es una parte importante de la atención farmacéutica: actividad que insta a los farmacéuticos a asumir la responsabilidad de los resultados clínicos de la farmacoterapia al prevenir, identificar y resolver problemas relacionados con los medicamentos [6]. El conocimiento de la experiencia farmacoterapéutica del paciente solamente es posible en un modelo de salud centrada en el paciente.

La atención o salud centrada en el paciente enfatiza elementos como: la comprensión de la persona en forma integral y en su contexto; la exploración en conjunto de la enfermedad y de la experiencia de la enfermedad o dolencia; la búsqueda del diálogo y entendimiento entre el profesional sanitario y el paciente; compartir el

control y la responsabilidad del proceso de atención y la construcción de un vínculo y el desarrollo de una relación sanitario-paciente [7]. Se trata de un modelo en el que el profesional sanitario y el paciente comparten una serie de conocimientos que son imprescindibles para conseguir unos objetivos terapéuticos. Cada uno aporta unos conocimientos: el paciente reconoce su relación con la medicación, su experiencia y vivencia. El profesional sanitario tiene toda la información técnica con respecto a los medicamentos tomados por el paciente. Como resultado, en este proceso, se refuerza la denominada alianza terapéutica, que es el vínculo emocional desarrollado entre un profesional y el paciente y que permite a este último progresar terapéuticamente. Esta alianza no consiste en indicaciones del sanitario al paciente, sino en un acuerdo logrado teniendo en cuenta la experiencia y opinión del paciente [6, 8].

Asistencia a Nuevos Medicamentos (ANM) es un servicio de acompañamiento al paciente a quien prescriben un nuevo medicamento para uso crónico y que se ofrece desde la Farmacia Comunitaria Andaluza. ANM consta de una estructura definida y de una formación específica y necesaria acreditada por el Consejo Andaluz de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Se trata de un procedimiento asistencial post dispensación para la asistencia integral al paciente en el uso de un nuevo medicamento para mejorar la adherencia y optimizar la farmacoterapia. Se trata de una adaptación, del "New Medicine Service" (NMS) que ha demostrado mejorar la adherencia a las 10 semanas [9] y cuya evaluación económica a largo plazo, sugiere que podría mejorar los resultados sobre el paciente y reducir costes sanitarios frente a la práctica habitual [10].

Este servicio pretende acompañar y empoderar al paciente crónico desde que se le prescribe un nuevo fármaco y, en las primeras semanas, para mejorar su experiencia con el medicamento y promover la adherencia al mismo. La decisión de no ser adherente suele aparecer los primeros días tras la prescripción, y es más probable si el paciente no conoce los tratamientos. El servicio ANM tiene como objetivo proporcionar al paciente herramientas para que adquiera conoci-

mientos sobre su nuevo medicamento, descarte mitos, elimine miedos y forme parte activa de su proceso de salud. Con estos objetivos, el servicio se estructura en dos entrevistas: una a la semana de comenzar (entrevista de intervención) y otra entre los 14-21 días (entrevista de seguimiento). Como resultado, se pretende mejorar la adherencia y fomentar un uso responsable del medicamento, propiciando una mejor relación del paciente con su medicación.

En este contexto, resulta de interés el análisis y la profundización en la experiencia farmacoterapéutica del paciente, como herramienta que permita al farmacéutico fortalecer la alianza terapéutica con el paciente.

## 2. Objetivos

El objetivo de este trabajo es examinar las transcripciones de las entrevistas a los pacientes participantes en el servicio ANM para identificar y clasificar su experiencia farmacoterapéutica.

## 3. Material y métodos

Características del estudio.

Se trata de un estudio descriptivo observacional. El trabajo se llevó a cabo de la Farmacia "Las Huertas, situada en Écija (Sevilla) entre las fechas "08/02/2022" y "12/06/2022". El trabajo de campo fue parte del Trabajo fin de estudios de la primera autora y se llevó a cabo durante el periodo de realización de sus Prácticas Tuteladas.

Criterios de inclusión.

Se ofreció el servicio a todos los pacientes a los que durante la dispensación se detectó que iniciaban tratamiento con antihipertensivos, antidiabéticos orales y/o incretín-miméticos, anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios o medicamentos para el tratamiento de la EPOC (broncodilatadores y/o antiinflamatorios). Se incluyen en el estudio los pacientes que aceptaron el servicio, firmaron el consentimiento informado y acudieron a las entrevistas.

Estructura y temporalización de las entrevistas.

El servicio ANM se basa en la relación farmacéutico-paciente mediante dos entrevistas: Entrevista de intervención tiene lugar entre 7-10 días después de retirar por primera vez la medicación, y entrevista de seguimiento que tiene lugar entre los 14-21 días.

La entrevista de intervención incluye las preguntas abiertas:

- ¿Ha tenido usted ya la oportunidad de tomar el nuevo medicamento?
- ¿Cómo le va con él?
- ¿Está teniendo algún problema con su nuevo medicamento o le preocupa tomarlo?
- ¿Cómo le está funcionando el medicamento?
- ¿Cree usted que le está produciendo algún efecto secundario o inesperado?
- Muchas personas suelen omitir alguna toma, ¿ha omitido alguna toma de su nuevo medicamento? ¿Cuándo fue la última vez que omitió una toma? ¿Cuántas tomas se ha saltado en la última semana?
- ¿Hay algo más que le gustaría saber de su nuevo medicamento o algo que no le haya quedado claro? ¿Qué más le gustaría saber o reparar?

En la entrevista de seguimiento, las preguntas fueron:

- ¿Cómo le va con su nuevo medicamento desde que hablamos por última vez?
- ¿Todavía lo está tomando?
- La última vez que hablamos mencionó que estaba teniendo algunos problemas con un nuevo medicamento. Vamos a ir viéndolos uno por uno para ver cómo va.
- El primer problema que se ha mencionado (consulte problema específico) ¿es correcto?
- ¿Usted intentó (el consejo/solución recomendada en el contacto previo) para solucionarlo?
- ¿Ha intentado alguna otra cosa?, ¿Sirvió? ¿Cómo te sirvió?
- ¿Sigue teniendo problemas o alguna preocupación relacionada con el medicamento?

- ¿Ha habido otros problemas/preocupación con sus nuevos medicamentos desde que hablamos por última vez?
- A menudo la gente olvida tomar dosis de un medicamento por diversas razones. ¿Ha olvidado alguna dosis del nuevo medicamento, o ha cambiado el momento de la toma? ¿Cuándo fue la última vez que olvidó una dosis?

Las entrevistas tuvieron lugar en la Zona de Atención Personalizada (ZAP) de la Farmacia según define el Decreto 155/2016 de 27 de septiembre [11].

Registro de los datos y variables registradas.

Para el registro de los datos de los pacientes participantes en el servicio ANM, se emplea la Plataforma AXON FARMA. Se trata de un sistema informático accesible desde todas las farmacias de Andalucía, gestionado por el Consejo Andaluz del Colegio Oficiales de Farmacéuticos (CACOF).

Los datos recogidos para realizar el alta de un paciente fueron: nombre, primer y segundo apellido, sexo, fecha de nacimiento, tipo de documento, número de documento. Los datos recogidos para comenzar el servicio ANM fueron: fecha, patología y medicamento prescrito.

Análisis de las experiencias farmacoterapéuticas de los pacientes.

Las entrevistas realizadas a los pacientes fueron transcritas para realizar un análisis posterior de la experiencia farmacoterapéutica de los pacientes. El análisis se basó en los estudios cualitativos de Ramalho de Oliveira y Shoemaker [2], en el que se detectó un patrón común de los comportamientos de los pacientes en cuanto a su medicación. Este patrón comprende cuatro etapas o sentimientos principales del paciente:

- Reacción ante el encuentro con la medicación crónica
- Toma de conciencia acerca de los efectos negativos y positivos del paciente respecto a su medicación.
- Reconocimiento o aceptación de la nueva

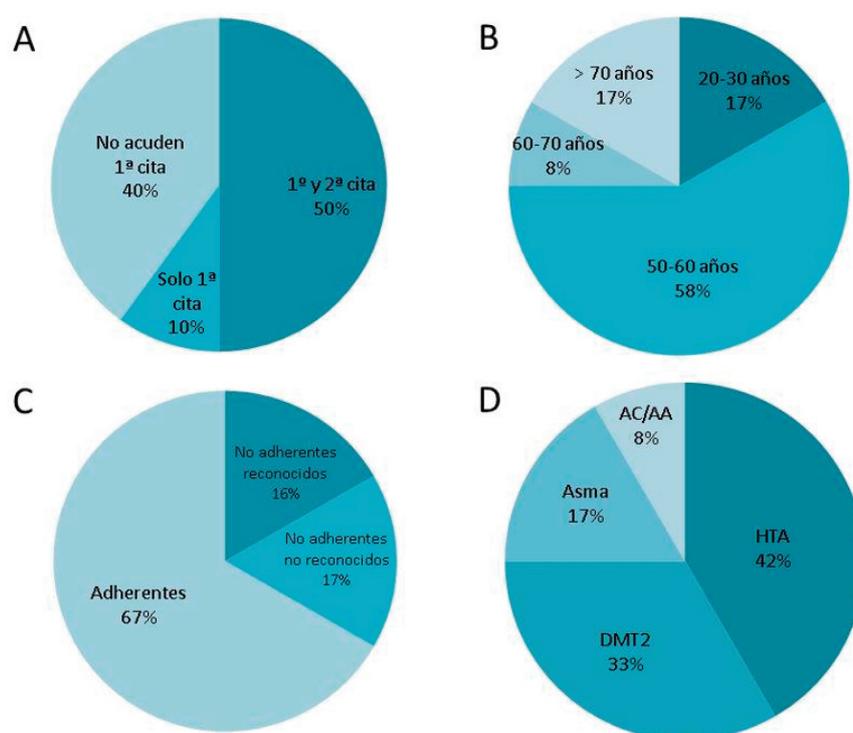
relación paciente-enfermedad-medicación.

- Posibilidad de autocontrolar la enfermedad modificando las pautas de la medicación en base a la experiencia obtenida.

Asimismo, estos y otros autores [4] destacan otras experiencias significativas de los pacientes: miedo a tomar los medicamentos, efecto psicológico (o cómo los pacientes describen la influencia que su estado de ánimo tiene sobre la enfermedad), "salvación" por los medicamentos y control de la enfermedad con el tiempo. Estas experiencias se identificaron gracias a la lectura del discurso de los pacientes.

#### 4. Resultados

Este servicio ha sido ofrecido a 20 personas, de las cuales 12 han acudido a la primera cita de intervención (60 %). 7 de estos pacientes fueron hombres y 5 mujeres. De los 12 que acudieron a la primera entrevista, 10 continuaron con la cita de seguimiento (83 %), mientras que el 17 % restante no acudió a la segunda entrevista.



**Figura 1.** Porcentajes de participación en el estudio (A), distribución por edad de los pacientes (B), porcentajes de adherencia identificados en la primera visita (C) y distribución de las patologías crónicas en los pacientes participantes en este estudio (D).

Este estudio se han incluido los resultados de las entrevistas realizadas a 12 pacientes, de los cuales, 5 eran mujeres y 7 hombres. El 75 % de los entrevistados eran menores de 60, siendo un 58 % de edad comprendida entre 50-60 (Figura 1A). Con respecto a la adherencia evaluada en la entrevista de intervención, un 33 % de los pacientes (4 pacientes) fueron no adherentes. Dos pacientes (16,5 %) no reconocen su falta de adherencia,

bien sea porque olvida tomas, o por problemas en la cronoterapia. El otro 16,5 % restante sí reconoce su falta de adherencia, por falta de confianza en el medicamento o por olvido de tomas (Figura 1B). En la entrevista de seguimiento, el 50 % de los pacientes corrigen su falta de adherencia. Del otro 50 % restante no tenemos datos, debido a que no acudieron a esta cita. Los pacientes que no reconocen su falta de adherencia

coinciden con los pacientes que no acuden a la entrevista de seguimiento.

Con respecto a la adherencia evaluada en la entrevista de intervención, un 33 % de los pacientes (4 pacientes) fueron no adherentes. Dos pacientes (16,5 %) no reconocen su falta de adherencia, bien sea porque olvida tomas, o por problemas en la cronoterapia. El otro 16,5 % restante sí reconoció su falta de adherencia, por falta de confianza en el medicamento o por olvido de tomas (Figura 1C). Tras la entrevista de seguimiento, el 50 % de los pacientes no adherentes corrigieron su falta de adherencia. Del otro 50 % restante no tenemos datos, debido a que no acudieron a esta cita, por lo que tampoco fueron adherentes al servicio ANM.

Los pacientes entrevistados fueron 5 hipertensos, 4 diabéticos, 1 en tratamiento con anticoagulantes y 2 asmáticos (Figura 1D). Los medicamentos prescritos por primera vez a estos pacientes fueron: Ramipril EFG 2,5 mg comprimidos; Ramipril EFG 10 mg comprimidos; Enalapril EFG 5 mg comprimidos; Enalapril EFG 10 mg comprimidos; Metformina EFG 850 mg comprimidos; Jardiance® (empaglifozina) 10 mg comprimidos; Trulicity® (dulaglutida) 1,5 mg solución inyectable en pluma precargada; Ventolin® (salbutamol) 100 microgramos/inhalación suspensión para inhalación en envase a presión y Clopidogrel EFG 75 mg comprimidos.

En relación con las reacciones adversas manifestadas por los pacientes, se registraron manifestaciones gastrointestinales en todos los pacientes tratados con metformina o empaglifozina. Las manifestaciones referidas por los pacientes fueron náuseas, dolor abdominal, diarrea y falta de apetito. Ninguno de los pacientes tratados con antihipertensivos, antiagregantes o broncodilatadores refirieron manifestaciones adversas en el tiempo de duración de este estudio.

El análisis de las entrevistas a los pacientes permitió reconocer en las mismas las etapas de la experiencia farmacoterapéutica propuesta por Ramalho de Oliveira y colaboradores [2]. Tras realizar las entrevistas, se han analizado las etapas por las que pasa la experiencia farmacoterapéu-

tica de los pacientes de ANM, según la propuesta de (encuentro significativo, valoración de los efectos de la medicación, naturaleza inevitable y autocontrol de la enfermedad por la medicación). Se ha confirmado que en los pacientes de ANM entrevistados, se dan la mayoría de ellas.

Etapas de encuentro significativo.

Recoge la experiencia del paciente al enfrentarse con el diagnóstico de la enfermedad crónica y con su tratamiento farmacoterapéutico. En esta fase se identificó en los pacientes la sensación de estar envejeciendo, el reconocimiento de que tienen que tomar la medicación para el resto de su vida, y en ocasiones, sin identificar una mejoría de la sintomatología. Además, es la fase en la que se detectaron pacientes que cuestionaron el criterio del médico y/o el tratamiento que éste les había prescrito. Muchos pacientes dudaron de la necesidad del tratamiento, ya que, por ejemplo, en el caso de la hipertensión, refirieron que se encontraban bien y no necesitaban medicación.

Por el contrario, no se identificó la sensación de estigmatización, es decir, el sentimiento de sentirse señalado socialmente por la toma de medicación crónica. Por último, fue identificada la experiencia farmacoterapéutica que se refiere a la sensación de pérdida de control. En pacientes diabéticos fue donde se identificó de manera más frecuente, ya que algunos presentaban una sintomatología muy clara y persistente. También en hipertensos que no pudieron controlar la tensión ni con la medicación ni cambiando su estilo de vida. En la tabla 1 se recogen los discursos empleados por los pacientes y que permitieron identificar en ellos esta etapa de la experiencia farmacoterapéutica, y, por tanto, los sentimientos que experimentaron.

**Tabla 1.** Discursos que identifican las experiencias del encuentro significativo.

<b>Sensación de estar envejeciendo</b>
<p><i>"Tomo más pastillas que mis padres".</i></p> <p><i>"No entiendo como tengo que tomar esto de forma crónica con 50 años".</i></p> <p><i>"Soy demasiado joven para tener que tomar una pastilla de por vida".</i></p> <p><i>"Si ahora tomo esto, no me quiero imaginar dentro de 20 años".</i></p>
<b>Cuestionar el criterio del médico</b>
<p><i>"No entiendo para qué tanta pastilla".</i></p> <p><i>"Me encuentro bien, no sé si seguir tomándomela".</i></p> <p><i>"No necesito esta pastilla nueva si con la anterior me iba bien".</i></p> <p><i>"Este tratamiento no me sienta bien".</i></p> <p><i>"Esta pastilla no me hace nada".</i></p> <p><i>"No estoy tan mal como para tener que inyectarme insulina".</i></p>
<b>Sensación de estigmatización</b>
<p>- ¿Tienes familiares, amigos que te apoyen con tu enfermedad y tratamiento, y con los que puedas hablar? - Sí.</p> <p>- ¿Notas que esta enfermedad marque tu vida? - No.</p>
<b>Sensación de pérdida de control</b>
<p><i>"Tengo mucha sed y hambre durante todo el día".</i></p> <p><i>"Se me sube la tensión por la noche y me duele mucho la cabeza".</i></p> <p><i>"No logro controlar el azúcar".</i></p> <p><i>"He ido a urgencias por una subida del azúcar".</i></p> <p><i>"No era consciente de la gravedad de esta enfermedad hasta que me la diagnosticaron".</i></p> <p><i>"He cambiado mi estilo de vida para controlar más la enfermedad".</i></p>

Etapa de reconocimiento de los efectos de la medicación sobre el propio cuerpo.

En esta etapa de la experiencia el paciente reconoce muchos de los efectos, tanto positivos como negativos (efectos adversos) de la medicación sobre su cuerpo. En este trabajo se ha identificado el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, que los pacientes reconocen efectos negativos de la medicación, que, si bien han ido disminu-

yendo, han sido claves en la adherencia del paciente, ya que dos de los pacientes habían decidido no tomar la medicación por estos efectos negativos. Asimismo, otro paciente ha referido el miedo al medicamento en sí por tratarse de un medicamento inyectado. En la mayoría de los pacientes, lo que han expresado es el reconocimiento de los efectos positivos al controlarse la patología. Los discursos que identifican esta etapa se recogen la tabla 2.

**Tabla 2.** Discursos que permiten identificar el reconocimiento de los efectos de los medicamentos.

Positivos
<p><i>"Ya no me duele tanto la cabeza".</i></p> <p><i>"El azúcar no me sube".</i></p> <p><i>"Ya no tengo sed y hambre a todas horas".</i></p> <p><i>"Me va de maravilla con esta medicación".</i></p> <p><i>"Estoy más tranquilo con este tratamiento".</i></p> <p><i>"Me tomo la tensión a diario y no la tengo alta".</i></p>
Negativos
<p><i>"La metformina me hace ir mucho al baño".</i></p> <p><i>"Tengo muchos problemas gastrointestinales".</i></p> <p><i>"Me da miedo tener que pincharme".</i></p>

Etapa "Naturaleza inevitable, no hay vuelta atrás".

En esta tercera etapa, el paciente se da cuenta de que tiene una enfermedad crónica y tiene que vivir con ella el resto de su vida. Es decir, que haga lo que haga, la enfermedad y su tratamiento lo van a acompañar el resto de su

vida. Esto aparece con mayor frecuencia en la primera entrevista, en la que durante la entrevista se aporta información al paciente sobre la enfermedad, mejorando su conocimiento de la misma. Las expresiones de los pacientes que muestran su paso por esta etapa de la experiencia farmacoterapéutica se recogen en la tabla 3.

**Tabla 3.** Discursos que permiten identificar la etapa "Naturaleza inevitable, no hay vuelta atrás".

Naturaleza inevitable, no hay vuelta atrás
<p><i>"¿Esto es para toda la vida?".</i></p> <p><i>"¿Siempre tengo que tomar la medicación?".</i></p> <p><i>"¿No puedo hacer nada para curarme?".</i></p> <p><i>"Me tomaré la medicación todos los días".</i></p> <p><i>"Tendré que acostumbrarme a tomarme la pastilla todos los días."</i></p> <p><i>"Tengo que asumir que esto es para siempre."</i></p> <p><i>"Voy a intentar cambiar mi estilo de vida para que me quiten el tratamiento".</i></p>

Etapa de reconocimiento del autocontrol.

La cuarta y última etapa observada en la experiencia farmacoterapéutica de los enfermos crónicos es la de autocontrol. El paciente, al tener ya experiencia con el medicamento, comienza a ejercer un control del medicamento

y de las pautas de administración. Esto se observa sobre todo en la entrevista de seguimiento de ANM, ya que han pasado unos 14 días desde que el paciente comenzó a tomar la medicación. Los pacientes reflejaron esta experiencia a través de las expresiones recogidas en la tabla 4.

**Tabla 4.** Discursos que permiten identificar la etapa “Autocontrol”.

Autocontrol
<i>“Me tomo cada mañana a la misma hora la pastilla para la tensión. Jamás se me olvida”.</i>
<i>“Si me tomo la metformina antes de almorzar no tengo tantos problemas gastrointestinales”.</i>
<i>“En cuanto me encuentro mal me mido el azúcar para ver si me ha subido”.</i>
<i>“La semana pasada se me olvidó varias veces la medicación, pero ya me he acostumbrado a tomármela cada día”.</i>

Otras experiencias farmacoterapéuticas características de enfermos crónicos.

Además de las etapas recogidas por el modelo de Ramalho de Oliveira y colaboradores (cita), las entrevistas permitieron identificar otras experiencias características de los enfermos crónicos. Los discursos que permitieron identificar estas experiencias se recogen en la tabla 5.

La primera de ellas fue el desconocimiento de la patología, del riesgo y de sus consecuencias. En todos los pacientes de ANM se ha observado la gran desinformación sobre la nueva

enfermedad diagnosticada. La mayor confusión se encontró en el conocimiento sobre los tipos de diabetes. Un 92 % de los pacientes (11 de 12) desconocían su patología.

Los pacientes además de no tener conocimientos sobre su nueva enfermedad, tampoco estaban informados acerca del nuevo tratamiento. Lo más destacado fue la confusión de antidiabéticos inyectados con insulina. Los entrevistados deducen que al ser un medicamento inyectado ya es insulina. Otro sentimiento recogido fue el miedo a la insulinización. Por último, los pacientes expresaron como su estado psicológico afectaba a su enfermedad.

**Tabla 5.** Discursos que permiten identificar otras experiencias y sentimientos comunes en los pacientes entrevistados.

Desconocimiento de la enfermedad
<i>“¿Puede darme un infarto si tengo la tensión muy alta?”.</i>
<i>“He visto en internet que voy a morir de diabetes”.</i>
<i>“¿Sabe usted que hay dos tipos de diabetes? – No.”</i>
Desconocimiento del tratamiento
<i>“¿Sabe usted en qué consiste su tratamiento? – No.”</i>
<i>“¿En qué se diferencia metformina de insulina?”.</i>
<i>“¿Por qué, aunque soy diabético, no tengo que inyectarme insulina?”.</i>
Miedo a la insulinización
<i>“Yo lo único que no quiero es pincharme todos los días”.</i>
<i>“Me da miedo la insulina”.</i>
<i>“He leído en internet que la insulina daña los órganos”.</i>

Efecto psicológico
<p><i>"Me sube la tensión cuando estoy nerviosa."</i></p> <p><i>"Me ahogo más cuando me estreso en el trabajo."</i></p> <p><i>"Soy muy nerviosa y así no controlaré jamás la tensión".</i></p>
Asunción de la cronicidad
<p><i>"¿Si cambio mi estilo de vida puedo curarme?"</i></p> <p><i>"Le he contado a mis familiares de mi nueva enfermedad y todos me apoyan".</i></p> <p><i>"Mi marido padece hipertensión también y me aconseja mucho".</i></p> <p><i>"¿De verdad esto es para toda la vida?"</i></p> <p><i>"¿Si mejoro puedo dejar de tomar la medicación?"</i></p>
Desconfianza hacia el servicio ANM
<p><i>"Mi médico dice que esto es para ustedes hacer negocio".</i></p> <p><i>"¿Esto de verdad sirve para algo?"</i></p> <p><i>"Los farmacéuticos se creéis médicos".</i></p>

Asimismo, destacar el sentimiento de asunción de su enfermedad y de la necesidad de medicamentos. No todos los pacientes aceptan su condición de crónicos. 8 pacientes del total han preguntado si pueden hacer algo para no tomar la medicación o "curarse". Para la mayoría no supone una presión social, una estigmatización ni un bochorno manifestarlo a los demás.

Por último, se identificó el sentimiento de desconfianza hacia el servicio ANM. En la entrevista de intervención, 4 de 12 pacientes no confiaban en que este servicio les sirviera ni en el criterio profesional del farmacéutico. Al finalizar el servicio su actitud mejoró bastante y se retractaron.

## 5. Discusión

La experiencia farmacoterapéutica se define cómo la experiencia subjetiva de un paciente al usar medicamentos de forma crónica en su vida. Es la manera de comportarse de una persona con respecto a su medicación y patología. Depende de sus creencias, vivencias y actitudes. Es importante que el farmacéutico conozca la experiencia farmacoterapéutica para

así ayudar a mejorar al paciente su relación con el tratamiento farmacológico. Esta experiencia ha sido analizada por varios autores, como García, Ruiz Bueno, Shoemaker y Ramalho de Oliveira. Estos últimos describieron diferentes etapas que han sido observadas en sus estudios y que coincidían en sus pacientes [1-4].

En este trabajo hemos encontrado que los pacientes manifiestan sentimientos que se identifican con las siguientes fases de la experiencia farmacoterapéutica, fases descritas por autores Shoemaker y Ramalho de Oliveira [2]: 1) Reacción ante el encuentro con la medicación crónica: incluso antes de comenzar a tomarlo, y una vez prescrito, esta etapa comprende cómo se siente el paciente al conocer que debe tomar una medicación de por vida. 2) Toma de conciencia acerca de los efectos negativos y positivos del paciente respecto a su medicación. 3) Reconocimiento o aceptación de la nueva relación paciente-enfermedad-medicación. 4) Posibilidad de autocontrolar la enfermedad modificando las pautas de la medicación en base a la experiencia obtenida. Estas fases además tienen lugar en el orden descrito por los proponentes de dicha clasificación [2], comenzando por cómo se siente el

paciente al conocer que tiene una enfermedad y tratamiento crónico y finalizando en el autocontrol de la patología.

Además, hemos incluido otras fases características de enfermos crónicos como: desconocimiento de la patología y del tratamiento, la asunción de su cronicidad, la desconfianza en el servicio ANM, el miedo a medicamentos inyectados y el efecto psicológico.

Estos resultados coinciden con lo descrito por Ruiz et al, a excepción de que estos autores encontraron como experiencia farmacoterapéutica miedo a tomar corticoides, y en este estudio hemos observado que los pacientes tienen miedo a los medicamentos inyectados o insulinización. Esto es debido a que dichos autores realizaron el estudio a pacientes crónicos con asma, y en el nuestro se incluyen pacientes con otras patologías crónicas [4].

Sin embargo, no identificamos lo encontrado por Orozco-Solano y Silva-Castro con respecto a la comprensión y conocimiento de la medicación, ya que en su artículo hay un gran porcentaje de pacientes que conocen su tratamiento (82 %), a diferencia de este en el que el porcentaje es muy bajo (17 %) [5]. Una explicación para este hecho es la diferencia de cultura de origen del paciente, y además ser también otra patología crónica diferente.

Para desarrollar el servicio ANM es fundamental que el farmacéutico conozca e identifique la experiencia farmacoterapéutica en los pacientes. Este conocimiento se puede usar para entender el comportamiento del paciente crónico con su enfermedad y su medicación, ejercer el seguimiento farmacoterapéutico y dar educación y consejo al paciente. La clave es escuchar, aconsejar y acompañar al paciente en la toma de decisiones para que estas decisiones sean compartidas y correctas. Este trabajo señala las etapas comunes en la experiencia farmacoterapéutica de los pacientes en el servicio ANM y las identifica a través de discursos que bien pueden encontrarse en otros muchos pacientes que se beneficiarían de este servicio.

Sin embargo, este trabajo presenta algunas limitaciones. Una de las más importantes es que el diseño de las entrevistas y su temporalidad no resultaron para identificar todas las experiencias del paciente. La principal que no ha podido ser recogida es la expresión por parte de los pacientes de un control total de la enfermedad. Esta situación puede bien ser debida al corto periodo de tiempo transcurrido desde el diagnóstico y la entrevista de seguimiento (solamente 2 a 3 semanas). La segunda limitación la constituye el número reducido de pacientes entrevistados y que estos recibieran diferentes medicamentos y presentaran diferentes patologías. El reducido tamaño de la muestra no permite reflexionar sobre si pacientes con diferentes patologías presentan experiencias diferentes, aunque, basándonos en los resultados ya publicados [2-4], existen muchos sentimientos comunes en todos los pacientes crónicos.

Ya que la identificación y el reconocimiento de estas experiencias puede ayudar al farmacéutico a promover los hábitos saludables del paciente, sería interesante que el sistema de registro del servicio ANM permitiera recoger la experiencia farmacoterapéutica de los pacientes. Asimismo, la inclusión de una formación específica en este sentido, podría ayudar a mejorar los resultados del servicio.

## 5. Conclusiones

En conclusión, las entrevistas en el servicio ANM permiten identificar las experiencias farmacoterapéuticas de los pacientes crónicos y el conocerlas, permite al farmacéutico una mejor respuesta y una decisión sobre la farmacoterapia más compartida con el paciente. Asimismo, permite identificar pacientes que requieren un servicio de mayor duración y con objetivos concretos que podría definirse (o que podría ser otro de los servicios ya definidos) a partir de esta situación.

## Conflicto de intereses

No hay conflictos que declarar.

## Referencias bibliográficas

1. García S, Marchena A, López F. Influencia de la experiencia farmacoterapéutica de los pacientes en la adherencia al tratamiento. *Farmacéuticos Comunitarios*. 2020;12 (Supl 2. Congreso SEFAC 2020):312.
2. Shoemaker SJ, Ramalho de Oliveira D. Understanding the meaning of medications for patients: the medication experience. *Pharm World Sci*. 2008;30:86-91.
3. Shoemaker SJ, Ramalho de Oliveira D, Alves M, Ekstrand M. The medication experience: preliminary evidence of its value for patient education and counseling on chronic medication. *Patient Educ Couns*. 2011;83:443-50.
4. Ruiz C, Oliver I, Remacha A. Análisis de la experiencia farmacoterapéutica en pacientes asmáticos. *Pharma Care Esp*. 2013;15(4):121-9.
5. Orozco-Solano S, Silva-Castro MM. Experiencia Farmacoterapéutica en pacientes con enfermedad renal crónica atendidos en el Servicio de Nefrología de un hospital en Costa Rica. Estudio Piloto. *Pharm Care Esp*. 2020;22(49):246-65.
6. Wolters M, van Hulten R, Blom L, Bouvy ML. Exploring the concept of patient centred communication for the pharmacy practice. *Int J Clin Pharm*. 2017;39:1145-56. doi:10.1007/s11096-017-0508-5.
7. Epstein RM, Street RL. The Values and Value of Patient-Centered Care. *Ann Fam Med*. 2011;9(2):100-3. doi:10.1370/afm.1239
8. Hafskjold L, Sundler AJ, Holmström IK, Sundling V, van Dulmen S, Eide H. A cross-sectional study on person-centred communication in the care of older people: the COMHOME study protocol. *BMJ Open*. 2015;5(4):e007864.
9. Elliott RA, Tanajewski L, Gkountouras G, Avery AJ, Barber N, Mehta R, Boyd MJ, Latif A, Chuter A, Waring J. Cost Effectiveness of Support for People Starting a New Medication for a Long-Term Condition Through Community Pharmacies: An Economic Evaluation of the New Medicine Service (NMS) Compared with Normal Practice. *Pharmacoeconomics*. 2017;35(12):1237-55. doi: 10.1007/s40273-017-0554-9.
10. Elliott RA, Boyd MJ, Tanajewski L, Barber N, Gkountouras G, Avery AJ, Mehta R, Davies JE, Salema NE, Craig C, Latif A, Waring J, Chuter A. 'New Medicine Service': supporting adherence in people starting a new medication for a long-term condition: 26-week follow-up of a pragmatic randomised controlled trial. *BMJ Qual Saf*. 2020;29(4):286-95. doi: 10.1136/bmjqs-2018-009177.
11. Decreto 155/2016, de 27 de septiembre, por el que se regulan los requisitos técnico-sanitarios, de espacios, de señalización e identificación de las oficinas de farmacia, así como los procedimientos de autorización de las mismas para la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales. Consejería de Salud. Boletín Oficial de la Junta de Andalucía Boletín número 189 de 30/09/2016. Disponible en: <https://www.juntadeandalucia.es/boja/2016/189/3>

Este trabajo debe ser citado como:

Ruiz S, Ortega D, Álvarez de Sotomayor M. Análisis de la experiencia farmacoterapéutica de los pacientes participantes en el servicio de Asistencia a Nuevos Medicamentos (ANM). *Rev Esp Cien Farm*. 2023;4(2):1-12.

*Artículo original*

## Las hermanas Figueroa Marty, primeras mujeres cubano-españolas licenciadas en Farmacia

### The Figueroa Marty sisters, the first Cuban-Spanish women to graduate in Pharmacy

Núñez-Valdés J\*, Ruiz-Altaba R, Moreno-Toral E, Ramos-Carrillo A

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

\* Correspondencia: jnvaldes@us.es

Recibido: 14.10.2023; aceptado: 04.12.2023

**Resumen:** En este artículo se muestran las biografías de Eloísa y María Dolores Figueroa Marty, dos hermanas cubanas de quienes puede decirse que, salvando algunos matices, fueron las primeras mujeres españolas licenciadas en Farmacia, en 1886, ya que, a pesar de no haber nacido en la península, lo hicieron en Cuba, territorio que en aquel momento se encontraba bajo dominación española. El objetivo es sacar a la luz sus figuras y ponerlas como ejemplos de la presencia de la mujer en la farmacia en la actualidad. Se incluyen también algunas notas sobre la Botica Francesa de Matanzas, en Cuba.

**Abstract:** This article shows the biographies of Eloísa and María Dolores Figueroa Marty, two Cuban sisters of whom it can be said that, except for some nuances, they were the first Spanish women to graduate in Pharmacy, since despite not having been born in the peninsula, they did in Cuba, a territory that at that time was under Spanish domination. The objective is to bring their figures to light and place them as precursors of the presence of women in the pharmacy today. Some notes on the French Pharmacy of Matanzas in Cuba are also given.

**Palabras clave:** Eloísa de Figueroa Marty; María Dolores de Figueroa Marty; Botica Francesa de Matanzas.

**Keywords:** Eloísa de Figueroa Marty; María Dolores de Figueroa Marty; French Pharmacy of Matanzas.

## 1. Introducción

En 1886, las cubanas Eloísa y María Dolores Figueroa Marty se licenciaron en Farmacia tras finalizar los estudios de esa disciplina en el College of Pharmacy de Nueva York, convirtiéndose así en las dos primeras mujeres nacidas en Cuba que obtenían esa titulación (aunque no la hubiesen obtenido en la Real y Pontificia Universidad de San Gerónimo, de la Habana), e indirectamente también, en las dos primeras mujeres españolas licenciadas en Farmacia, al ser Cuba en aquellos momentos un territorio colonial español. Al año siguiente, igualmente obtendría ese título en el mismo lugar la también nacida cubana Ángela Socarrás García-Hernández quien después pasó a ser la tercera mujer que trabajó en una farmacia en Cuba, tras las dos hermanas Figueroa Marty.

Incluidas ellas tres, fueron ocho en total las mujeres cubanas con título de licenciadas en Farmacia, que obtuvieron o bien convalidaron en la Universidad de la Habana hasta el año 1898: María Asunción Menéndez de Luarca Díaz (estudió en La Habana y obtuvo el Título el curso 1887-1888), María Jesús Pimentel Peraza (estudió en La Habana y obtuvo el título el curso 1888-1889), Adela Tarafa Acosta (estudió en La Habana y obtuvo el título el curso 1889-1890), las ya citadas hermanas Eloísa y María Dolores Figueroa Martí y Ángela Socarrás García-Hernández, que convalidaron en el curso 1892-1893 en esa Universidad sus respectivos títulos obtenidos en Nueva York, María Mercedes Sirvén Pérez-Puelles (estudió en La Habana y obtuvo el título en el curso 1894-1895) y María Isabel Sierra Montes (estudió en La Habana y obtuvo el título el curso 1896-1897).

En este artículo los autores analizamos la vida personal y profesional de Eloísa y María Dolores Figueroa Marty, cuyas figuras, a pesar de ser ellas pioneras de la Farmacia tanto en Cuba como en España (al estar Cuba bajo soberanía española en aquel tiempo), son prácticamente desconocidas por la sociedad, siendo sin embargo algunos hechos de sus vidas muy dignos

de mención, sobresaliendo de manera especial el legado que una de ellas hizo al pueblo cubano de la farmacia en la que trabajó.

Hay algunas aportaciones muy interesantes en la literatura sobre la historia y evolución de la profesión farmacéutica en Cuba. Entre las más recientes, pueden citarse la de Cuba, Sedeño, Hernández y Pérez Romero [1] sobre la farmacia hospitalaria en la Isla, en 2008, la de Álvarez, Bosque, Gálvez, Tabares y Leiva [2] sobre el ejercicio de la farmacia en la Cuba colonial, en 2012, la de Clara Zúñiga [3] en 2014 sobre las farmacias en Santiago de Cuba en la primera mitad del siglo XX y la Tesis Doctoral de José Manuel González [4] sobre la historia de la farmacia cubana decimonónica, en 2016.

Por lo que se refiere a los estudios de Farmacia en la Isla hay que indicar, en primer lugar y referente al hecho de que hasta finales del siglo XIX Cuba era una colonia española, que mientras en la metrópoli, el acceso y formación universitaria dependía del Ministerio de Fomento y era igual en todo el territorio peninsular, la Real y Pontificia Universidad de San Gerónimo de La Habana no dependía de ese ministerio, sino del de Guerra y Ultramar, y además disponía de sus propios planes de estudios, que por lo general eran de una duración menor y de contenidos diferentes a los que se organizaban en el resto de España. Esa situación se mantuvo hasta las reformas propiciadas por Víctor Balaguer Cirera, Ministro de Ultramar, sancionadas por la Reina regente María Cristina de Habsburgo-Lorena mediante Real Decreto de 28 de julio de 1887, por el que se asimilaban aquellos estudios con los impartidos por las universidades de la España metropolitana. De aquí que muchos investigadores no consideren homologables los títulos en general, y los de Farmacia en particular, expedidos por la Universidad de La Habana con los expedidos por las universidades de la metrópoli.

Al respecto de estos estudios de Farmacia en la Universidad de La Habana es muy ilustrativo el discurso leído en el Colegio de Farmacéuticos de la Habana el día 29 de septiembre de 1895 por el Dr. Don Antonio de Gordón y

de Acosta, en el que desgranó muy pormenorizadamente toda la evolución seguida por esos estudios desde que fueron incorporados a la Universidad [5]. También pueden consultarse las aportaciones de García y Martínez-Fortún [6] y Marchante y Merchán [7, 8].

Y por lo que respecta a las primeras mujeres universitarias cubanas, Ortiz, Birriel y Parra [9] publicaron en 1998 dos volúmenes dedicados, en exclusiva, a recopilar la bibliografía disponible hasta entonces sobre ellas, trabajo que después complementarían Benso y González Pérez [10] en 2007, proporcionando más información. Más tarde, Alzola [11] estudió en 2009 la trayectoria de la mujer cubana, Marchante y Merchán mostraron en 2012 una pincelada sobre las alumnas graduadas en Farmacia en la Real Universidad de La Habana en el período 1880-1898 [12] y Jácome [13] publicó en 2015 un libro sobre las primeras mujeres en la Universidad en Cuba. En todas esas publicaciones se dan algunas informaciones, escasas por lo general, sobre las hermanas Figueroa Marty, y no se nombran prácticamente a ninguno de los varones de la familia.

El objetivo principal de este artículo es mostrar la vida y el trabajo profesional de las dos hermanas Figueroa Marty como ejemplo de lo que fueron los primeros pasos de la mujer en el ejercicio de la Farmacia en su país, e indirectamente, debido a la dependencia política ya citada, también en España.

## 2. Metodología

La metodología seguida ha consistido fundamentalmente en la búsqueda de fuentes documentales de todo tipo, primarias en la mayoría de los casos, como pueden ser sus expedientes personales que se guardan en la Universidad de La Habana o documentos hallados en archivos oficiales cubanos y españoles, que nos han servido de base en nuestra investigación.

Al respecto, es conveniente destacar, como se verá, las numerosas discrepancias encontradas en distintas fuentes referentes a informaciones

de datos personales o profesionales de los miembros de la familia, todas las cuales han sido indicadas adecuadamente en el artículo.

## 3. Resultados y discusión

Los datos biográficos que se presentan en esta sección de las dos mujeres anteriormente citadas permiten dar una idea de cómo se desarrolló el ejercicio profesional de las primeras mujeres que se licenciaron en Farmacia, particularizado el caso en la farmacia cubana, que en nada desmereció al trabajo que realizaban sus colegas varones, pues al despacho habitual de medicamentos le acompañó también la elaboración de preparados en sus farmacias.

No obstante, previamente a mostrar esas biografías y con el objetivo de contextualizar la vida de las hermanas, se dan a continuación unos breves apuntes biográficos del padre, Juan Fermín de Figueroa y Véliz, doctor en Farmacia por la Universidad Central de Madrid, quien influyó decisivamente tanto en el hecho de que sus hijas estudiaran la carrera de Farmacia como después, cuando ellas se iniciaron en el ejercicio profesional en Cuba.

Asimismo, es conveniente indicar que existen algunas discrepancias en la literatura tanto sobre la grafía del apellido Marty como sobre el hecho de anteponer el “de” al primer apellido Figueroa (costumbre usual de la época) y sobre todo, sobre lugares y fechas de nacimiento de algunos de sus miembros e incluso en el número de hijos de la familia. Como seguidamente se verá, el matrimonio que formaron en Cuba (por aquel entonces bajo dominación española, como ya se ha indicado) Juan Fermín de Figueroa y Véliz (escrito Velis en algunas fuentes) y Manuela Marty y Picasso (escrito Picazo, en otras) engendró una familia muy peculiar desde el punto de vista farmacéutico, pues tanto el propio padre, como cinco de sus hijos, sus hermanos varones y un nieto se licenciaron en Farmacia y pasaron a ejercer la profesión.

### 3.1. El padre, Juan Fermín de Figueroa y Véliz

Juan Fermín de Figueroa y Véliz, el patriarca de la familia, natural y farmacéutico de La Habana era descendiente de una familia que se había establecido muchos años en Nueva Bermeja, actual municipio de Colón. Sus padres fueron Juan Figueroa y Josefa Véliz y tuvo como hermanos a Justa, José Francisco (en algunas fuentes, las menos, aparece como Francisco Antonio, aunque por sus datos biográficos se trata de la misma persona) y Bernardo, estos con seguridad, aunque presumiblemente también a Justo Rafael y a José Sotero, de quien se indica que fue médico y cirujano. Juan Fermín fue el último de los hijos del matrimonio, todos ellos doctores en Farmacia salvo Justa y José.

Según su expediente en la Universidad de La Habana [14], Juan Fermín de Figueroa había obtenido el título de Doctor en Farmacia en la Universidad Central de Madrid, el 14 de octubre de 1871, aunque Miguel y Alcón fechan esa titulación el 9 de octubre de 1871 [15], al igual que López Piñero et al. [16]. Todos ellos indican que su tesis se titulaba "Sobre el nitrato básico de mercurio llamado turbilnitroso".

Desde entonces se entregó por entero a esa profesión, llegando a ser conocido como el "Rey de Boticas de Cuba" por ser propietario de diversos establecimientos farmacéuticos en diferentes zonas de la Isla: Sagua la Grande, Colón, en donde ejerció de delegado de Farmacia, Jovellanos, La Habana e Isla de Pinos [17].

En 1881, Juan Fermín de Figueroa se asoció a su colega francés Ernesto Triolet Lelievre para fundar el 1 de enero de 1882 la "Botica Francesa" en la ciudad de Matanzas, que en su tiempo llegó a ser muy reconocida. Juan Fermín de Figueroa aportó el capital financiero y Ernesto Triolet los conocimientos profesionales para que esa farmacia abriera sus puertas [18].

Juan Fermín de Figueroa se casó dos veces, primero con Manuela Marty Picazo, de cuya unión nacieron siete hijos: Enrique Genaro, Leopoldo, Alfredo, María Dolores, Eloísa, Manuela y Antonia, siendo los cinco primeros doctores en Farmacia. De su segundo matri-

monio con Amalia Fernández de Córdoba, una vez fallecida su primera esposa, nacieron cuatro hijos: Juan Fermín, Ana, Magdalena y Julia. Falleció el 6 de septiembre de 1890, en Jovellanos, a los 66 años [19].

### 3.2. Las hermanas Eloísa y María Dolores Figueroa Marty

Aunque ninguna de las dos estudió la carrera en Cuba, las hermanas Eloísa y María Dolores de Figueroa Marty fueron, en ese orden (a pesar de que no es el cronológico por nacimiento) y con la diferencia de un solo día, las dos primeras mujeres cubanas licenciadas en Farmacia, con lo cual pueden considerarse también las dos primeras mujeres españolas licenciadas en esa disciplina, debido a la dependencia política cubana de España en aquellos tiempos.

Existe bastante discrepancia en la información existente en la literatura sobre la vida de las dos hermanas. Para empezar, respecto de sus nombres, ya que en todas las referencias cubanas aparece Marty como su segundo apellido, mientras que Flecha lo escribe como Martí [20]. Igualmente, varias fuentes, entre ellas la enciclopedia cubana EcuRed [21] se refieren a María Dolores como María Dolores de la Caridad. Y siguiendo esta tónica, en la página 40 del volumen 1870/71 del Real Colegio de Farmacia de la ciudad de Nueva York, bajo los epígrafes "Student's Roll", "Sixty-Sixth Annual Session", aparecen nombradas las dos hermanas como Figueroa y Marty, Dolores de, y Figueroa y Marty, Heloisa de, respectivamente.

La noticia de la licenciatura en Farmacia de las dos hermanas nacidas en Cuba y formadas en América llegó a España en mayo de 1886, a través de las páginas de la revista "La Farmacia Española", la cual se hizo eco de lo que había publicado "La Industria", un periódico de Santiago de Cuba [21]:

*"En el vapor americano Cienfuegos que pasó ayer por este puerto [Santiago de Cuba], van de tránsito para su ciudad natal, Cienfuegos, las ilustradas señoritas doña Dolores y doña Eloísa Figueroa y Martí, de diecinueve y die-*

*ciocho años de edad, respectivamente, quienes después de seis años de estudios en el colegio Sagrado Corazón de París, se establecieron en New-York en donde han cursado los estudios de la Facultad de Farmacia, en cuyas ciencias han sido graduadas de doctoras, después de brillantes exámenes, el 30 de Marzo próximo pasado [del año 1886]."*

Como se detallará seguidamente, en sus expedientes académicos [22, 23], conformados en la Universidad de La Habana en 1886, cuando ambas solicitaron la habilitación para ejercer como farmacéuticas en la Isla, se conservan documentos sobre los trámites que realizaron para tal fin, además de los efectuados para lograr la incorporación (reconocimiento) como licenciadas en Farmacia. A ese efecto presentaron ambas ante la Universidad de La Habana sus respectivos títulos de doctoras en Farmacia, expedidos por el Colegio de Farmacia de Nueva York el 30 de mayo de 1886 y ambas lograron la habilitación el 18 de agosto siguiente. Posteriormente, ambas solicitaron ante el Ministerio de Ultramar español convalidar esos títulos de doctoras en Farmacia expedidos por el Colegio de Nueva York, por los correspondientes de licenciadas por la Universidad de La Habana, para poder ejercer su profesión en Cuba [24, 25].

Las dos hermanas fueron siempre muy estimuladas por su padre para estudiar y ser lo más independientes posible. Según Eva Valdés, una de las biznietas de la familia, el padre siempre les decía que "el futuro será de la mujer" [19]. Fruto de esa insistencia, ambas mantuvieron una vida científica bastante activa para la época: María Dolores mantenía correspondencia científica con el Dr. Planchón, Director de la Escuela Superior de Farmacia de París y en el archivo del Museo Farmacéutico de Matanzas se conserva un libro manuscrito por el Dr. Juan Fermín de Figueroa que dice en su primera página [19]: "Memoria sobre las abejas cubanas (Frigona fulvípeda) hecha por las Srtas. Doctoras en Farmacia María Dolores y Eloísa de Figueroa y Marty. Colón, mayo 9 de 1889".

De acuerdo con los datos proporcionados por Flecha, Eloísa de Figueroa Marty (la primera

mujer farmacéutica cubana) había nacido el 29 de marzo de 1867 en Santa Clara, La Habana [21], mientras que en otras fuentes (Marchante y Merchán, por ejemplo) se indica que lo hizo en San José de las Lajas, el 23 de marzo de ese año [12]. De igual forma, Flecha afirma que María Dolores, la hermana mayor (segunda farmacéutica cubana, a pesar de ser mayor de edad que Eloísa), habría nacido también en Santa Clara, el 9 de abril de 1862, mientras que Marchante y Merchán sitúan ese nacimiento en Cienfuegos ese mismo día [12]. Al respecto de estas diferencias, los autores nos inclinamos a dar más crédito a los datos aportados por Marchante y Merchán antes que a los indicados por Flecha, al haberlos obtenido los dos primeros autores de los expedientes personales de las hermanas de Figueroa en la Universidad de La Habana.

Continuando con las diferencias en la información existente en la literatura, Flecha indica que las dos hermanas se matricularon en la Facultad de Farmacia de la Universidad de La Habana en el curso 1885-1886 para realizar los exámenes de convalidación de los estudios de Farmacia que habían realizado en Nueva York y que realizaron en Cuba sus Exámenes de Grado los días 12, Eloísa, y 13, María Dolores, de agosto de 1886, con calificación de aprobado [21]. No obstante, ninguna de las dos estudió la carrera de Farmacia en esa Universidad de La Habana, si bien, como ya se ha indicado, dicha Universidad sí las reconoció más tarde como licenciadas en Farmacia, al presentar ambas sus respectivos títulos de doctoras en Farmacia, expedidos por el Colegio de Farmacia de Nueva York el 30 de mayo de 1886, razón por la que lograron la habilitación en Cuba el 18 de agosto de ese mismo año. Flecha sitúa la fecha de los Títulos de Licenciada de ambas el 5 de enero de 1893, indicando además que las dos realizaron asignaturas del Doctorado durante el curso 1889-1890, ya en la Universidad Central de Madrid [21].

Al respecto de estos estudios de doctorado de las hermanas, ellas solicitaron al inicio del 1889-1890 matricularse en las asignaturas de esa titulación en la Universidad Central de Madrid, un hecho que fue noticia para la prensa del mo-

mento. Entre otros, el periódico "El Porvenir", de Sevilla, lo recogió de la siguiente manera, aunque identificando indebidamente las disciplinas de Farmacia y Medicina [21]:

*"Doctoras. Se encuentran en Madrid cursando las asignaturas del doctorado de medicina las jóvenes cubanas doña Eloísa y doña Dolores J. Figueroa, que han obtenido el título de Doctoras en Nueva York y han realizado sus estudios en la Universidad de La Habana."*

Tras lograr la habilitación de sus títulos en Cuba, Eloísa y María Dolores de Figueroa tuvieron que realizar múltiples gestiones para incorporar el grado de Licenciado, equivalente al de Doctor que habían obtenido en Nueva York, porque el examen que habían aprobado allí no cumplía los requisitos exigidos para la incorporación del mencionado grado en Cuba. Finalmente, sus respectivos títulos fueron emitidos el 5 de enero de 1893 [12].

Con referencia al ejercicio de la profesión, son muy escasos los datos que se tienen sobre Eloísa de Figueroa y se encuentran algunos más, aunque también escasos, sobre María Dolores. Sí es bastante conocida, sin embargo, la historia de la farmacia en la que trabajaron primero las dos hermanas y más tarde solo María Dolores, que pasamos seguidamente a comentar.

### 3.3. La Botica Francesa de Matanzas

Tras el fallecimiento del padre de las hermanas, Juan Fermín de Figueroa, la farmacia de este quedó en propiedad del ya citado Ernesto Triolet como único propietario y al morir este último, en 1900, pasó a manos de María Dolores de Figueroa, con quien había contraído sus segundas nupcias (él era 30 años mayor que ella). El matrimonio que formaron Ernesto Triolet y María Dolores de Figueroa tuvo tres hijos: Alfredo, Celia y Ernesto. Como veremos seguidamente, este último recibiría y conservaría hasta su muerte, y aún después, el legado de sus padres: la Botica Francesa.

Hasta su fallecimiento en La Habana, el 6 de abril de 1944, a los 81 años, María Dolores de Fi-

gueroa se mantuvo al frente de la Botica Francesa durante 36 años, con excepción del período en que su sobrino, el también doctor en Farmacia Ernesto Valdés Figueroa, se desempeñó como su director técnico [19].

Durante ese período, Ernesto Luis Leopoldo Triolet Figueroa, hijo de María Dolores Figueroa, nacido en 1893, tuvo también un papel relevante en la historia de la Botica Francesa.

El ambiente familiar de farmacéuticos amantes de las ciencias en el que creció influyó mucho en él para que a los 18 años recibiera el título de Bachiller en Letras y Ciencias, en el Instituto de Segunda Enseñanza de Matanzas en 1911. Después, se matriculó en Farmacia y obtuvo el grado de doctor en la Universidad de La Habana en 1914 [ver folio 43 No. 305 de la Secretaría General de dicha Universidad].

Desde entonces trabajó en la Botica Francesa junto a su madre, propietaria de la misma, hasta que al fallecer esta, en 1944, pasó a ser su dueño y en la que siguió trabajando hasta enero de 1964, fecha en la decidió convertirla en museo. Ernesto Triolet estaba casado con Bertha Valdés y tuvo varias hijas, Eva, Alicia, Mercedes, Ena y Bertha, siendo su viuda, Bertha Valdés y la hermana de esta, Eva, quienes donaron al Museo Farmacéutico una gran parte de los documentos que actualmente se conservan en él.

Para continuar contextualizando esta aportación es interesante mostrar unos breves apuntes sobre la Botica Francesa, que durante 82 años fue muy famosa y tuvo una gran clientela debido a la calidad de sus productos.

La Botica Francesa fue inicialmente propiedad del francés Ernesto Triolet Lelievre, natural de Lissy, quien invitado por Juan Fermín de Figueroa, a quien había conocido en París, realizó una visita a Cuba, quedando maravillado de la Isla hasta el punto de quedarse a vivir allí, en Sagua la Grande. Por ello, convalidó su título de Doctor en Farmacia en la Universidad de La Habana, en 1866 y se casó con Justa, hermana de Juan Fermín.

La Botica, situada junto a la Plaza de Armas de Matanzas, era parte de un edificio de tres plantas de estilo de finales del siglo XIX. El 8 de noviembre de 1883, la propiedad del terreno que ocupaba fue transferida por sus dueños, Juan Fermín de Figueroa y Ernesto Triolet a la mujer de este último, a Justa de Figueroa, quien después de varios años sin descendencia falleció de un ataque al corazón con 45 años de edad. En su testamento nombró heredero universal a su marido, Ernesto Triolet Lelievre, que pasó a ser su único dueño el 25 de enero de 1890 [18].

Ernesto Triolet, junto a otros importantes comerciantes cubanos, fue invitado para participar en la Exposición Universal de París, en el año 1900, ciudad en la que falleció ocho meses más tarde, en 1900, víctima de una pulmonía.

Sus restos fueron conducidos provisionalmente al Cementerio de Mont-Parnase y luego trasladados a Matanzas, donde había vivido más de 30 años y donde fue enterrado en el panteón de la familia en el cementerio de San Carlos.

La Botica (Figura 1) pasó entonces a manos de su mujer, María Dolores de Figueroa y bastante más tarde, el 23 de noviembre de 1963, fue nacionalizada, decidiéndose su cierre como tal para el mes de enero. El 1 de mayo de 1964 abrió de nuevo sus puertas al público ya como Museo Farmacéutico, añadiéndosele a partir de 2003 otros espacios de la edificación, como la casa de familia, para que formaran también parte del Museo. En el año 2008 le fue otorgado al Museo el Premio Nacional de Restauración [20].



Figura 1. La Botica Francesa. Fuente: [20]

En el Museo se conservan toda la estantería original de la botica, cientos de miles de etiquetas de cristal y papel empleadas para rotular los productos medicamentosos, productos naturales para elaborar los medicamentos y colecciones de albarelos de porcelana francesa y de

frascos de cristal de procedencia norteamericana, elaborados de diferentes materiales como cerámica, cristal, opalina y porcelana, que se utilizaban para envasar medicamentos o elementos que se empleaban en su obtención.

#### 4. Conclusiones

Es difícil encontrar en la historia de la profesión farmacéutica otra familia como la constituida por los Figueroa, con tantos farmacéuticos en sus filas en solo tres generaciones. Téngase en cuenta que por razones de extensión no se han incluido en este artículo notas biográficas ni sobre los hermanos mayores varones del patriarca, Juan Fermín de Figueroa, que fueron José Francisco, Bernardo y Justo Rafael, ni sobre los hermanos varones de sus hijas Eloísa y María Dolores de Figueroa Marty, Enrique Genaro, Leopoldo y Alfredo, todos los cuales fueron también doctores en Farmacia y practicaron la profesión en la Isla. Es un hecho objetivo que gracias a esa familia, la isla de Cuba puede presumir de acoger en su tierra el que posiblemente sea uno de los museos farmacéuticos más importante del mundo, el Museo Farmacéutico de Matanzas, que conserva, casi intacta, la Botica Francesa, propiedad de la familia.

Además de ello, las hermanas Figueroa Marty fueron las primeras mujeres en ejercer la profesión de farmacéuticas en Cuba, en unión de Ángela Socarrás García-Hernández, otra cubana también graduada en Nueva York un año después que ellas (a ellas tres les siguió en

igual actividad, María Isabel Sierra Montes, graduada en La Habana en 1899).

El amor por la Farmacia que profesaron todos los miembros de la familia Figueroa puede resumirse, sucintamente, en las palabras pronunciadas al respecto por el último de los titulares de la Botica Francesa, el nieto, Ernesto Triolet Figueroa [20]:

*“Esta Botica constituye el ideal de mi vida, puesto que en ella nació y dentro de ella me crié. Me consagré a mantenerla en el orden moral y profesional con el nombre y prestigio de la familia Triolet. No salgo de ella y cuando muera me iré confiado de que alguien la seguirá cuidando”.*

De ahí que los autores creamos importante poner como referentes ante la sociedad a esas dos hermanas, dando a conocer sus biografías y reconociéndoles la labor y el trabajo que desarrollaron en su vida profesional, que dio lugar, finalmente, a la creación de uno de los museos farmacéuticos más importantes, sin duda alguna, del mundo.

#### Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflicto de intereses.

#### Referencias bibliográficas

1. Cuba MM, Sedeño C, Hernández L, Pérez M et al. La farmacia hospitalaria en Cuba. Evolución y perspectivas. *Farm Hosp.* 2008;32(1):1-3.
2. Álvarez-Aragón M, Bosque-Márquez BZ, Gálvez-Rodríguez K, Tabares-Alonso Y, Leiva-González ML. Historia de la salud en Colón: etapa colonial. *Rev Med Electron.* 2012;34(3):395-403
3. Zúñiga CA. Evolución histórica de las farmacias en Santiago de Cuba en la primera mitad del siglo XX. *Rev Cuba Farm.* 2014;48(1):156-62.
4. González de la Peña JM. La historia de la farmacia cubana decimonónica [Tesis Doctoral], Sevilla: Universidad de Sevilla; 2016.
5. Real Academia Nacional de Farmacia de España. Discurso leído en el Colegio de Farmacéuticos de la Habana por Don Antonio de Gordón y de Acosta, 1895. Disponible en: [http://bibliotecavirtual.ranf.com/es/catalogo\\_imagenes/grupo.do?path=2014807](http://bibliotecavirtual.ranf.com/es/catalogo_imagenes/grupo.do?path=2014807) [Consultado: 4 de septiembre de 2023].

6. García M, Martínez-Fortún S. Apuntes históricos relativos a la Farmacia en Cuba. Cuad Hist Salud Pública. 1967;33:27-8.
7. Marchante M, Merchán F. Orígenes de la enseñanza de la Farmacia en Cuba. Cuba Farm. 2006;40(3).
8. Marchante M, Merchán F. Los estudios de Farmacia en Cuba desde 1833 hasta 1863. Rev Cuba Farm. 2007;41(1).
9. Ortiz T, Birriel J, Parra V. Universidad y feminismo en España (I / II). Bibliografía de Estudios de las Mujeres (1992-1996). Granada: Universidad de Granada, Instituto de Estudios de la Mujer; 1998.
10. Benso C, González T. Bibliografía sobre historia de la educación de las mujeres en España. Hist Edu. 2007;26:483-517.
11. Alzola CT. Trayectoria de la mujer cubana. Uba: Ediciones Universal; 2009.
12. Marchante M, Merchán F. Estudiantes y graduados de Farmacia en la Real Universidad de La Habana en el período 1880-1898: Las primeras cubanas graduadas de Farmacia. Rev Cuba Farm. 2012;46(1).
13. Jácome D. Primeras mujeres en la Universidad-Cuba. La Habana: Cuba en la Memoria; 2015.
14. Expediente de Juan Fermín Figueroa. Archivo Histórico de la Universidad de La Habana, Registro de Licenciados, Doctores y Ministrantes 1886 a 1898, Libro n. 6.
15. Miguel A, Alcón F. Las Tesis Doctorales de Farmacia defendidas en España durante el siglo XIX. CIAN. 2008;11(1):25-66.
16. López-Piñero JM, Aguirre-Marco CP, Báguena-Cervellera MJ, Barona-Vilar JL, Díaz-Rojo JA, Fresquet-Febre JL, López-Terrada ML, Martínez-Vidal A, Micó-Navarro JA, Pardo-Tomás J, Salavert-Fabiani V. Bibliographia Medica Hispanica 1475- 1950. Valencia: Universitat de Valencia - C.S.I.C.; 1996.
17. Álvarez Aragón M, Sánchez-Urra L, Betancourt-Pérez A, Herrera-Fernández L, Vázquez-Lugo M, Ortiz-Sánchez, N. Los hermanos Figueroa Veliz: unidad de sangre, pensamiento y profesión. Rev Med Elect. 2016;38(1):112-6.
18. Dopico P. Breve reseña histórica de la Botica Francesa Dr. Ernesto Triolet, hoy Museo Farmacéutico de Matanzas. Rev Med Elect. 2011;33(2):244-51.
19. Maciques E. Apuntes genealógicos de la familia Figueroa-Triolet y los orígenes del Museo Farmacéutico de Matanzas en Cuba. Miami: Edición Estudios Culturales; 2020.
20. Enciclopedia Cubana Ecured. Museo Farmacéutico de Matanzas. Disponible en: [https://www.ecured.cu/Museo\\_Farmac%C3%A9utico\\_de\\_Matanzas](https://www.ecured.cu/Museo_Farmac%C3%A9utico_de_Matanzas) [Consultado: 3 de julio de 2023].
21. Flecha C. Las Primeras Universitarias en España: 1872-1910. Madrid: Narcea Ediciones; 1996.
22. Expediente académico de Dolores Figueroa y Marty. Archivo Histórico de la Universidad de La

Habana, n. 4658.

23. Expediente académico de Eloísa Figueroa y Marty. Archivo Histórico de la Universidad de La Habana, n. 4659.
24. Expediente de Dolores de la Caridad de Figueroa y Marty, AHN (Portal de Archivos Españoles), Ultramar, f. 162, Exp. 17.
25. Expediente de Eloísa Victoria de la Caridad de Figueroa y Marty. AHN (Portal de Archivos Españoles), Ultramar, f. 162, Exp. 16.

Este trabajo debe ser citado como:

Núñez-Valdés J, Ruiz-Altaba R, Moreno-Toral E, Ramos-Carrillo A. Las hermanas Figueroa Marty, primeras mujeres cubano-españolas licenciadas en Farmacia. *Rev Esp Cien Farm.* 2023;4(2):13-22.

Revisión

## Insomnio en la niñez: tipos de insomnio y como abordar su tratamiento

### Childhood insomnia: types of insomnia and how to approach its treatment

**Ortiz AR**

Farmacéutico comunitario.

\* Correspondencia: aleortrom@gmail.com

Recibido: 13.05.23; aceptado: 18.07.23

**Resumen:** Muchas veces, padres y madres no consiguen conciliar el sueño de su hijo debido a diferentes problemas de salud, aún sin diagnosticar, o simplemente porque el niño en cuestión es intranquilo, muy activo, nervioso o necesita la protección de su progenitor, lo que se traduce en un sueño insuficiente de noche, despertares nocturnos frecuentes y poco descanso en general. Todo ello lleva a los padres a tener una vida cansada con enfados, irritabilidad, etc..., problemas de salud para los adultos que ven cómo su vida se desborda y que podría cambiar solo con el hecho de que su hijo duerma de noche. La desesperación de los padres los lleva a tomar una decisión importante en la etapa de su hijo que puede afectar a su desarrollo cognitivo y a su actitud, el tratamiento farmacológico, pero ¿es seguro para mi hijo?, ¿qué puede provocarle?, ¿cómo actúa en su organismo?, ¿realmente es necesario un tratamiento farmacológico? Muchas preguntas se vienen a la mente a los padres que intentan medicar a un niño para dormir. Existen diferentes tratamientos farmacológicos hipnóticos para un adulto, pero el uso de estos hipnóticos en niños y adolescentes está basado más en la experiencia clínica y empírica que en evidencias científicas, de hecho, ningún somnífero ha sido aprobado para su uso en niños. Resultados y conclusión: el tratamiento farmacológico no está recomendado como ayuda para dormir en los niños. Atender las necesidades del sueño de un niño es complicado, sobre todo cuando está diagnosticada una enfermedad neurológica, aun así, el tratamiento de elección desde primera hora debe ser el conocimiento de los padres, conocimiento de cómo funciona el ritmo del sueño, conocimiento de los trastornos del sueño que puede experimentar el niño, conocimiento de la higiene del sueño y, sobre todo, el conocimiento de los efectos secundarios y el desarrollo del cerebro del niño al tratarlo con los diferentes tratamientos farmacológicos y la existencia de otras alternativas a estos medicamentos, mejores y más seguros para los niños.

**Abstract:** Often, parents struggle to help their child sleep due to various undiagnosed health issues or simply because the child in question is restless, highly active, nervous, or in need of parental protection. This translates into insufficient nighttime sleep, frequent nighttime awakenings, and overall inadequate rest. All of these factors lead to parents experiencing a tired, irritable life, and health issues for adults, as they see their lives overwhelmed, which could potentially change if their child were to sleep through the night. Parental desperation leads them to make a significant decision in their child's life that can impact their cognitive development and behavior: pharmacological treatment. However, questions arise such as, "Is it safe for my child?" "What could it do to them?" "How does it affect their body?" "Is pharmacological treatment really necessary?" Many questions come to mind for parents contemplating medicating a child to help them sleep. There are various pharmacological hypnotic treatments available for adults, but the use of these hypnotics in children and adolescents relies more on clinical and empirical experience than on scientific evidence. In fact, no sleep-inducing medication has been approved for use in children. Results and Conclusion: Pharmacological treatment is not recommended as a sleep aid for children. Addressing a child's sleep needs can be challenging, especially when a neurological condition is diagnosed. Nevertheless, the preferred approach from the outset should be parents' knowledge: understanding how sleep patterns work, awareness of the sleep disorders a child may experience, knowledge of sleep hygiene, and, above all, understanding the potential side effects and the child's brain development when considering various pharmacological treatments. It's important to explore other alternatives that are safer and more suitable for children.

**Palabras clave:** Insomnio, sueño, niños, tratamiento farmacológico, alimemazina, prometazina.

**Keywords:** Insomnia, sleep, children, pharmacological treatment, alimemazine, promethazine.

La palabra insomnio proviene del latín *in* (negativo, ausencia de) y *somnium* (sueño) por lo que literalmente significa "ausencia de sueño". El insomnio es una alteración del sueño que aparece con bastante frecuencia en la niñez por lo que es considerado por muchos como un problema común de salud.

Podemos también definir el insomnio como la dificultad para iniciar el sueño o mantenerlo, o la sensación de no haber dormido un sueño reparador. Así pues, se trata de un problema de disminución de la cantidad o calidad del sueño.

La alteración crónica del sueño, el retraso del sueño y los despertares nocturnos afectan al 15 % y 35 % de los niños en edades comprendidas entre 0 meses y 12 años. Estas alteraciones son debidas, en su mayoría, a factores biológicos, como son los recurrentes episodios de movimientos rápidos de ojos, que hacen que los bebés sean más vulnerables a despertares repetidos [1].

El insomnio afecta a muchos niños de entre 6 meses y 5 años, en torno al 30 % de ellos padece este problema de salud. La prevalencia en niños de 5-12 años no es más esperanzadora, de manera que el 27 % de ellos presentan resistencia para ir a dormir, el 11 % padece latencia del sueño prolongada, el 6 % sufre despertares frecuentes y el 17 % dificultades para levantarse por la mañana [2, 3].

Los temas relacionados con el sueño en la infancia, cada vez están cogiendo más fuerza y más interés en nuestro entorno, por ello, es una consulta muy demandada en la oficina de farmacia por los padres. Para el tratamiento de esta patología en niños, no se recomiendan la mayoría de los fármacos utilizados en el adulto para la misma enfermedad, sin embargo, el 56 % de los pediatras prescribe diferente medicación para tratar los problemas de sueño en la infancia.

Los primeros pasos que deben tomarse desde pediatría de atención primaria para encontrar una solución al insomnio en los niños es obtener información sobre las características del mismo y estudiar su entorno y su familia, dando recomendaciones para mejorar la calidad del sueño de su hijo:

- Colocar a su hijo despierto en la cama o cuna.
- Fomentar la práctica de dormir solo sin sus padres.
- Evitar que el niño duerma fuera de su entorno, es decir, evitar que se duerma en el carro u otro lugar que no sea su habitación.
- Utiliza un objeto de transición para ayudarle a dormir, por ejemplo, un muñeco.
- Tener horas regulares para actividades diurnas y nocturnas y diferenciar las actividades de día y de noche.
- Establecer rutinas preparatorias para el sueño que no provoquen excitación en el niño.
- Enseñar técnicas de relajación que el niño pueda seguir por sí solo.
- Ofrece refuerzo positivo cuando haga noches sin despertar.
- No negocies la hora de acostar al niño ni alientes conductas inapropiadas.
- Evite alimentos estimulantes por la noche [4].

Después de ello, si se ha descartado una causa orgánica, el tratamiento por el cual debería basarse el pediatra es en proporcionar información a los padres para esclarecer la fisiología del sueño y poder comprenderla, entrenar a los padres sobre la higiene del sueño y por último ayudarles en la adquisición del hábito del sueño [5].

Las estrategias para el tratamiento del insomnio implican rutinas de higiene del sueño, técnicas conductuales y/o finalmente tratamiento farmacológico:

1. Rutinas de higiene del sueño: estos procedimientos de higiene comienzan durante el día, desde la dieta, un factor importante, evitando

bebidas o alimentos estimulantes durante el día y especialmente por la noche, hasta la actividad física, la cual tiene efectos beneficiosos sobre el sueño si es moderada. Otro aspecto importante en la higiene del sueño son las actividades de relajación, las cuales deben empezar aproximadamente 3 horas antes de dormir, evitando la sobreestimulación con pantallas electrónicas. El ambiente del dormitorio es fundamental, debe estar tranquilo, bien ventilado, oscuro, con una cama cómoda y evitar los castigos o cualquier situación que pueda asociar negativamente en su habitación.

Establecer rutinas positivas es también importantes en la higiene del sueño, que el niño sepa que ya va siendo la hora de dormir y vaya relajándose.

2. Terapia conductual – eliminar las asociaciones negativas que conducen al insomnio es el objetivo de la terapia conductual. Se han desarrollado diferentes técnicas adaptadas a la edad del niño, siendo demostradas científicamente para el manejo del insomnio conductual en niños. Entre ellas podemos hablar, entre otras, de:

a. Rutinas positivas – consiste en desarrollar una serie de actividades tranquilas que el niño disfruta para prepararse para dormir, tratando de desconectar el acto de ir a la cama como una situación estresante. También es posible establecer recompensas si el niño se queda en la cama durante toda la noche sin despertar a los padres.

b. Tiempo de cama planificada – retirar al niño de la cama si no puede dormirse en un tiempo determinado (15 min) y hacer una actividad calmante.

c. Despertar programado – despertar al niño 15 minutos antes de la hora habitual y aumentar el intervalo entre episodios.

3. Terapia farmacológica – este tipo de terapia sólo se debe de seguir cuando los padres no consiguen regular el sueño del niño con la higiene del sueño o con la terapia conductual, y siempre bajo control médico, por un tiempo li-

mitado y en asociación con la terapia conductual, ya que no existen fármacos para el insomnio aprobados para su uso en niños. Algunos de estos fármacos los presentamos a continuación:

a. Antihistamínicos – son los más frecuentes, ayudando en la fase aguda del sueño y disminuyendo los despertares nocturnos. Como efectos secundarios pueden aparecer sedación o hiperactividad paradójica.

b. Agonistas alfa (clonidina) – produce un efecto sedante con una duración de acción de 3 horas y una semivida de 6 o 12 horas. La hipotensión o la pérdida de peso son efectos secundarios a tener en cuenta.

c. Melatonina – hormona que reduce la latencia al inicio del sueño y el número de despertares. Efectos secundarios irrelevantes.

d. L5-hidroxitriptófano-precursor de serotonina, efectivos en terrores nocturnos. Tiene una función estabilizadora del sueño, siendo eficaz en algunos niños y no tiene efectos secundarios.

e. Benzodiazepinas

f. Antidepresivos tricíclicos – no se utiliza por el riesgo a efectos secundarios.

g. Inductores del sueño no benzodiazepínicos – contraindicado en menores de 12 años [4, 5].

En el tratamiento farmacológico, el fármaco de elección mayoritario es un antihistamínico denominado alimemazina, y como tal, merece la pena detenerse en estudiar su comportamiento y conocerlo mejor.

Alimemazina es un fármaco antihistamínico, el cual produce sedación como efecto secundario. Debido a este efecto secundario, los pediatras suelen prescribirlo a niños que no son capaces de conciliar el sueño y siempre después de un tratamiento insuficiente de otros hipnóticos más recomendables del tipo “natural” como es la melatonina, triptófano...

Alimemazina pertenece al grupo terapéutico de los antihistamínicos derivados de la fenotiazina, cuyo mecanismo de acción es competir por los receptores H1, aliviando así los síntomas de urticaria y prurito inducido por la histamina, teniendo también un efecto sedante por su acción en el Sistema Nervioso Central (SNC) [6].

Este antihistamínico es utilizado para el alivio de los síntomas asociados a procesos alérgicos, entre ellos, la rinitis alérgica estacional o perenne, conjuntivitis alérgica, angioedema o urticaria leve [6]. Sin embargo, muchos pediatras toman la decisión de prescribir alimemazina en niños mayores de 2 años como inductor del sueño, esto es debido a su actuación en el SNC con efecto sedante descrito anteriormente, aunque en la ficha técnica del producto no aparece reflejada esta indicación.

La posología de dicho fármaco para niños mayores de 2 años es de 2-2,5 mg de alimemazina dos o tres veces al día, recomendando administrar la dosis superior al acostarse [6].

Especial atención debe darse a las reacciones adversas que puede producir este antihistamínico, tales como:

- Alteraciones sanguíneas: leucopenia, neutropenia o trombocitopenia, especialmente a dosis altas en periodos largos de tratamiento, además de agranulocitosis de forma excepcional.
- Sistema nervioso: alteración del equilibrio, vértigos, confusión mental, problemas de concentración o ataxia. Raramente se puede producir insomnio, excitación psicomotriz, nerviosismo o irritabilidad
- Alteraciones oculares: problemas de acomodación, midriasis.
- Alteraciones cardiovasculares: palpitaciones, taquicardias o hipotensión ortostática.
- Alteraciones función hepática: ictericia.
- Piel y tejidos subcutáneos: rash cutáneo, eczema, prurito, edema, fotosensibilidad.
- Alteraciones de la función renal: retención urinaria [6].

Dentro de las reacciones adversas más frecuentes encontramos la somnolencia, dolor de cabeza y mareos ( $>1/100$ ), efectos anticolinérgicos como estreñimiento o retención urinaria (de  $1/100$  a  $1/1.000$ ) y efectos extrapiramidales como parkinson, distonía aguda, discinesia tardía, síndrome neuroléptico maligno, taquicardia y caída de presión arterial ( $<1/1.000$ ) [7]. Aunque las reacciones adversas no suelen darse de forma frecuente, se han de tener en cuenta antes de medicar a un niño de tan corta edad, pues no existe evidencia científica de sus resultados ni de estudios en pacientes tan pequeños, especialmente si existen otros tratamientos alternativos inductores del sueño en niños, los cuales sí están indicados con esta finalidad, siendo totalmente seguros para ellos. Importante a tener en cuenta a la hora de prescribir y administrar alimemazina a los niños, son casos concretos estudiados en los cuales se han asociado diferentes patologías con este fármaco, tales como el síndrome maligno neuroléptico (SNMS) o trastorno de hiperactividad por déficit de atención (TDAH).

Existen estudios en los cuales se administraron dosis crecientes de alimemazina en una niña de 4 años con daño en los ganglios basales, desarrollándose trastornos motores extrapiramidales, disminución de conciencia, trastorno autonómico e hipertermia, síntomas del síndrome maligno neuroléptico. Cuando se suspendió este fármaco y se dieron otras medidas, los síntomas clínicos de la paciente fueron mejorando [8].

En Noruega existe una tradición clínica de prescripción de alimemazina o trimeprazina como inductor del sueño en niños, por ello se hizo un estudio en el cual asociaba el consumo de esta droga en menores de 3 años y su posterior desarrollo de padecer TDAH.

En este estudio se incluyeron todos los niños nacidos en Noruega desde enero de 2004 hasta diciembre de 2010 y la relación a padecer esta enfermedad en niños a los cuales se ha dispensado 2 o más recetas para cualquier hipnótico, en comparación con cero recetas, fue de 2,30 para niñas y 1,75 para niños. Sin embargo,

para la trimeprazina fue de 3,71 para niñas y 2,78 para niños, llegándose a la conclusión que los bebés y niños pequeños a los cuales se habían dispensado hipnóticos tenían un mayor riesgo de padecer TDAH en edad escolar, siendo una asociación más pronunciada con el uso de trimeprazina o alimemazina [9].

## 2. Metodología

Para la elaboración de este documento se ha buscado información en las principales webs de búsqueda de artículos científicos tales como PubMed, Scopus, National Library of Medicine y Google Scholar, así como información proporcionada por el departamento del Centro de Información al Medicamento del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Sevilla. También se ha hecho uso de la ficha técnica de la marca comercial Variargil que se encuentra disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

## 3. Resultados y discusión

Muchos fármacos se vienen utilizando para el tratamiento del insomnio de los niños a corto plazo, sin tener en cuenta que no hay estudios concluyentes sobre sus efectos en este tipo de paciente, pudiendo ser incluso perjudiciales para ellos debido a sus efectos secundarios, dependencia y asociación a otras enfermedades, además, han resultado ser poco útil para aliviar las diferentes crisis del sueño del niño en edad preescolar, siendo una terapia no curativa, sino paliativa que cuando se suspende vuelve el problema para el cual se trataba. Muchos estudios han demostrado que los despertares de los niños son debidos a malos hábitos de higiene del sueño y malas conductas que aportan al pequeño nerviosismo y estrés, causando el rechazo a dormir solos en su cama o cuna.

Una adecuada higiene del sueño, con ayuda de terapia conductual por parte de los padres, han asegurado mejorar la calidad de sueño de los niños y por consiguiente la del adulto, por

ello, llegamos a la conclusión de que la simple educación del sueño para los padres y la práctica de diferentes técnicas de ayuda al niño para conciliar el sueño, es suficiente para conseguir un sueño relajante en el niño, sin ser necesario administrar un tratamiento farmacológico a un niño que padece de insomnio, excepto a paciente con una enfermedad diagnosticada, puesto que puede afectar a su desarrollo social y cognitivo.

#### 4. Conclusiones

La mejor forma de ayudar a los niños a conciliar el sueño es con una educación a los padres en una óptima higiene del sueño y terapias conductuales hacia el niño.

**Conflicto de intereses:** El autor no declara ningún conflicto de intereses.

#### Referencias bibliográficas

1. Blampied NM & France KG. A behavioral model of infant sleep disturbance. *J Appl Behav Anal.* 1993;26(4):477-92.
2. Pin G, Soto V, Jurado MJ, Fernandez C, Hidalgo I, Lluch A, Rodríguez PJ, Madrid JA. Insomnio en niños y adolescentes. Documento de consenso. *An Pediatr (Barc).* 2017;86(3):165.e1-165.e11. doi: 10.1016/j.anpedi.2016.06.005.
3. Pin G, Ugarte R. Lo que el pediatra de Atención Primaria debería saber sobre el sueño. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2010; 12, suppl.19, pp.s219-s230.
4. Nunes ML, Bruni O. Insomnia in childhood and adolescence: clinical aspects, diagnosis, and therapeutic approach. *J Pediatr (Rio J).* 2015;91(6 Suppl 1):S26-35. doi: 10.1016/j.jpmed.2015.08.006.
5. Idiazábal MA, Estivill E. Tratamiento del insomnio en niños: aspectos farmacológicos. *An Pediatr (Barc).* 2003;59(3):239-45. doi: 10.1016/s1695-4033(03)78173-9.
6. AEMPS. Variargil: ficha técnica. *Vademecum.* 2023 [consultado 13 enero 2023]. Disponible en: URL [https://www.vademecum.es/medicamentovariargil\\_prospecto-17857#1](https://www.vademecum.es/medicamentovariargil_prospecto-17857#1)
7. Slørdal L, Bramness JG. Er alimemazin et egnet søvnmiddel for barn?. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2008;128(19):2194-6.
8. Van Maldegem BT, Smit LM, Touw DJ, Gemke RJ. Neuroleptic malignant syndrome in a 4-year-old girl associated with alimemazine. *Eur J Pediatr.* 2002;161(5):259-61. doi: 10.1007/s00431-002-0956-2.
9. Holdø I, Bramness JG, Handal M, Hansen BH, Hjellvik V, Skurtveit S. Association Between Prescribed Hypnotics in Infants and Toddlers and Later ADHD: A Large Cohort Study from Norway. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2021;52(4):533-43. doi: 10.1007/s10578-020-01039-9.

Este trabajo debe ser citado como:

Ortíz AR. Insomnio en la niñez: tipos de insomnio y cómo abordar su tratamiento. *Rev Esp Cien Farm.* 2023;4(2):23-28.

Original

## El origen histórico de la Inmaculada Concepción como patrona de los farmacéuticos españoles

### The historical origin of the Immaculate Conception as patron saint of spanish pharmacists

**Moreno-Toral E\*, Ramos-Carrillo A**

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

\* Correspondencia: toral@us.es

Recibido: 01.12.23; aceptado: 15.12.23

**Resumen:** La Inmaculada Concepción es actualmente patrona de la farmacia española, de las facultades de farmacia desde 1852 en que los nuevos licenciados tenían que realizar juramento de la Pura y Limpia Concepción de María, y de los colegios de farmacéuticos desde 1737 (en Madrid) y 1744 (en Sevilla). Los estatutos y ordenanzas que se conservan de estos dos colegios establecen como obligatorio el realizar el juramento inmaculista para estar colegiado y poder ejercer la profesión. No existe prueba documental actual, pero en las Ordenanzas del Colegio de Botícarios de San José de Sevilla de 1625, no conservadas pero referenciadas por la obra Historia de la Farmacia de Chiarlone y Mallaina de 1847, se requería a los botícarios el realizar el juramento de la Purísima Concepción, así como el pago de 50 reales de vellón. Cotejado con otros documentos originales podemos corroborar la existencia de este colegio en el Convento de San José de los Mercedarios Descalzos (carta de 1725 de Juan López Díaz de Mendoza). Por tanto, es posible afirmar que es desde 1625, en Sevilla, cuando los botícarios toman como patrona a la Inmaculada Concepción, al igual que otras instituciones y colectivos hispanos defensores del inmaculismo.

**Abstract:** The Immaculate Conception is currently the patron of the spanish pharmacy, of the faculties of pharmacy since 1852 in which the new graduates had to take the oath of the Pure and Clean Concepción of Mary, and also of the colleges of pharmacists from 1737 (in Madrid) and 1744 (in Seville). The statutes and ordinances that are preserved of these two colleges establish as mandatory the taking of the immaculate oath to be collegiate and to be able to exercise the profession. There is no current documentary evidence, but in the Ordinances of the College of Apothecaries of San José of Seville (1625), not preserved but referenced by the work "Historia de la Farmacia" of Chiarlone and Mallaina

(1847), the apothecaries were required to take the oath of the Immaculate Conception, as well as the payment of 50 “reales de vellón”. Checked with other original documents we can corroborate the existence of this college in the Convent of “San José de los Mercedarios Descalzos” (letter from Juan López Díaz de Mendoza, 1725). Therefore, it is possible to affirm that it is since 1625, in Seville, when the apothecaries take the Immaculate Conception as their patron, as well as other institutions and groups in Seville that defend immaculism.

**Palabras clave:** Patrona de boticarios, Inmaculada Concepción, Sevilla, siglos XVII y XVIII.

**Keywords:** Patron of Pharmacists, Immaculate Conception, Seville, 17th and 18th centuries.

## 1. Introducción

La Inmaculada Concepción de María, también conocida como la Purísima Concepción, es patrona en España de diversos colectivos, entre ellos de Infantería del ejército español, de las facultades de farmacia y de los colegios profesionales farmacéuticos.

España es un país de gran tradición católica. En su territorio existen actualmente miles de cofradías-hermandades que se encuentran imbricadas en la estructura social y cultural de cada municipio. Muchas de ellas proceden de la Baja Edad Media o de la Época Moderna y al mantenerse simbolizan la persistencia de aquellas devociones religiosas históricas. Casi todas presentan una homología común con respecto a las funciones, cuestiones económicas, elección de cargos, imágenes titulares, culto, etc. En muchas de estas, la toma de decisiones y elección de cargos se hacía por votación. Estas hermandades y cofradías [1], son asociaciones de seglares con fines explícitos religiosos, entre otros promover la celebración de cultos, conseguir el mejoramiento espiritual de sus hermanos o asociados y realizar caridad asistencial a sus miembros o necesitados. Tomaban como titular, defensor y protector del grupo a un patrón o patrona. En el ámbito farmacéutico nos encontramos con una amplia variedad, siendo los principales San Cosme y San Damián, Santa María Magdalena, San José y, especialmente de modo más reciente, la Virgen Inmaculada Concepción.

El objetivo fundamental de esta investigación es determinar cuál es el origen o momento concreto en que se toma la Inmaculada Concepción

como patrona de los boticarios, llamados farmacéuticos desde el siglo XVIII. Este hecho es totalmente desconocido al momento presente en la profesión. Es más, la información accesible en internet es absolutamente errónea. Si introducimos en cualquier buscador “patrona farmacia” aparecen diversas entradas, unas copiadas de otras, en las que se indica que “En el año 1845 se celebró el Concilio Vaticano I, y fue cuando se proclamó como patrona de la Farmacia”. [2]

Esto no es correcto ya que el Concilio Vaticano I se celebró casi veinticinco años después, entre el 8 de diciembre de 1869 y el 20 de octubre de 1870. La confusión puede venir por una mezcla de fechas y acontecimientos que se han ido copiando y, por desgracia, repitiendo. Así, en 1845 se aprueban los estudios de Farmacia en la Universidad Central de Madrid y en la Universidad de Barcelona, creándose las respectivas facultades de Farmacia por Real Decreto de 17 de septiembre de 1845 [3].

En 1852, a tenor del Reglamento de Estudios de ese año, se establece el juramento que los licenciados en Farmacia debían realizar para recibir el título. Dos años más tarde, el 8 de diciembre de 1854, el papa Pío IX decreta la bula *Ineffabilis Deus* en la que se establece el dogma de la Inmaculada Concepción de María [4] que resumidamente dice:

*«...declaramos, proclamamos y definimos que la doctrina que sostiene que la beatísima Virgen María fue preservada inmune de toda mancha de la culpa original en el primer instante de su concepción por singular gracia y privilegio de Dios omnipotente, en atención a los méritos de Cristo*

*Jesús Salvador del género humano, está revelada por Dios y debe ser por tanto firme y constantemente creída por todos los fieles...»*

Unos años más tarde, el 8 de diciembre de 1869, el propio Pío IX abre el Concilio Vaticano I, eligiendo esta significativa fecha, y en él se definieron los dogmas de la Inmaculada Concepción y el de la Infallibilidad del Papa.

Para nuestro estudio hemos cotejado las ordenanzas del siglo XVIII conservadas en Colegios de Farmacéuticos en distintas ciudades de España. Las dos primeras existentes corresponden a Madrid y Sevilla. Posteriormente se han realizado búsquedas bibliográficas sobre la temática, siendo clave el primer libro de Historia de la Farmacia de España (1847). Este último nos remite a las Ordenanzas del Colegio de Boticarios de San José de Sevilla de 1625, norma desaparecida pero referenciada en otro documento original e inédito de principios del XVIII.

## 2. Resultados y Discusión

### 2.1. El Inmaculismo: un largo proceso de conflictos

España presta culto al misterio de la Inmaculada Concepción desde tiempos medievales. Primero en la Corona de Aragón para ir extendiéndose posteriormente por todo el territorio peninsular. Será en el año 1128 cuando los canónigos de Lyon decidieron santificar la celebración del 8 de diciembre (9 meses antes de la natividad de la Virgen María) con la idea de la Inmaculada Concepción. La cuestión clave era si María había sido concebida inmaculadamente. San Bernardo, primero en el siglo XII, y especialmente el dominico Santo Tomás de Aquino postularon, durante el siglo XIII, la llamada santificación que defendía que María fue concebida con mancha (pecado) y que antes de nacer fue santificada [5].

Los inmaculistas franciscanos, basándose en el testimonio de Duns Scotus (1266-1308), eran contrarios a la postura de los dominicos. Scotus defendía que Cristo preservó a María de cualquier pecado real, incluido el pecado original.

Desde 1263, la orden franciscana celebraba la fiesta de la Inmaculada Concepción. A partir de estas posturas surgiría, desde 1387 en la Universidad de París, una disputa entre las dos grandes órdenes de la Iglesia, dominicos y franciscanos, que habría de continuar durante casi cinco siglos [6]. Una lucha entre partidarios de la doctrina santificacio in utero (dominicos) contra los que defendían que la Virgen María estaba libre de pecado desde el momento de su concepción (franciscanos). La cuestión clave era ser partidario u opositor a si María fue inmune de toda mancha de pecado, gracias a la intervención del Espíritu Santo [7].

Las discusiones citadas derivaron en que la primera universidad en jurar y defender eternamente el misterio de la Inmaculada fuera la de París en 1496, después la de Colonia en 1499 y la de Maguncia en 1501. En España fue Valencia en 1530, donde se convino no otorgar el grado de Doctor sin el siguiente juramento «Ego ... iuro quod quatenus per Sedem Apostolicam licebit tenebo defendendam predicabo atque docebo Beatam Virginem Dei Genitricem Mariam praeveniente Spiritus Sancti gratia absque ulla peccati originalis labe fuisse conceptam», y luego Osuna en 1539. El 17 de enero de 1617 se redactó un Estatuto para la Universidad de Sevilla en el que se exigía a los futuros doctores y licenciados jurar «que la Santísima Virgen en el primer instante de su Concepción fue concebida sin mancha de pecado original...» [8].

El papel de los diferentes monarcas, tanto de la Corona de Castilla y Aragón así como los Austrias, fue decisivo para crear la devoción al misterio de la Inmaculada Concepción. No obstante, tanto Carlos V como Felipe II, no apoyaron directamente esta doctrina dado el problema mayor de la Reforma renacentista. De hecho, Lutero toma partido en la discusión y hace pública su posición contraria a la Inmaculada Concepción de María. Esta circunstancia puede ser una importante clave en la España Barroca de la Contrarreforma para que el pueblo se vincule con la argumentación favorable al misterio inmaculista. Así, a partir de principios del siglo XVII, ya durante el reinado de Felipe III, es cuando se produce un movimiento a

favor del inmaculismo con Andalucía como motor de este, y epicentro en la ciudad de Sevilla. El marco geográfico y el temporal, principios del XVII, era el adecuado en cuanto al entusiasmo que suponía la fuerte religiosidad de la Andalucía Barroca, fruto de la Contrarreforma, y Sevilla, la ciudad más importante económicamente de la Corona. Esta devoción a la doctrina de la Inmaculada Concepción fue en todo el territorio español, pero fue en el sur donde con más fuerza fue defendida. Desde finales del siglo XIV, ya existía esta lucha entre los maculistas e inmaculistas y Sevilla tuvo un papel clave trasladando esta discusión hasta la Corte [9]. Siendo arzobispo de Sevilla don Pedro de Castro (1610-1623), el inmaculismo caló devotamente en el pueblo sevillano que enfervorecido mostraba su adhesión al mismo. Es un hecho bastante extraño ya que se trataba de una discusión teológica de escuelas, con dos opiniones enfrentadas, que se trasladó a la sociedad de la época.

En la documentación franciscana clásica, según palabras del P. Ángel Ortega [10], «*los franciscanos ocupan lugar preferente en las grandes luchas y en las brillantes defensas de María Inmaculada, más; llevan la dirección de aquel movimiento que, teniendo un solo objetivo, reviste en cada siglo un aspecto, un matiz particular...*»

Comenzó este conflicto en Córdoba con un sermón anticoncepcionista de un fraile dominico, el 8 de septiembre de 1614 [11]. El dominico Fray Cristóbal de Torres se posicionó en su sermón abiertamente en contra de la Inmaculada Concepción de la Virgen María [12]. Sus palabras fueron: “La Virgen fue concebida como vos, como yo, y como Martín Lutero y luego santificada” [13]. No era por aquel entonces una opinión herética, ya que faltaban más de dos siglos para la promulgación del dogma, pero el escándalo brotó con enérgica polémica sobre la Concepción de María enfrentando a franciscanos y dominicos. La chispa saltó en Córdoba, pero prendió en Sevilla, una ciudad muy mariana donde apasionadamente se defendió la creencia inmaculista en aquellos años auriseculares. Un detallado recorrido de las tensiones de esa década (1613-1622) es reflejada por la pro-

fesora Sanz Serrano [13]. Los protagonistas que encabezan los dos movimientos son:

- En la defensa concepcionista destacaron Mateo Vázquez de Leca, arcediano de Carmona, y Bernardo de Toro, clérigo de la parroquia de El Sagrario. A ellos se une Miguel Cid, que compuso la letra y la música de una copla que se convertiría en el himno de esta disputa mariana en los siguientes años. Desde finales de 1614 las coplillas eran comunes por toda la ciudad. Y finalmente el arzobispo, don Pedro de Castro, como personaje clave y decisivo.
- Por la parte dominica, su adalid fue fray Domingo de Molina, prior del convento de Regina. Ante el grave conflicto social, el bando anticoncepcionista presentó, el 9 de febrero de 1615, unas conclusiones teológicas. Este texto fue prohibido por el arzobispo don Pedro de Castro con el objetivo de evitar incrementar el problema.

La llama popular subió el nivel del conflicto y de discusión social. Los niños cantaban la coplilla de Miguel Cid y los dominicos respondían con sermones injuriosos hacia el misterio. En marzo de 1615 apareció un pasquín sobre la Puerta del Perdón de la Catedral con un texto contra los principales defensores del inmaculismo. En el “*Raçonamiento*”, que Vázquez de Leca y Toro presentan al rey el 29 de agosto de 1615, queda manifestada la imagen que los concepcionistas tenían de la actitud ofensiva de los dominicos.

El pueblo sevillano consideró como el gran villano del concepcionismo a fray Domingo de Molina. Él fue quien capitaneó los fundamentos de los dominicos frente a los postulados de franciscanos y a los frailes de la Compañía de Jesús. Fue el objeto central de chanzas y burlas, aprovechando que su apellido rimaba con el de su comunidad. La copla rezaba: *Aunque se empeñe Molinal/ Y los frailes de Regina/ Con su Padre Provincial/ La Virgen fue concebida/ Sin pecado original.*

La primera hermandad de Sevilla que se suma al juramento inmaculista es la del Silencio, el 29 de septiembre de 1615. Emitió ese día un histó-

rico voto de sangre en favor de la Concepción sin mancha de María [14]. Es por ello por lo que esta Hermandad de El Silencio conmemora este voto desde hace más de un siglo. Cada madrugada de Viernes Santo sale un nazareno en la procesión de la cofradía portando un cirio votivo que tiene la imagen de la Inmaculada y debajo el escudo de la Hermandad.

Muchas fueron las hermandades, cofradías, conventos e instituciones sevillanas, andaluzas y españolas [15] que se fueron sumando en los meses y años sucesivos a este juramento y a la celebración de fiestas y desfiles, beneficiadas por varios decretos papales favorables al sagrado misterio inmaculista, entre otros de 31 de agosto de 1617 de Paulo V y de su sucesor, Gregorio XV, el 31 de mayo de 1622. Una bula de 8 de diciembre de 1661 de Alejandro VII preceptúa el culto a la Virgen Inmaculada y prohíbe poner en duda este misterio [16]. Vamos a destacar dos de estas fiestas/desfiles por la relación con el tema principal que nos ocupa, el Colegio de Boticarios de San José. Una es el Colegio-Universidad de Santa María de Jesús, que desde enero de 1617 organizó celebraciones y desfiles a favor del misterio inmaculista. Se encuentra detalladamente descrito "la máscara de estudiantes" del jueves 27 de enero de 1617. Todas las facultades, en procesión, escenificaron a su manera el misterio concepcionista. La antepenúltima era la de Medicina que, entre otros personajes, tuvo desfilando a dos estudiantes médicos con escritos sobre terapéutica, médicos famosos como Hipócrates, Galeno y Avicena, o el dios romano Esculapio. El otro de los relatos se refiere a una fiesta de finales de 1617 en la iglesia de los mercedarios descalzos del patriarca San José (Convento de San José) presidida por la Virgen vestida con tela de oro y corona imperial de diamantes y rubíes junto a una talla de San José con el Niño [13].

Como en todos los conflictos, la balanza poco a poco se desequilibró, ya que la mayor parte del pueblo, la nobleza, las doctas instituciones, incluidas las universidades, cofradías, cabildos y órdenes monásticas se mostraron partidarios del inmaculismo. En el lado opuesto, y de forma solitaria, se mantuvieron los dominicos. Juan de Pineda, padre jesuita, fue quién argu-

mentó las bases teológicas del inmaculismo siendo sus postulados seguidos por las demás órdenes religiosas que llenaron en los siguientes meses las iglesias de sermones. Los postulados del maestro Tomás de Aquino son los seguidos por los dominicos en contra de los anteriores.

Durante un lustro se produjo una dinámica pugna teológica que tuvo una amplia y exacerbada manifestación social y, aunque la cuestión no se terminó hasta el siglo XIX, sí permaneció más sosegada en las décadas siguientes. De suma importancia fue el exitoso viaje (1615) a la Corte Papal de Mateo Vázquez de Leca, del licenciado Bernardo de Toro y del franciscano Francisco de Santiago, enviados por el propio don Pedro de Castro para la defensa de la Pura y Limpia Concepción de María. El objetivo principal era lograr del papado el dogma de este misterio. Pero no es hasta 1617, dos años después, que desde Roma se envía una bula a Sevilla, donde no se define el dogma como se pretendía, pero sí permite que se sigan celebrando actos en su nombre. Con respecto a los "maculistas" dominicos no se condenan sus ideas, pero sí se les obliga a callar sobre el tema y no difundir sus ideas en público. Aun así, el pueblo continúa con su chanza de la postura de la orden dominica por lo que estos buscarán el auxilio del Papa. En esta época los dominicos y sobre todo el escolasticismo arraigan en los altos círculos de la Iglesia y de esta forma consiguieron de Paulo V unos breves y cartas que ordenaban terminar con la polémica. Insta al rey Felipe III a intervenir en 1619 como pacificador y sosegador de los disturbios ocasionados por la disputa [11].

## 2.2. La Inmaculada como patrona de las facultades de farmacia

Como hemos mencionado, hay un primer referente nacional de la Inmaculada Concepción como patrona del colectivo universitario datado en el siglo XIX. Se trata del juramento que los licenciados en Farmacia debían realizar a tenor del Reglamento de Estudios de 1852 [17].

En su art. 310 se establece que "La investidura del Grado de Licenciado se hará de este modo:

en el día señalado por el Rector, se reunirá la Facultad a que pertenezca el graduando, presidida por él mismo o por el Decano en delegación suya, con asistencia de los Doctores y demás personas que quieran convidar los candidatos, debiendo aquellos presentarse en traje de ceremonia. El graduando será introducido en la sala por su padrino, que le presentará pronunciando una breve oración. En seguida aquel subirá a la tribuna y leerá un discurso escrito en castellano sobre algún punto de la Facultad, que entregará al Rector con anticipación, para que lo revise o haga revisar y ponga un visto bueno. Concluido este acto se acercará a la mesa de la presidencia, pondrá la mano en el libro de los Santos Evangelios, y el Secretario de la Facultad leerá en alta voz el juramento siguiente: “*¿Juráis por Dios y por los Santos Evangelios profesar siempre la doctrina de Jesucristo, Señor Nuestro, creyendo y defendiendo nuestra religión, única verdadera, como la enseña la Santa Iglesia católica, apostólica romana?*”. El graduando contestará: “*Sí juro*”. Volverá a decir el Secretario: “*¿Juráis sostener el misterio de la Inmaculada Concepción de María Santísima, como siempre ha sido sostenido y respetado por nuestros mayores?*”, “*Sí juro*” se contestará por el cursante; y el Secretario continuará diciendo: “*¿Juráis por Dios y los Santos Evangelios obedecer la Constitución de la monarquía, sancionada en 23 de Mayo de 1845, ser fiel a la Reina Doña Isabel II y cumplir las obligaciones que impone el grado de Licenciado en farmacia que se os va a conferir?*”, “*Sí juro*”.

Puede observarse el fuerte contexto religioso del acto. Aquellas primeras promociones que comenzaron sus estudios universitarios de farmacia en 1845 harían juramento a partir de 1852 de sostener el misterio de la Inmaculada Concepción de María Santísima como siempre se había hecho. No en vano España había firmado el Concordato con la Santa Sede un año antes, en 1851, durante el gobierno de Bravo Murillo [18]. Ese ámbito devocional por la Inmaculada Concepción vuelve a reiterarse casi un siglo después por el Decreto de 7 de julio de 1944 (BOE de 5 de agosto de 1944), que trata sobre la Ordenación de la Facultad de Farmacia. En su capítulo II, artículo 8º dice: «*La Facultad de Farmacia se coloca bajo la advocación de la Inmaculada*

*Concepción, cuya fiesta se celebrará con solemnidades religiosas y académicas*». Casi todos los colegios profesionales, compuestos por colegiados farmacéuticos que habían egresado de las cuatro facultades existentes en España, fueron haciendo suya esta advocación lo que puede deberse al mimetismo con las facultades de Farmacia [19].

### 2.3. La Inmaculada como patrona de los colegios farmacéuticos

Estudiando la documentación sobre los colegios de farmacéuticos de España en Edad Moderna nos encontramos que las referencias sobre este juramento inmaculista de los colegiados son muy escasas. Los dos únicos expedientes conservados al presente pertenecen a la primera mitad del XVIII y son muy próximos en el tiempo. Se trata de los Estatutos/Ordenanzas de los Colegios de Boticarios de Madrid (1737) y de Sevilla (1744).

En el caso de Madrid, en el año 1737, una Real Cédula de Felipe V aprueba los Estatutos del Real Colegio de Profesores Boticarios de Madrid [20]. En su artículo XXII se establecía: “*Los colegiales elegidos, antes de tomar posesión, jurarán en manos del Secretario defender la Pura y Limpia Concepción de María Santísima, madre de Dios, y Señora nuestra, y harán la promesa de guardar los Estatutos, y acuerdos, y de obedecer al director.*” Es la primera referencia de una vinculación documental existente de la Inmaculada Concepción como patrona de los farmacéuticos. Unos años más tarde, en 1744, se aprobaron las denominadas Ordenanzas del Colegio de Boticarios de Sevilla [21]. En el capítulo XXII se regula la admisión de los “*pharmaceuticos*” en la que se dispone que el farmacéutico aspirante a colegial debe solicitar una licencia a los oficiales, una vez obtenida esta, debe presentar ante el secretario del Colegio una petición en la que cita su lugar de nacimiento, el de residencia y los de sus familiares. Junto a esta solicitud debía presentar su título de aprobación del Real Protomedicato y un certificado de limpieza de sangre y buena conducta. El incumplimiento de estas exigencias impedía la colegiación y la propia obtención del título a quienes no eran hijos le-

gítimos o no estaban limpios de mala raza. Para ser admitido el aspirante debía poseer una farmacia propia. La cantidad a pagar de entrada era de 100 reales de vellón. Y además debía “jurar defender el misterio de la Concepción Purísima de María Santísima, Madre de Dios, y Señora nuestra.” Estas ordenanzas fueron iniciadas en 1738, pero debido a diversos pleitos entre instituciones tardaron 6 años en aprobarse [22]. Se observa que además de coincidir las normas de Madrid y Sevilla casi en el tiempo, también en el número del artículo, el XXII, en que se regula el juramento de entrada, y observamos también cierta coincidencia en el texto. Las Ordenanzas de Sevilla de 1744 es la consecuencia de conseguir un “*mejor gobierno, desterrar abusos, evitar recursos de jurisdicción, y otros inconvenientes que se han experimentado, por haberse estado dirigiendo bajo de dicha regla (eclesiástica) solamente*”. Esa regla eclesiástica en el caso de Sevilla era, como veremos a continuación, de 1625. En las ordenanzas sevillanas de 1744 se cita que la sede del colegio es la iglesia del Hospital de San Cosme y San Damián. Además del juramento inmaculista, el Colegio conserva como patrón al Gloriosísimo Patriarca San José (Capítulo I).

Pero no son estas referencias documentales constatadas del siglo XVIII las que establecen, por primera vez, el patronazgo. Nuestra hipótesis de vinculación y origen de la Inmaculada Concepción como patrona del colectivo farmacéutico español se remonta al primer cuarto del siglo XVII en la ciudad de Sevilla. Para ello vamos a estudiar primero el proceso de creación de las congregaciones/cofradías y después de los colegios de boticarios, con especial incidencia en la ciudad hispalense, como primera institución que acogió este juramento en España.

#### **2.4. El gremio de boticarios de Sevilla entre los siglos XV y XVIII: Hermandad de Santa María de los Caballeros y Santiago, Cofradía de San Cosme y San Damián y Colegio de Boticarios de San José.**

No son muchos los estudios sobre los tipos de cofradías-gremios de las profesiones sanitarias. María Luisa Rodríguez-Sala [23] nos refiere cómo estas instituciones surgen en la Edad Media al objeto de defender al colectivo profesio-

sional frente al intrusismo con una estrecha relación con aspectos religiosos. Ello estaba motivado por estar presente de modo extendido en la sociedad, y no ser entendible, funcionar al margen de la Iglesia.

La aparición de los boticarios como profesión sanitaria independiente se produce en nuestro territorio durante la Baja Edad Media. En el Código de las Siete Partidas de Alfonso X el Sabio, promulgado en Castilla en 1263, queda establecida una clara diferenciación entre médico, físico, boticario y especiero. Unos años más tarde, en 1272 en el reino de Aragón, aparece la primera norma específica sobre esta disciplina en un reino cristiano. Otorgada por Jaime I el Conquistador, se les exigía a estos profesionales haber sido examinados por examinadores regios u oficiales ordinarios. Los apotecarios, como así se les denomina, solo se les permitía vender los medicamentos prescritos por un médico y algunas medicinas sencillas sin receta, como el agua de rosas. Una primera cuestión clave que podemos resaltar es la garantía exigida de cualificación para ejercer esta actividad.

A partir de este momento, asistimos a la creación de gremios o cofradías de boticarios. Serán estas instituciones las precursoras de los colegios de boticarios y las componen miembros de varios oficios. Surgieron en primer lugar como sociedades piadosas, y luego bajo la forma de cofradías de propósito misceláneo: religioso y profesional. Las primeras de las que hay noticias nacieron primero en el Reino de Aragón. Existen referencias en Barcelona, en 1302, de la cofradía denominada *Candelers, tenders e especiaiyres*, aunque la primera cofradía exclusiva de boticarios que aparece documentada es la cofradía de San Miguel y San Amador creada en Zaragoza en 1391 [24]. En esta se establecen fines fundamentalmente religiosos con unos procuradores y mayordomos elegidos para su gobierno. Sevilla, al igual que Zaragoza, también tuvo una cofradía que solo agrupaba a boticarios, aunque las noticias son por referencias. Así, en el Cuarto Ordenamiento de Alfonso XI para la ciudad de Sevilla de 1382 queda establecido que: “*los especieros y boticarios usen de su oficio bien y lealmente, y que no den ni vendan una*

*especie por otra, bajo las penas siguientes: la primera con la pérdida de la mercadería, la segunda con la pérdida doblada, y en la tercera con cien azotes*". Posteriormente, unas Ordenanzas de Sevilla de 1411, contienen un capítulo relativo a boticarios y especieros. Se prohíbe a estos desempeñar el oficio de físico o cirujano. Se exige que las medicinas y especias sean buenas y perfectas. A continuación, establece las condenas por su violación [25]. Observamos nuevamente la exigencia de honradez para preparar medicamentos de calidad.

Eran las justicias ordinarias de la urbe las que vigilaban a los boticarios y sus boticas. González Arce [26] supone que muchas corporaciones gremiales se fundan con posteridad a la reconquista de la ciudad. Ello lo sustenta en tres cuestiones: la herencia cristiana de Castilla, donde abundaban numerosos gremios medievales con exenciones reales, el legado de la sociedad musulmana que tenía artesanos bien organizados y con una distribución topográfica amplia, y finalmente en la necesidad de organizar el artesanado y fiscalizar la producción y el beneficio económico.

El profesor Santiago Montoto [27] refiere que en Sevilla existía la Congregación de Boticarios que *"tuvieron hermandad y hospital, llamado de Santa María de los Caballeros y Santiago, en la antigua calle de Los Boticarios, conocida más tarde por Boticas, que corresponde a la actual Palacios Malaver"*, (esta calle va de la calle Feria a la calle Arrayán). No cita la fecha, pero lo apunta a continuación de lo establecido en las referidas ordenanzas de 1382 y 1411, por lo que probablemente esta congregación funcionara en el siglo XV.

Murillo Campos [28] nos habla también del Colegio de Boticarios bajo la advocación de San Cosme y San Damián. El momento del nacimiento de la Congregación de Boticarios de San Cosme y San Damián de Sevilla es hasta ahora desconocido. Nuestro estudio propone la fundación, a principios del XVI. Este fundamento se basa en un documento de 1512 del hospital de las Bubas de Sevilla [29] en el que se relaciona el nombre de los primeros hermanos que

instituyeron la cofradía de San Cosme y San Damián, que tuvieron como sede este hospital. En dicha relación aparecen varios boticarios que tomaron la advocación tradicional del colectivo, siempre bajo una envoltura de religiosidad y fervor. Ello puede corresponder a su función preferente: la elaboración y dispensación de medicamentos para tratar las enfermedades, entre otras la de bubas (sífilis). En ese anhelo existe una esperanza de éxito, una fe y confianza en lograr el objetivo. Como hemos visto, estos remedios deben ser buenos y de calidad y por ello los que lo elaboren deben ser honrados y con temor de Dios, como forma de asegurarlo. Cuando los elementos naturales flaquean, el hombre acude para su amparo a fundamentos sobrenaturales o religiosos. De ahí que la Historia de la Farmacia se relacione con dioses, santos y vírgenes. En época Antigua a Inmhotep (Egipto), Asclepio e Hygea (Grecia), o Esculapio (Roma); en la Edad Media, bajo advocaciones como San Cosme y San Damián o Santa María Magdalena.

En las Ordenanzas Generales de la ciudad de Sevilla de 1527, aprobadas por el Cabildo y Regimiento de los Veinticuatro, se copian los dos artículos referidos a boticarios y especieros de la norma, ya vista, de 1382 [26]. A finales del siglo XVI, el Cabildo de la ciudad de Sevilla, basándose en los informes negativos de los visitantes médicos de boticas resuelve, por vez primera en la ciudad, confeccionar unas Ordenanzas estrictamente orientadas a los boticarios. Fueron aprobadas el 1 de marzo de 1591 [30]. En unos de los párrafos de la ordenanza reza:

*"...que las dichas boticas sean proveídas de buenas medicinas y que los boticarios que las hizieren sean hombres onrrados de buena vida y fama cristianos viejos que las guarden y cumplan lo aquí contenido..."* De nuevo queda reflejado este componente de honestidad.

Entre los siglos XIV y XVI se produce la transformación de los gremios, cofradías y hermandades de boticarios a una nueva denominación que es la de Colegio. El primer colegio de boticarios datado en España es el de Barcelona, en 1352, y el segundo el de Valencia, en 1441 [31].

Ambos toman como patrona a Santa María Magdalena. De hecho, consta que Valencia celebró sus juntas de gobierno en el convento de dominicas de Santa María Magdalena durante varios siglos. Esta circunstancia nos hace pensar que el nombre del colegio y/o patronazgo se vinculaban con el lugar de celebración de sus reuniones. En Madrid se creó en 1589 el Colegio de Boticarios del Señor San Lucas y Nuestra Señora de la Purificación, que pasó a llamarse Colegio de Boticarios de Madrid con los estatutos aprobados, ya vistos de 1737, con carácter profesional y científico que con el paso del tiempo se convertiría en la actual Real Academia Nacional de Farmacia [32].

En el caso de Sevilla, según lo afirmado a mitad de siglo XIX por los profesores Chiarlone y Mallaina [31], se creó la Congregación del Colegio de Boticarios de San José. La fecha de aprobación de las ordenanzas eclesiásticas fue el 12 de abril de 1625. No se han conservado en nuestros días estas ordenanzas, pero sí hay referencias en la bibliografía a las mismas. De hecho, la cita realizada por Chiarlone y Mallaina fue proporcionada antes de 1847, año de la publicación del libro, por el entonces secretario del Colegio de Sevilla, don Pedro Ramón Balboa, que bien pudiera haber tenido en su poder las citadas ordenanzas eclesiásticas. Refiere este secretario que “la admisión de los colegiados se verificaba previo juramento de defender el misterio de la Concepción, y dar de limosnas las medicinas que se pudiere, pagando 50 reales de entrada y la misma cantidad todos los años, por lo cual el colegio cargaba con las obligaciones de costear el entierro y funerales de los individuos que morían” [31]. Podemos observar que en 1625 el pago de entrada era de 50 reales, doblándose a 100 reales en 1744. El juramento de defender el misterio de la Concepción aparece en ambas normas (1625 y 1744).

No se sabe al presente por qué el Colegio de Boticarios de 1625 toma el nombre de San José. Una carta manuscrita [33], de tres páginas, de diciembre de 1725 es clave para conocer algunos datos de la historia de este Colegio de Boticarios de San José. Se trata de la *Carta contestación de Juan López Díaz de Mendoza en nombre de la hermandad y colegio del Señor San Jo-*

*seph de maestros Boticarios de esta ciudad [Sevilla] en los autos que se siguen a el pedimento del fiscal General de este Arzobispado [Sevilla].*

En el encabezamiento consta que la carta está remitida desde el Convento de San Joseph de la ciudad de Sevilla y fechado a 11 de diciembre de 1725. Esta carta, contestación al fiscal General del Arzobispado de Sevilla, viene con la firma del notario Claudio Justo y el propio representante del Colegio y Hermandad, Juan López Díaz de Mendoza. Comprobamos por el documento reseñado, que el Arzobispado abrió una instrucción por incumplimiento de varias de las reglas otorgadas para el funcionamiento de la Hermandad y Colegio de Boticarios de San Joseph. Sabemos que estas reglas eclesiásticas eran incumplidas como lo demuestra que casi dos décadas después, en la primera página de las Ordenanzas del Colegio de Boticarios de Sevilla de 1744, se dice que la organización del Colegio hasta la fecha se regía por la “*Regla aprobada por el Juez Ordinario Eclesiástico de dicha ciudad, y por lo respectivo a la Visita de Boticarios, a la Jurisdicción privativa del Asistente de ella, con lo que, y por la variedad de los tiempos había experimentado muchos recursos de Jurisdicción, y no pocos abusos entre los profesores Boticarios, con total menoscupo de la facultad, y perjuicio notorio a la salud pública*”.

No cabe duda, que las reglas eclesiásticas regulaban aspectos de tipo piadoso, pero dada la situación anómala denunciada (primeras décadas del XVIII) era necesario corregirlas.

La transcripción literal de esta carta dice:

Sevilla San Joseph Convento

*Alega*

*En Sevilla a once de Diciembre de mil setecientos veinte y cinco ante el Provisor la presente= Juan López Díaz de Mendoza en nombre de la hermandad y colegio del Señor San Joseph de maestros Boticarios de esta ciudad en los autos que se siguen a el pedimento del fiscal General de este Arzobispado sobre que se den quentas por los maiordomos del Collegio mi presente que han sido y al presente es de la distribución de los marave-*

*dises pertenecientes a obras pías y así mismo sobre que el día de todos los Santos se hagan honrras para los hermanos difuntos y que el Cabildo de elecciones se haga el primer día del año y Justicia mediante vuesa se ha de servir de determinar como en ese escripto se contendra por ser Justicia que resulta de los autos generales favorables y siguiente=*

*Y para que en quanto a la primera presentacion que se reduce a las quantas de la distribución de dichas limosnas estas al no averse dado han sido por distintos motivos: el primero por que en algunos años no ha avido de que poderlas dar pues ha avido año que el maiordomo no ha proseguido de limosna para maravedises alguno con que mal puede dar quenta quando no tiene de que: lo segundo por que como quiera resultando como resulta del libro presentado que todas las quantas que hasta el año de nueve se han dado por los maiordomos que han sido estos han alcanzado siempre a el colegio mi presente no fuera extraño que por esta se agradeciera que los maiordomos no diesen las quantas de ella, ciertamente avia de resultar tener que satisfacer: ademas que si el Colegio mi presente supiera lo contrario buen cuidado tuviera yo licitar que diesen dichas quantas. I para que en esa consideración y que según lo referido pudiera escusarse el maiordomo a dar dichas quantas y que esto le toca y pertenece evacuar a el que por tiempo ha sido: y en estos autos no consta de la petición dada por dicho fiscal en fuerza de la que se hicieron en las notificaciones que hasta oi no consta podrá el fiscal de ese Arzobispado dirigir su acción contra quien biese que le combenga=*

*I para que en quanto a la segunda presentacion que se reduce se allan de hacer honrras por los hermanos difuntos de dicha hermandad mi presente es de advertir que esto proviene la regla aia de ser aviendo dinero para ello pues no manda que en su defecto lo aian de aprovisar los hermanos con que en estos términos no se pueda dar obligación en mi presente de hacer las expresadas honrras como no se da para la fiesta que también por capitulo se previene socorro a viudas, visitas de boticas por los alcaldes del colegio mi presente y otras cosas para que no aviendo dinero para ello no ai obligación para su efecto.*

*I para que en quanto a la ultima presentacion de dicho fiscal que se reduce a que el cavildo de elecciones aia de ser el primer día del año según capítulo de regla esto si se hubiera de contrario atendido y con refleccion mirado el final de dicha regla hallara que aunque previene aia de ser dicho cabildo día de año nuevo no prohibe el que sea desde esse día hasta el domingo inmediato en cuio tiempo en conformidad de dicha regla esta mi presente prompto ha celebrar el expresado cabildo por tanto=*

*Suplico a vuesa se sirva de determinar como en este escripto se contiene pido justicia y para ello*

*Claudio Justo      Juan Lopez Diaz de Mendoza*

*Excribano*

*Ilustrisimo Señor Provisor mando dar traslado a las otras partes con el termino y pena ordinaria=*

Así pues, el representante del Colegio-Hermandad justifica en esta carta los 3 aspectos requeridos:

1. Con respecto a las limosnas señala que en algunos años no se han podido recaudar y por tanto no se puede repartir si no ha habido recaudación. Indica que hasta el año nueve (1709) se habían dado las cuentas por los mayordomos. Pero que desde entonces no se dieron y que no corresponden a los actuales darlas sino a los que ostentaron el cargo en esos años y que es a estos a quienes deben reclamárselas.
2. Que igualmente, al faltar el dinero de las limosnas por no recaudarse no se han realizado honrras por los difuntos, socorros a viudas ni visitas a boticas por los alcaldes del Colegio.
3. Finalmente, con respecto a la celebración del cabildo de elecciones que había de celebrarse el primer día del año, se manifiesta que, aunque previene que sea ese día, no prohíbe que se celebre desde ese día hasta el domingo inmediato.

Se reflejan tres cuestiones menores desde la perspectiva actual, pero que en el contexto pia-

doso-religioso de la época constituían normas fundamentales en la organización de estas instituciones.

A tenor del remite de esta carta y de las Ordenanzas del Colegio de Boticarios de Sevilla de 1744, podemos deducir que el Colegio tomaba el nombre de San José porque los boticarios eran hermanos de la Hermandad del Gloriosísimo Patriarca San José ubicada en el Convento de San José. Así pues, existen dos instituciones, colegio y hermandad, que estarían vinculadas en dicho Convento de San José. El problema es que en 1625 había en la ciudad tres conventos de San José. Uno llamado de San José del Carmen (fundado por Santa Teresa de Jesús), de monjas de clausura de la orden de las carmelitas descalzas, ubicado en la calle Santa Teresa en pleno barrio de Santa Cruz que fue consagrado en 1616. Otro convento de clausura, llamado San José de la orden de las mercedarias descalzas, fue fundado en 1623 en la calle Levís. Y el tercero perteneciente a la orden masculina de los mercedarios descalzos ubicado la calle San José fundado en 1616. Los tres tuvieron una talla de la Inmaculada Concepción. El de San José de las carmelitas descalzas de Juan de Mesa (1610), el de San José de las mercedarias una talla del siglo XVIII, y el de San José de los mercedarios descalzos una talla, hoy en paradero desconocido, de Ruiz Gijón (1677). Solo queda funcionando en el mismo sitio, el de San José del Carmen ya que los otros dos desaparecieron de su emplazamiento. Parece difícil que conventos de monjas de clausura dieran cobijo o alquilaran dependencias a instituciones como un colegio de boticarios formado en esa época exclusivamente por varones. Así nos lo menciona la hermana archivera del Convento de San José del Carmen, hermana María Inés de Jesús que, ante nuestra pregunta sobre si en dicho convento pudiera haber estado establecido o alquilado el Colegio de Boticarios, nos dice mediante correo electrónico que: *“Puedo asegurarle que en el convento, y desde la fecha referida del 11 de junio de 1586, una vez impuesta la clausura, no ha habido en él más que carmelitas descalzas. La datación (1725) de esa carta como escrita en nuestro convento parece inverosímil y plantea el desafío de buscarle otra explicación”*.

Por ello nos inclinamos por ubicar el Colegio de Boticarios de San José desde su fundación en 1625 en el Convento de San José de los mercedarios descalzos de la calle San José, donde debió permanecer, al menos, hasta 1725. De este emplazamiento salió en algún momento, entre 1725 y 1744, para instalarse en el Hospital de San Cosme y San Damián. Francisco Murillo Campos [28] nos habla de la vinculación del Colegio de Boticarios con el hospital de San Cosme y San Damián en el siglo XVIII. Más recientemente lo corrobora el Profesor Carmona [34]. Es necesario referir que este Hospital de San Cosme y San Damián, también llamado de Las Bubas, se fundó en el siglo XIV tras la epidemia de peste de 1383, en la feligresía del Salvador. A finales del siglo XV se convierte en hospital de Bubas, y en 1559 se traslada a la calle Santiago, a la casa dejada por el Hospital de las Cinco Llagas. En 1574 es cedido a los hermanos de San Juan de Dios. Actualmente Hospital de Nuestra Señora de la Paz (San Juan de Dios), luego denominado del Salvador y de la Misericordia.

Los boticarios españoles del XVII obtuvieron diversos privilegios y títulos reales. En 1637, por Real Cédula de Felipe IV, se les exonera del pago de las contribuciones de gremios artesanales, confirmada en 1697 por Carlos II. Dicha prerrogativa se extendería, en 1650, a todos los boticarios, con independencia de si estaban o no colegiados, en la llamada Declaración de la Farmacia como Arte Científico [35]. A finales del XVII, por Real Cédula de Carlos II, se le otorga al Colegio sevillano los títulos de visitador, alguacil y fiscal de las visitas de la ciudad de Sevilla y su arzobispado. Ello significa que se les permitía nombrar los visitadores y la realización de dichas visitas. Este privilegio lo perderían en el siglo XVIII al pasar la potestad de las visitas de boticas a los protomédicos [36].

Un último privilegio del siglo XVII fue otorgado por Carlos II, quien poco antes de morir concedió, en noviembre de 1698, el privilegio de nobleza o Real a cambio del pago de 15.000 maravedíes cada 15 años. Esto le permite la palabra Real en la denominación de la institución. Podemos pensar que este privilegio tuviera su

origen en el agradecimiento de la Corona al papel de los farmacéuticos en el auxilio de la población en las terribles epidemias que padeció la ciudad, en especial la de peste de 1649 [35].

Los boticarios del siglo XVII van alcanzando posiciones científicas dejando atrás su aspecto gremial-artesanal. De tal forma, en el XVIII se hablará de “pharmaceuticos” como denominación con carácter más instruido para la profesión. Poco a poco se asemejan científicamente a los médicos hasta llegar a ser también universitarios en el XIX. Las exigencias de buena fama, honradez y capital para establecerse con botica persiguen que los medicamentos sean elaborados con la mayor calidad posible. Evitar fraudes, falsificaciones y otras conductas inmorales era esencial. Ser buen cristiano, devoto, con temor de Dios y seguir las corrientes imperantes era, en definitiva, vital en ese desarrollo para ejercer la profesión, máxime en una Sevilla contrarreformista.

Sin dudar, el pueblo de Sevilla se situó al lado de la corriente inmaculista y se organizaron actos de desagravio, procesiones, novenas, cultos... Abrazar el misterio inmaculista era ir a favor de corriente, del fervor popular, del pueblo que pasaba por las boticas a por sus medicamentos y charlaba de las noticias vivas del momento.

Las celebraciones inmaculistas de la Universidad (Medicina) son un reflejo en el que mirarse máxime la estrecha vinculación de médicos y boticarios a través de la terapéutica. Además, tomar como sede un convento, al crear el colegio en 1625, era propio de la época (normal-

mente alquilando dependencias del mismo) pero era fundamental hacerlo en uno con fuertes vínculos inmaculistas, como hemos visto en el de San José de los mercedarios descalzos. Abrazar el Colegio sevillano la facción inmaculista con el juramento desde 1625 suponía, en definitiva, defender la pureza de María y la de la profesión.

### 3. Conclusiones

El estudio realizado, con fuentes tanto primarias como secundarias, nos permite asegurar que, desde 1625, las Ordenanzas (eclesiásticas) del Colegio de Boticarios de San José de Sevilla establecían la obligación a los boticarios de hacer juramento del misterio de la Pura y Limpia Concepción de María, lo que es concordante con la fuerte adhesión inmaculista de la ciudad y sus corporaciones desde 1615. El secretario del Colegio de Farmacéuticos de Sevilla, poco antes de 1847, refiere dicho juramento de los boticarios realizado desde 1625, probablemente por tener acceso al documento hoy día perdido, reflejado por Chiarlone y Mallaina en el primer libro de Historia de la Farmacia en España. Un manuscrito de 1725 del Archivo del Palacio Arzobispal corrobora estos aspectos de nuestro estudio.

Posteriormente, normas administrativas en 1737 (Madrid) y 1744 (Sevilla) de los Colegios de Farmacéuticos incluyen nuevamente este juramento. Y finalmente, desde mitad del siglo XIX se incluye en el ámbito universitario. Esta circunstancia de patronazgo permanece vigente al presente en la profesión farmacéutica española.

### Referencias bibliográficas

1. Moreno Navarro I. Cofradías y Hermandades andaluzas: Estructura, simbolismo e identidad. Sevilla: Editoriales Andaluzas Unidas; 1985.
2. <https://blog.uchceu.es/farmacia/festividad-de-la-inmaculada-concepcion-patrona-de-farmacia/> (consultado 6 de noviembre de 2023).
3. Contreras Molina MC. Estudios universitarios de Farmacia: siglos XIX y XX. Tesis doctoral. Granada: Universidad de Granada; 1998.

4. Bastero de Eleizalde JL. La Inmaculada Concepción en los siglos XIX y XX. *Anuario de Historia de la Iglesia*. 2004;13:79-102.
5. Stratton S. La Inmaculada Concepción en el arte español. *Cuaderno de Arte e Iconografía*. 1998;1(2):40-5.
6. Hirn Y. *The Sacred Shrine: A Study of the Poetry and Art of the Catholic Church*. 2º ed. rev. por CH Talbot. Londres; 1958.
7. Martínez Vilches D. La Inmaculada Concepción en España. Un estado de la cuestión. *Ilu. Revista de Ciencias de las Religiones*. 2017;22:493-507.
8. Bastero de Eleizalde JL. La devoción mariana en las Universidades españolas. *Scripta Theologica*. 1988;20(1):203-14.
9. Calvo Portela JI. La Monarquía Hispánica defensora de la Inmaculada Concepción, a través de algunas estampas españolas del siglo XVII. *Anales de Historia del Arte*. 2013(23):155-168. [https://doi.org/10.5209/rev\\_ANHA.2013.v23.41908](https://doi.org/10.5209/rev_ANHA.2013.v23.41908)
10. Ortega Fray PA. (OFM). La tradición concepcionista en Sevilla. Siglos XVI-XVII. *Notas históricocríticas, con motivo de un proyecto de Monumento a la Inmaculada Concepción de esta ciudad*. Sevilla: Imprenta San Antonio; 1917.
11. Cortés Peña AL. Andalucía y la Inmaculada Concepción en el siglo XVII. En: Alcalá-Zamora J, Belenguer Cebrià E, coords. *Calderón de la Barca y la España del Barroco*. 2 vols. Madrid: Centro de Estudios Constitucionales; 2001:401-28.
12. Bastero de Eleizalde JL. El juramento inmaculista de la Real y Pontificia Universidad de México (1619). Edición del texto y comentario. En: *Evangelización y teología en América (siglo XVI): X Simposio Internacional de Teología de la Universidad de Navarra*. Tomo II. Pamplona; 1990:1089-109.
13. Sanz Serrano MJ. *Fiestas Sevillanas de la Inmaculada Concepción en el siglo XVII. El sentido de la celebración y su repercusión exterior*. Sevilla: Universidad de Sevilla, Colección Historia, Nº 130, y Ayuntamiento de Sevilla, ICAS; 2008.
14. Roda Peña J. La Inmaculada Concepción y la Hermandad del Silencio de Sevilla. *Manifestaciones Artísticas Entre los Siglos XVII al XX*. En: V Simposio Sobre Hermandades de Sevilla y su Provincia. Sevilla; 2004:2821-39.
15. Labarga F. El posicionamiento inmaculista de las cofradías españolas. *Anuario de Historia de la Iglesia*. 2004;13:23-44.
16. González de León F. *Historia crítica y descriptiva de las cofradías de penitencia, sangre y luz, fundadas en la ciudad de Sevilla*. Sevilla; 1852.
17. *Gaceta de Madrid*, números 6661 a 6666, 17- 22 de septiembre de 1852.
18. Bravo Díaz L. *La Sanidad española en tiempos de Bravo Murillo*. Tesis doctoral. Sevilla: Universidad de Sevilla; 2018.

19. Vicente González J. Pregón de la Inmaculada del Colegio Oficial de Farmacéuticos de la provincia de Jaén del año 2009. Jaén; 2009.
20. Archivo Real Academia Nacional de Farmacia. Madrid. Estatutos del Real Colegio de Profesores Boticarios de Madrid (1737).
21. Archivo Municipal de Sevilla. Sección 16, Varios Antiguos, Nº 370. Ordenanzas del Colegio de Boticarios de Sevilla (1744).
22. Fombuena Escudero M. Ordenanzas del Colegio de Boticarios de Sevilla (1744). Sevilla: Fundación Farmacéutica Avenzoar; 1995.
23. Rodríguez-Sala Gomezgil ML. La cofradía-gremio durante la Baja Edad media y siglos XVI y XVII, el caso de la cofradía de cirujanos, barberos, flebotomianos y médicos en España y la Nueva España. Barataria. Revista Castellano-Manchega de Ciencias Sociales. 2010;10:149-63, DOI: <http://dx.doi.org/10.20932/barataria.v0i10.173>.
24. Folch Jou G, Millán Guitarte MP. La Farmacia en Zaragoza a través del tiempo. Zaragoza: Colegio de Farmacéuticos de Zaragoza; 1985.
25. Fernández Carrión M, Valverde López JL. Farmacia y Sociedad en Sevilla en el siglo XVI. [Biblioteca de Temas Sevillanos]. Sevilla: Servicio de Publicaciones del Ayuntamiento de Sevilla; 1985.
26. González Arce JD. Sobre el origen de los gremios sevillanos. Archivo Hispalense: Revista histórica, literaria y artística. 1990;73(23):63-4.
27. Montoto S. Biografía de Sevilla. Sevilla: Ed. J Rodríguez Castillejo; 1990.
28. Murillo Campos F. Farmacéuticos ochocentistas pertenecientes al Colegio Farmacéutico de Sevilla. Boletín de la Sociedad Española de Historia de la Farmacia. B.S.E.H.F. 1954;V(17):1-17.
29. Archivo Histórico de la Diputación Provincial de Sevilla. Hospital de las San Cosme y San Damián (vulgo de las Bubas). Legajo 23. Relación de hermanos fundadores. 1512.
30. González Lara F, Ramos Carrillo A. Sevilla y el oficio del arte del medicamento. MDXCI. Sevilla: Real e Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Sevilla; 2017.
31. Chiarlone Q, Mallaina C. Ensayo sobre la Historia de la Farmacia. Madrid: Imprenta de D. Santiago Saunaque; 1847.
32. Folch Jou G, Puerto Sarmiento FJ. Origen y evolución de las corporaciones farmacéuticas españolas. Atti e memorie della Academia Italiana di Storia della Farmacia. 1984;(2):1-19.
33. Archivo del Palacio Arzobispal de Sevilla (A.P.A.S.). Sección Justicia. Serie Hermandades, Legajo 82. Carta contestación de Juan López Díaz de Mendoza en nombre de la hermandad y colegio del Señor San Joseph de maestros Boticarios de esta ciudad [Sevilla] en los autos que se siguen a el pedimento del fiscal General de este Arzobispado [Sevilla]. 11 de diciembre de 1725.
34. Carmona García JI. El sistema de hospitalidad pública en la Sevilla del Antiguo Régimen. Sevilla: Diputación de Sevilla; 1979.

35. López Díaz MT. La profesión farmacéutica en Sevilla durante el siglo XVII. En: Directorio de Boticarios de 1625. Edición facsímil. Sevilla: Padilla Ed; 1991.
36. Valverde López JL, Serrano González M, Suñé Arbussá JM. El Colegio de Boticarios de Sevilla visto a través de sus ordenanzas. *Ars Pharmaceutica*. 1971;XII:121-89.

Este trabajo debe ser citado como:

Moreno-Toral E, Ramos-Carrillo A. El origen histórico de la Inmaculada Concepción como patrona de los farmacéuticos españoles. *Rev Esp Cien Farm*. 2023;4(2):29-43.

Revisión

## Análogos de la GLP-1, liraglutida en la pérdida de peso

### GLP-1 analogues. Liraglutide on weight lose

**Ortiz AR**

Farmacéutico comunitario

\* Correspondencia: aleortrom@gmail.com

Recibido: 13.05.23; aceptado: 18.07.23

**Resumen:** La obesidad es un problema muy importante de Salud Pública a nivel mundial y está asociado con un incremento de padecer un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad renal crónica, distintos tipos de cáncer, alteraciones osteomusculares y problemas relacionados con la imagen, entre otros. Su principal tratamiento se basa en obtener unos hábitos de vida saludables, con ejercicio físico diario y una dieta hipocalórica, pero a veces, esto no es posible conseguirlo y se necesita una ayuda farmacológica, la cual cada vez es más común ver en las prescripciones de los pacientes. Métodos: Estudios realizados en pacientes obesos, obesos con pre-diabetes y obesos con diabetes mellitus tipo 2, demuestran que la utilización de los análogos de la GLP1 ayuda en la pérdida de peso de los pacientes, y como consecuencia, disminuye en gran medida el riesgo a padecer enfermedad antes descritas. Resultados y conclusiones: Siempre se ha buscado un tratamiento efectivo para la obesidad, ya sea farmacológico, nutricional o quirúrgico y podemos asegurar que el tratamiento farmacológico con liraglutida para pacientes con obesidad y pacientes con DM2 mejora su control glucémico, peso y colesterol. El objetivo de este manuscrito es conocer un tratamiento farmacológico que pueda ayudar a pacientes con obesidad a reducir su peso, mejorando su control glucémico y evitando así diferentes enfermedades asociadas a esta patología.

**Abstract:** Obesity is a critical public worldwide health issue and is associated with different pathologies such as the increase of cardiovascular disease risk, type 2 of Diabetes Mellitus, chronic kidney disease, different types of cancer, musculoskeletal disorders and image problems, among others. Main treatments for obesity are based healthy lifestyle habits, including physical exercise and hypocaloric diet, but occasionally, additional pharmacological help is required. Studies in obese patients with pre-diabetes and patients with type 2 diabetes mellitus have proven that the use of GLP-1 analogues helps patients to lose weight, and as a consequence, reduces the risk of suffering diverse diseases. Extensive

research has been conducted on effective treatments for obesity. Pharmacological treatments with Liraglutide have proven to be among the most successful interventions for addressing the obesity with patients with diabetes mellitus type 2, improving their glycemic levels, weight and controlling the cholesterol. The aim of this article is to provide insights of the medication Liraglutide as a treatment for obesity to reduce weight, improve glycemic control and prevent other associated diseases.

**Palabras clave:** obesidad, riesgo cardiovascular, análogo del péptido similar al glucagón (GLP-1), liraglutida, Saxenda.

**Keywords:** obesity, cardiovascular risk, glucagon like peptide 1 analog, liraglutide, Saxenda.

## 1. Introducción

La obesidad es uno de los problemas más graves de salud pública a los que se enfrenta España en estos tiempos que corren, tanto es así, que la Organización Mundial de la Salud (OMS) la ha llegado a declarar como pandemia, la pandemia del siglo XXI.

Es una enfermedad que se establece a nivel mundial, tanto en países desarrollados como subdesarrollados o en vías de desarrollo, de manera que se puede apreciar un crecimiento

en la prevalencia de todos los países del mundo en las últimas décadas, un crecimiento que llega a ser altamente preocupante (Figura 1). Este aumento en el padecimiento de la obesidad es motivo de gran preocupación para la población, debido a la relación que tiene con el aumento en el padecimiento de diferentes patologías cardiovasculares (CV) y renales, y para la salud pública, por el gasto que ello conlleva, gastos de tratamientos farmacológicos que puede llegar a ser crónicos, gastos producidos por ingresos hospitalarios, cuidados intensivos, etc... [1].

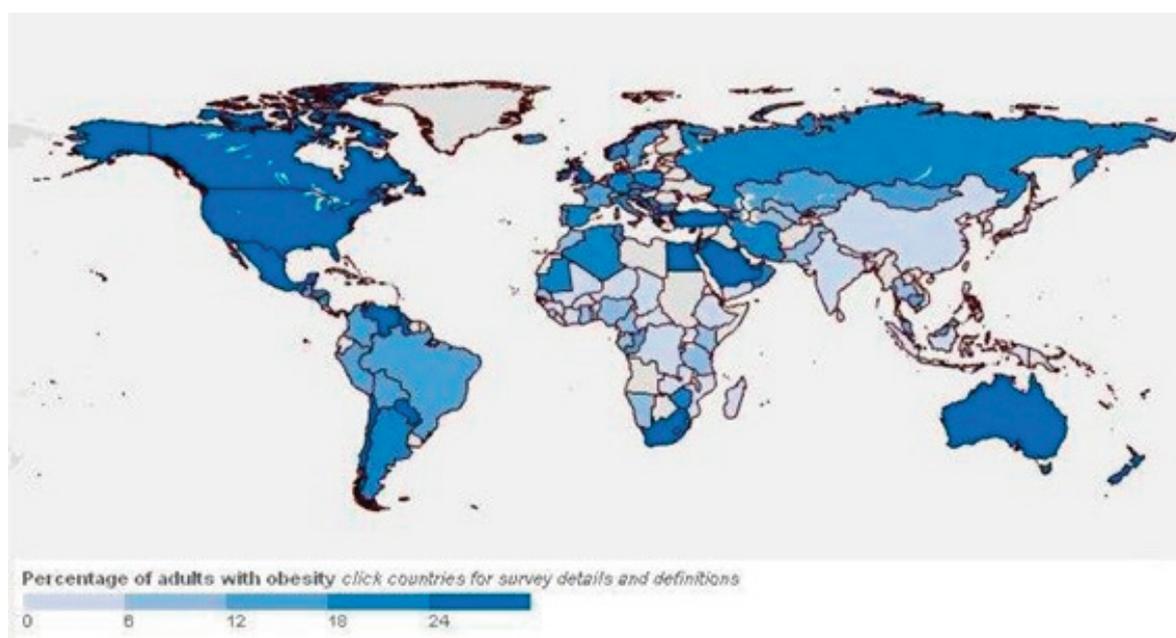


Figura 1. Mapa mundial de la obesidad. Fuente: IASO [2]

En España, el Estudio Nutricional de la Población Española (ENPE) de 2016 estimó que la población adulta española presentaba una prevalencia de sobrepeso del 39,3 % y de obesidad general del 21,6 %, sumando un total del 60,9 % de la población española, la cual padecía sobrepeso u obesidad, siguiendo una tendencia ascendente y en constante aumento a lo largo de los años, pudiendo llegar a tener en años venideros un porcentaje de >70% de los españoles con sobrepeso y >40% de ellos con obesidad [3, 4]

Según diferentes datos obtenidos en diferentes hospitales de España, el riesgo por enfermedad cardiovascular está aumentado en las personas que padecen obesidad, de los cuales el 20-30 % de las muertes producidas por enfermedad cardiovascular es atribuible al exceso de peso [5], demostrándose que la obesidad está relacionada con el descenso de la esperanza de vida, tanto que en una persona con obesidad mórbida la reducción de su esperanza de vida puede estimarse en 5 a 20 años menos.

Todo ello, nos lleva a asegurar que la obesidad constituye un factor de riesgo modificable en cuanto a la morbilidad y mortalidad, en las cuales un tratamiento efectivo es muy favorable para la salud, disminuyendo así el gasto público y mejorando la calidad y la esperanza de vida del paciente con obesidad. En esta revisión veremos cómo actúan en el organismo los análogos de la GLP-1 y qué beneficios tiene para el paciente obeso en su tratamiento.

## 2. Metodología

Para la elaboración de este documento se ha buscado información en las principales webs de búsqueda de artículos científicos tales como PubMed, Scopus, National Library of Medicine y Google Scholar, así como información proporcionada por el departamento del Centro de Información al Medicamento del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Sevilla.

## 3. Resultados y discusión

El Péptido Similar al Glucagón (GLP-1), junto con el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), son péptidos hormonales capaces de regular la secreción de glucagón en el organismo, de esta manera, cuando el organismo detecta una hipoglucemia, es capaz de aumentar los niveles de glucagón, entre otros procesos, y viceversa.

Entre muchos de los efectos que produce el glucagón en nuestro sistema, encontramos la capacidad de disminuir la ingesta de alimentos produciendo sensación de saciedad, y debido también a que aumenta la actividad del tejido adiposo, y por tanto incrementa el gasto energético, el glucagón tiene efectos positivos en la pérdida de peso (Figura 2) [6].

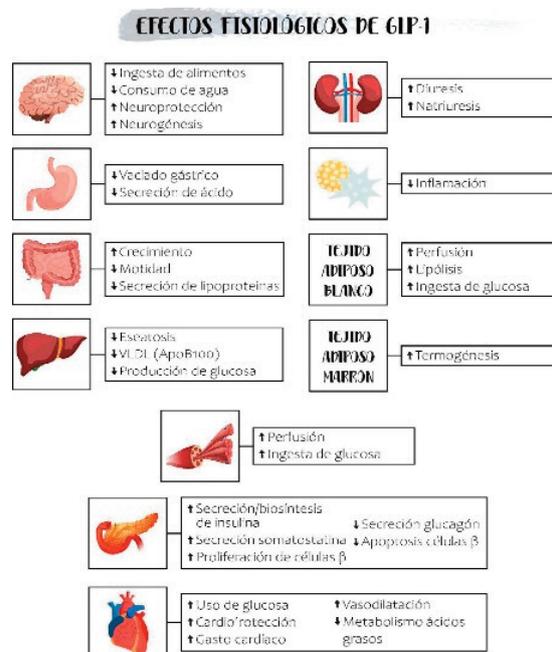


Figura 2. Efectos fisiológicos de la GLP-1

Los medicamentos análogos de la GLP-1 se utilizan para controlar la glucemia en el tratamiento de la DM2 en adultos que no la pueden controlar con ejercicio y dieta. A pesar de ser un tratamiento para la DM2, existen cada vez más pacientes con obesidad, pero sin DM2 que vienen a la farmacia con el tratamiento prescrito, aunque no financiado, de análogos de la GLP-1 para conseguir adelgazar de forma rápida [7].

Estos medicamentos son capaces de activar los receptores GLP-1 con mayor resistencia a la degradación por la enzima DPP-4, causando efectos estimulantes de la producción de insulina dependiente de glucosa, retrasando la velocidad de vaciamiento gástrico y disminuyendo la secreción de glucagón. Como consecuencia y resultado de ello, disminuye la tasa de hiperglucemia y del peso corporal y es capaz de controlar los valores de glucosa, en ayunas y posprandial. Además, los análogos de la GLP-1, tienen efectos beneficiosos marcados en el sistema cardiovascular y renal, los cuales se

ven alterados, en la mayoría de las veces, en pacientes con obesidad [8, 9, 10].

Actualmente se encuentran en el mercado diferentes presentaciones de aGLP-1 de adminis-

tración semanal y de administración diaria que podemos resumir en las siguientes tablas (Tabla 1 y Tabla 2)

**Tabla 1.** Presentaciones aGLP-1 de Administración Semanal

Principio Activo	Exenatida prolongada	Dulaglutida	Semaglutida
Presentación	BYDUREON 2 mg polvo/disolvente	TRULICITY 0,75 mg , 1,5 mg,	OZEMPIC 0,25 mg, 0,5mg, 1mg
	4 plumas dosis única	4 plumas	pluma de 1,5 ml y de 3 ml
Vía de administración	SUBCUTÁNEA		
Frecuencia	SEMANAL		
Posología habitual	2 mg una vez por semana	Monoterapia: 0,75 mg una vez a la semana.  En combinación: 1,5 mg una vez a la semana.  Se puede aumentar la dosis en 1,5 mg cada 4 semanas hasta un máximo de 4,5 mg a la semana.	Dosis inicial: 0,25 mg una vez a la semana.  Después de 4 semanas, se incrementa a 0,5 mg una vez a la semana.  Transcurridas 4 semanas se puede incrementar a 1 mg una vez a la semana
Horario	A cualquier hora del día, con o sin comidas		
Olvido de dosis	Si se olvida una dosis, administrarla tan pronto como sea posible si quedan al menos 3 días (72 horas) hasta la próxima dosis programada. Si quedan menos de 72 horas, omitir la dosis olvidada y administrar la siguiente dosis en el día programado.		

**Tabla 2.** Presentaciones de aGLP-1 de Administración Diaria

Principio Activo	Semaglutida	Exenatida	Liraglutida	Lixisenatida
Presentación	RYBELSUS 3 mg, 7 mg y 14 mg	BYETTA 5 mcg, 10mcg	VICTOZA 6 mg/ml	LYXUMIA 10 mcg, 20 mcg
	30 comprimidos	1 pluma 60 dosis	2 plumas 3 ml	2 plumas 14 dosis
Vía de administración	ORAL	SUBCUTÁNEA		
Frecuencia	DIARIA			
Posología habitual	Dosis inicial: 3 mg/día. Tras 4 semanas, aumentar a 7 mg/día y tras otras 4 semanas, se puede aumentar a 14 mg/día (dosis máxima)	5 mcg dos veces al día durante al menos un mes.  La dosis puede aumentarse a 10 mcg dos veces al día	Dosis inicial 0,6 mg al día.  Transcurrida al menos una semana, se incrementa a 1,2 mg y hasta 1,8 mg	Dosis inicial: 10 mcg una vez al día, durante 14 días.  Dosis de mantenimiento: a partir del día 15, dosis fija de 20 mcg una vez al día
Horario	Administración con estómago vacío y ayuno previo de 6 horas, con no más de 120 ml de agua, sin ingesta en la media hora posterior de alimentos, bebidas, ni de otros medicamentos	60 minutos antes de las dos comidas principales del día, separadas unas 6 horas o más. No administrar después de las comidas	A cualquier hora del día, con o sin comidas, preferiblemente en torno a la misma hora todos los días	60 minutos antes de la comida
Olvido de dosis	Continuar con la siguiente dosis pautada	Continuar con la siguiente dosis pautada	Si se olvida una dosis, administrar tan pronto como sea posible. Si han pasado más de 12 horas, omitir la dosis olvidada. Administrar la siguiente dosis, al día siguiente.	Administrar 60 minutos antes de la siguiente comida

Los medicamentos análogos de la GLP-1 están siendo cada vez más prescritos por endocrinos para ayudar al paciente con obesidad a perder peso, junto con una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física [11], siempre y cuando el índice de masa corporal sea:

- superior o igual a 30 Kg/m<sup>2</sup> o
- entre 27 Kg/m<sup>2</sup> y 30 Kg/m<sup>2</sup> que presentan una comorbilidad relacionada con el peso, como prediabetes o diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, dislipemias o apnea obstructiva del sueño.

Liraglutida:

La dosis inicial de Liraglutida es de 0.6 mg diarios, la cual hay que incrementar en 0.6mg en intervalos semanales para mejorar la tolerancia gastrointestinal, hasta una dosis total diaria de 3 mg.

Liraglutida comparte una homología del 97% con el glucagón *like peptide* 1 (GLP-1) nativo, y las concentraciones terapéuticas se sostienen durante 24 h tras una dosis única. Éste ejerce un marcado incremento en las sensaciones de saciedad y plenitud, al tiempo que reduce la sensa-

ción de hambre y el consumo prospectivo de alimentos.

El programa de desarrollo clínico de liraglutida se denomina SCALE (Satiety and Clinical Adiposity, Liraglutide Evidence). Este programa consta de cuatro estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de grupos paralelos y multicéntricos. En todos ellos el tratamiento se inició a 0,6 mg, seguido por escalado semanal de la dosis en incrementos de 0,6 mg hasta alcanzar la dosis diaria máxima de 3,0 mg. Para realizar este estudio se tuvo que dotar a los participantes de una instrucción para el seguimiento de una dieta hipocalórica de 500 Kcal diarias y se recomendó la realización de actividad física prescrita de forma continuada.

Dentro de estos cuatro programas destacamos tres, el programa enfocado a pacientes con prediabetes diagnosticada y con obesidad, el programa realizado en pacientes obesos con DM2, y el programa de mantenimiento:

- SCALE Obesidad y prediabetes

Se trata de un estudio de 56 semanas realizado en sujetos adultos con sobrepeso (IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> con comorbilidades) u obesidad (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), sin diabetes, en el cual se hicieron 2 grupos, a un grupo se administró liraglutida y al otro un placebo. El grupo de liraglutida perdió una media de 8,4 $\pm$ 7,3 kg, equivalente a un 8,0 $\pm$ 6,7 % del peso inicial, en comparación con los 2,8 $\pm$ 6,5 kg (2,6 $\pm$ 5,7 %) del grupo placebo.

Para los completadores, la pérdida de peso fue aún mayor: 9,6 kg (9,2 %) con liraglutida vs. 3,7 kg (3,5 %) con placebo. Además, el 63,2 % de los sujetos aleatorizados a liraglutida consiguió una pérdida ponderal  $>5$  %, y hasta un 33,1 % perdieron más del 10 % de su peso inicial (27,1 % y 10,6 % con placebo, respectivamente).

En cuanto al control glucémico, en los sujetos que recibieron liraglutida, la incidencia de nuevos casos de prediabetes (7,2 % vs. 20,7 %;  $p < 0,001$ ) y de diabetes (0,2 % vs. 1,1 %;  $p = 0,0003$ ) fue significativamente menor que en los que recibieron placebo.

- SCALE diabetes: Liraglutida en sujetos obesos con diabetes mellitus tipo 2

En este estudio, 846 sujetos obesos con diabetes mellitus tipo 2 fueron aleatorizados (2:1:1) a recibir liraglutida 3,0 mg (n=423), liraglutida 1,8 mg (n=211) o placebo (n=212). Tras 56 semanas, la pérdida ponderal fue de 6,4 kg (5,9 % del peso inicial) con liraglutida 3,0 mg y de 2,2 kg (2,0 % del peso inicial) con placebo. De forma paralela, el porcentaje de pacientes que consiguieron perder más del 5 % (54,3 % vs. 21,4 %,  $p < 0,0001$ ) o más del 10 % (25,2 % vs. 6,7 %,  $p < 0,0001$ ) de su peso inicial fue también superior con liraglutida 3,0 mg que con placebo.

- SCALETM mantenimiento: Liraglutida y regancia ponderal

Este estudio se examinó la capacidad de liraglutida 3,0 para mantener y aumentar una pérdida ponderal  $\geq 5$  %, conseguida con una dieta hipocalórica y el fomento de la práctica regular de ejercicio, en sujetos con sobrepeso (IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> con comorbilidades) u obesidad sin diabetes. Los sujetos fueron aleatorizados 1:1 para recibir liraglutida 3,0 mg (n=212) o placebo (n=210), y tras 56 semanas, el grupo de liraglutida perdió 6,0 $\pm$ 7,3 kg adicionales (el 6,2 % del peso inicial), frente al 0,1 $\pm$ 6,9 kg (el 0,2 % del peso inicial) del grupo placebo ( $p < 0,0001$ ). De forma similar, más pacientes con liraglutida perdieron  $\geq 5$  % (50,5 vs. 21,8 %;  $p < 0,001$ ) y  $\geq 10$  % (26,1 vs 6,3 %,  $p < 0,0001$ ) del peso inicial [12].

Liraglutida ha sido evaluado en otros estudios de más de 3000 pacientes con sobrepeso, hipertensión, hiperlipidemia o diabetes. En estos estudios se administró el fármaco durante un año, dando como resultado una pérdida de peso corporal desde el 5 % hasta el 10% en el 33 % de los pacientes en estudio [13, 14].

Después de diferentes estudios en pacientes obesos con y sin DM2, en los cuales se aplicó una dosis diaria de liraglutida a un grupo y una dosis diaria de placebo a otro grupo durante 56 semanas, los resultados en la pérdida de peso son significativamente mayores en aquel grupo de pacientes que utilizaron liraglutida que en los que se administró un placebo.

Además, en aquellos pacientes tratados con liraglutida, no se notificaron episodios hipoglucémicos graves que requiriesen la asistencia de terceras personas.

Aun habiéndose conocido reacciones adversas leves de hipoglucemias en pacientes con obesidad en tratamiento con Liraglutida, se recomienda suspender la medicación o pasar a otra familia farmacológica si transcurridos 3 meses no se alcanza una pérdida de peso de >5 % del peso corporal total del paciente.

#### 4. Conclusiones

El tratamiento farmacológico con Liraglutida en pacientes obesos que no han respondido correctamente a una dieta hipocalórica y a un incremento en la actividad física diaria, debería ser una opción beneficiosa para considerar para tratar un problema generalizado, a nivel mundial, como es la obesidad, enfermedad prácticamente huérfana de tratamientos farmacológicos.

Una detección precoz a nivel de atención primaria podría resolver, en gran medida, un diagnóstico de esta enfermedad y otras enfermedades asocia-

das a ella. El tratamiento farmacológico de pacientes obesos puede llegar a ser muy beneficioso tanto para la persona como para el Sistema de Salud, puesto que, si un paciente reduce su peso y consigue una educación nutricional adecuada, en combinación con ejercicio físico, se ahorrarían muchos costes en ingresos por enfermedades cardiovasculares, tratamientos para la diabetes (generalmente financiados y de coste elevado), ahorro en pruebas diagnósticas, etcétera.

Este tipo de tratamiento farmacológico de la obesidad no debería suponer una amenaza para el Sistema Sanitario, el cual podría tener una opción más que acertada para el tratamiento de una enfermedad que puede producir a la larga un gasto sanitario mayor, y que ha demostrado su eficacia en este grupo poblacional cada vez más elevado.

#### Conflicto de intereses:

El autor no declara ningún conflicto de intereses.

#### Referencias bibliográficas

1. Martínez LI, Jiménez A, Tarraga L, Madrona F, Tárraga PJ. Obesidad: una epidemia en la sociedad actual. Análisis de los distintos tipos de tratamiento: motivacional, farmacológico y quirúrgico. JONNPR. 2019;4(11):1112-54. doi: 10.19230/jonnpr.3209.
2. Vliet-Ostaptchouk JV, Hofker MH, Schouw YT, Wijmenga C, Onland-Morent NC. Genetic variation in the hypothalamic pathways and this role on obesity. *Obes Rev.* 2009;10:593-603.
3. Instituto Nacional de Estadística [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, y Política Social [actualizado el 21 de diciembre 2016; citado agosto 2012]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np582.pdf>
4. Instituto Nacional de Estadística [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [actualizado el 14 de marzo 2017; citado 16 marzo 2017]. Disponible en: <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2011/NotaTecnica2011-12.pdf>
5. Gil A. Obesidad y genes. *Vox Paediatrica.* 2002;10:40-45.

6. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:606-12.
7. Abuabara E, Correa J, Daza R, Florez A, Herrera L, Leal V, Lopera M, Pájaro N, Pérez C, Raad M, Rico J, Sepúlveda Y, Villacob A, Yoli A. Agonistas del receptor GLP-1. *Arch de medicina*. 2021;17(2):2. doi: 10.3823/1463.
8. García A. Medicamentos análogos de la GLP-1: problemas de suministro. Portal del medicamento. Julio 2023. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/fr/noticiasdestacados/destacados/medicamentos-analogos-glp-1-problemas-suministro>.
9. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(12):728-42. doi: 10.1038/nrendo.2012.140.
10. Saraiva FK, Sposito AC. Cardiovascular effects of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;22(13):142. doi: 10.1186/s12933-014-0142-7.
11. Ficha técnica saxenda 6 mg/ml solución inyectable en pluma precargada. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/115992003/FT\\_115992003.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/115992003/FT_115992003.html)
12. Lecube A, Freitas P, Monereo S, Souto S, Tinahones F. En: Consenso ibérico sobre el tratamiento farmacológico de la obesidad en el paciente adulto: posicionamiento de las Sociedades Española y Portuguesa para el estudio de la obesidad (SEEDO-SPEO); 12 de Julio de 2018; Madrid; España; p. 2-3.
13. Whitten JS. Liraglutide (Saxenda) for Weight Loss. *Am Fam Physician*. 2016;15;94(2):161-6.
14. Ard J, Fitch A, Fruh S, Herman L. Weight Loss and Maintenance Related to the Mechanism of Action of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists. *Adv Ther*. 2021;38(6):2821-2839. doi: 10.1007/s12325-021-01710-0.

Este trabajo debe ser citado como:

Ortíz AR - Análogos de la GLP-1, liraglutida en la pérdida de peso. *Rev Esp Cien Farm*. 2023;4(2):44-51.

Revisión

## La microbiota intestinal como marcador clínico de enfermedades: aplicación en diagnóstico, prevención y tratamientos

### Gut microbiota as a clinical marker of diseases: application in diagnosis, prevention and treatments

Martínez – Cabrera I<sup>\*1</sup>, García A<sup>2</sup>

<sup>1</sup> PhD Medical Basic Sciences. PhD Pharmaceutical Sciences, MD Biochemistry, MD Clinical Trials. Consultant. FreeLancer. Miami, USA

<sup>2</sup> Pharmaceutic Degree. Licensed. Central Services IBSalut. Palma de Mallorca. Balearic Islands. Spain.

\* Correspondencia: ileanamart@gmail.com

Recibido: 13.06.23; aceptado: 14.09.23

**Resumen:** Contexto. Existen suficientes estudios que avalan la posible inclusión de la determinación de la taxa microbiana intestinal, abundancia y su relación con mediadores de la respuesta del organismo frente a fármacos y vacunas; en los protocolos de evaluación de su efectividad. Objetivos. Argumentar la inclusión de la abundancia y diversidad de los géneros/especies de la microbiota intestinal, como criterio de efectividad en la intervención con medicamentos y vacunas, en humanos. Métodos. Fueron consultadas diferentes bases de datos que proveen de información a NCBI (PubMed, PubMed Central, MeSH, NLM Catalog, BioProject, Protein Clinical Trials gov, Nucleotides). Resultados. De un total de 19520 referencias pertenecen a las bases de PubMed Central y 8850 a PubMed (buscadas por los términos gut microbiota drug pharmacology), acerca de la microbiota intestinal presente en animales y humanos; tanto en organismos sanos como en enfermos. Como resultado, 145 referencias están relacionadas con ensayos clínicos, una incluida en BioProject, 18 relacionadas con estudios meta-análisis (microbiota meta analysis drugs) y la evaluación de la efectividad de vacunas (17 referencias), lo cual permite afirmar que la microbiota intestinal podría ser un biomarcador para la evaluación de fármacos, probióticos, prebióticos, su implantación en intestino; destinadas a la prevención de enfermedades microbianas. Conclusiones. Estas evidencias permiten proponer la inclusión de un sistema de búsqueda y conexión informativa entre grupos de medicamentos, estructura tridimensional, moduladores y mediadores de la respuesta inmune, me-

tabólica, taxa (biomarcadores), relación inter-reinos, mecanismos de las enfermedades, localización; de manera que se fusione toda la información genómica, bacterioma, viroma, micoma, metaboloma y proteoma humano; en una subplataforma para los profesionales biomédicos.

**Abstract:** Context. There are enough studies that support the possible inclusion of characterization of intestinal microbial taxa, abundance and its relationship with mediators of the body's response to drugs, vaccines and immunotherapies; in the protocols for evaluating their effectiveness. Aims. To argue the significance of including the evaluation of the abundance and genera/species diversity of the gut microbiota, as a criterion of effectiveness of the intervention with drugs and vaccines, in humans. Methods. Different databases that provide information to NCBI (PubMed, PubMed Central, MeSH, NLM Catalog, BioProject, Protein Clinical Trials gov, Nucleotides) were consulted. Results. Of a total of 19520 references belong to the PubMed Central databases and 8850 to PubMed (searched for the terms gut microbiota drug pharmacology), about the animal and human gut microbiota, in both, healthy and patients. As a result of this search, 145 of the references are related to clinical trials, one is included in BioProject, 18 related to meta-analysis studies (microbiota meta-analysis drugs) and the evaluation of the effectiveness of vaccines designed (17 references) allow us to state that the microbiota could be a biomarkers for the evaluation of drugs, probiotics, prebiotics, its implantation of in the gut and for the protection against microbial diseases. Conclusions. Those evidence allow proposing the inclusion of a search system and connection of information from drugs groups, their tridimensional structures, modulators and mediators of immunity and metabolic responses, gut microbio taxa involved (biomarkers), point of inter-kingdoms relation, diseases mechanisms, location; such that the information of genome, bacteriome, virome, mycome, metabolome, human and microbio proteome can be available in a informatics platform for biomedical staff.

**Palabras clave:** Microbiota intestinal, metagenoma, farmacología, metabolome.

**Keywords:** Gut microbiota, metagenome, pharmacology, metabolome.

## 1. Introduction

The gut microbiota has been associated to many diseases with different etiologic origins. Clinical studies are each time near to explain some unknown pharmacology responses; probably, attributed to the interactions among microbes and the host's mucosa and lumen, in drugs absorption events and their action mechanisms. Medical practices should take in account the human individual differences in the content and microbial diversity, which could explain some unexpected responses to drugs, vaccines and conventional treatments [1].

Since the International Human Microbiome Project (MetaHIT project) was supported, it has ushered in a new era for the field of gastroenterology; and the development of metagenomic platforms has been substituting the culture-dependent techniques [2]. The results generated from that project have demonstrated

some differences among gut microbiota patterns in subjects and its significant correlations with a wide range of diseases [3].

The called core of gut microbial and variable taxa has been related to the development of multiple human physiologic functions such as immunity, mucosal protection against pathogens, digestion of food and nutrients availability for human metabolism [2].

There are many evidences about the significance of gut microbes in drugs absorption, induction of host responses against pathogens, and as synergist or antagonist mediators of drugs and vaccines pathways [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51].

Some bacterially derived metabolic processes of SCFAs, bile acids (BAs), indole derivatives and

polyamines have potential to modulate hosts' drug metabolism systems [52]. On the other hand, the drugs also affect the nutrient status of gut microbiota metabolism. Therefore, the regulation of drugs metabolism by gut microbiota is a critical avenue to explain variations in drugs pharmacokinetics [53].

The gut microbiota is considered a possible marker to evaluate the effect of the drugs and vaccines in human response before and after the administration. The design of pharmacological tools related to gut microbiota and omic techniques will allow a constant actualisation to sanitary professionals for their clinical activities, epidemiological and contribution to design of new diseases treatments.

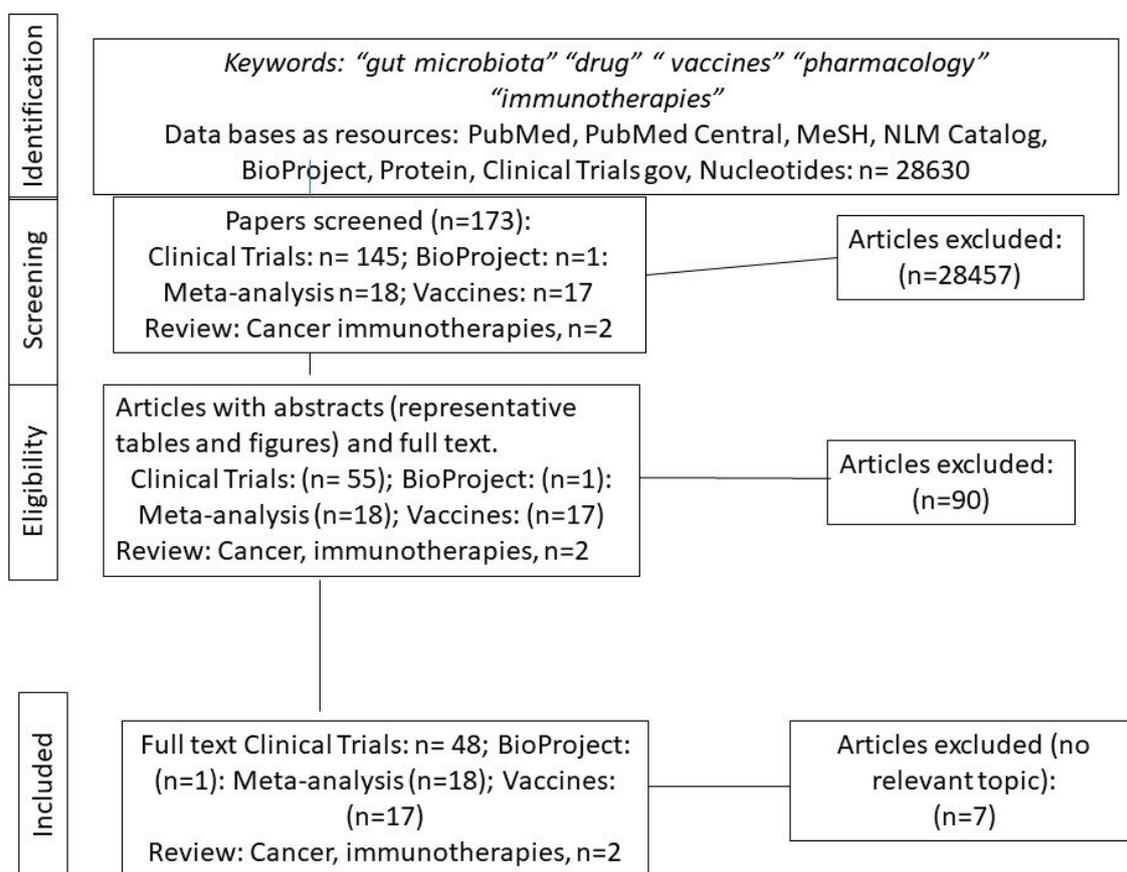
This systematic review aims to show some arguments, recommendations and tools that would be advantaged for a better access of me-

dicine professional, pharmacologists, biochemists and microbiologists in comprehension to the relation between gut microbiota and drugs/vaccines, as biomarkers.

## 2. Material y methods

This systematic review was conducted following the PRISMA protocol [54].

The study design includes the identification of research questions, selection of relevant literature. These studies were filtering according to inclusion and exclusion criteria, collection and organization of the data (Fig. 1). The relevant articles were retrieved by scrutinizing key scientific databases (PubMed, PubMed Central, MeSH, NIH Catalog, BioProject, Protein, ClinicalTrials.gov, Nucleotides) and search engines (Google Scholar).



The search methodology design was effective following keywords as followed: "gut microbiota", "drug", "pharmacology", "immunotherapies". The found articles with this strategy were screened for the respective content in this review, e.g., "clinical trial", "BioProject", "meta-analysis", "vaccines", "immunotherapies". All the identified articles in terms of title, abstract, and content were double-checked according to the inclusion and exclusion criteria (Table 1).

Tabla 1. Inclusion and exclusion criteria for articles.

Inclusion criteria	Exclusion criteria
Journal articles, conference papers, and book chapters written in English between 2001 and 2021, from NCBI (PubMed, PubMed Central, <b>MeSH</b> , <b>NIH Catalog</b> , <b>BioProject</b> , <b>Protein</b> , <b>ClinicalTrial.gov</b> , <b>Nucleotides</b> )	Articles written in languages other than English
Articles published with title, abstract and full text	Articles with no available full text
Articles about : "gut microbiota", "drug", "pharmacology", "meta-analysis", "vaccines", "clinical trial"	Newspapers, posters, and letters to the editors  Articles with evidences about gut microbiota pattern changes; but without arguments to explain its effect in immunity, metabolic pathways or in signaling mechanisms of diseases.

### 3. Results and Discussion

Professional experience has demonstrated us that until recently, the researchers did not consider the gut microbiota contribution in many important human mechanisms such as the estimate of intake energy in these pathways and the utilization of dietary metabolites; such as that have been reviewed by Xiao and Kang [55]. However, it is necessary to include the input from microbiota in all human functions directly or indirectly relation; for instance, in gut mucosal protection and absorption, in metabolism of target tissues (white and brown adipose), in cold-induced thermogenesis, among others.

In fact, as a result of the present searching, of 28630 references searched for the terms "gut microbiota, drug, pharmacology, immunotherapies", 19520 studies belong to PubMed Central databases and 8850 to PubMed about gut virus, bacteria, fungi and archaeas, in human and animal organisms. Clinical trials recommendations have been documented by 145 references (finally, 48 selected for the relevance), a reference in BioProject databases, 18 references concern to meta-analysis and 17 about vaccines; that support the existence of differences in taxa and abundance of microbes in subjects treated with drugs and vaccines; with conventional vaccines and new generation (Figure 1).

#### *Antecedents which define gut microbiota as biomarkers of diseases*

The human body and microbiota (eukaryotic

microbes, viruses, bacteriophages, archaea, and bacteria which live in the human body) have a recognized symbiotic relationship (metabolic and immunological mutuality contribution), across a homeostatic balance between them. This balance (homeostasis) could be disturbed by different factors and plays a fundamental role in human health; depending on the healthy functioning of these microorganisms [56,57]. Some epidemics diseases (inflammatory, metabolic, autoimmune, cancer and cardiovascular) are related to disturbs in microbiota patterns in human, known as dysbiosis [57,58]. The anatomical sites more representative for taxonomic microbial classification in the body are: the hair, skin, nostrils, oral cavity, esophagus, stomach, colon, and vagina. There are substantial taxonomic variations in the composition of microbial communities, depending on the anatomical zone in the same person (intraindividual), or in different people (interindividual) at the same anatomical site [59].

The development of Omics tool techniques (genomic, metagenomic, metabolomic, proteomic, between others) have permitted to describe this symbiotic relation. Metagenomic sequencing of the human intestinal microbiome from a MetaHIT cohort study (genomes of the microbiota, both the microbial genes and gene products in fecal samples), has proposed the existence of a functional core (phyla Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria and Proteobacteria) as the necessary level of gut metagenome for the normal functioning of microbial ecosystem and the host [60,61].

The incidence and prevalence of obesity, asthma, food allergies, inflammatory bowel disease, juvenile type 1 diabetes and autism, among many others; probably, based on modern changes in early life events (abundant frequency of cesarean section in many countries, use of antibiotics during pregnancy, Western style diet, quality of water for consumption, stress) are related to the human microbiome, the loss of taxa crucial microbial (diversity), and the loss of their roles in shaping human physiology [57].

Peterson et al. [56] referred to the gut bacterial markers characteristic of human inflammatory diseases. Among the significant changes associated with Crohn's disease (CD) were the increase in microbial diversity, in mucosal adherent bacteria, Firmicutes, *Enterobacteriaceae*, *Ruminococcus gnavus* and enteropathogenic bacteria levels while the amount of Bifidobacteria, *Lachnospiraceae* and *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia* was decreased compared to healthy.

As a possible biomarker, the pattern of gut microbiota in ulcerative colitis (UC) is different to CD patients; so that, in UC patients, the microbial diversity and levels of *Clostridium* coccoiides, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Lachnospiraceae* decrease, while mucosal adherent bacteria, *Helicobacteraceae*, Epsilon proteobacteria, Enteropathogenic bacteria (including *Escherichia coli*), *Ruminococcus gnavus* levels increase [56].

Those differences have also been detected in both, fecal and colonoscopy samples (from lumen and mucosa) in some pathologies such as obesity, diabetes and digestive diseases as polypos [62,63,64].

A recent study about the possible significance of gut microbiota in the etiology of pulmonary diseases suggested that bacterial metagenomics markers could be a complementary diagnostic tool.

Gu et al. [3] found differences in the fecal microbiota between COVID-19 (emerging respiratory infectious disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) and H1N1 (seasonal influenza A) patients; and among healthy (control group, HC), COVID-19 and H1N1 patients. The clinical manifestations and transmission routes of H1N1 are similar to those of COVID-19. However, the authors shown the community richness and microbial diversity were significantly lower in COVID-19 and H1N1 patients than in HC. The abundance

of *Prevotella*, *Ezakiella*, *Murdochella*, and *Porphyromonas* was higher in the H1N1 group than in COVID-19 patients. The differences detected in the genera abundance were correlated to clinical indexes, including white blood cell count, CRP, procalcitonin, d-dimer, IL-2, IL-4, IL-6, and TNF- $\alpha$  in COVID-19 and H1N1 patients, respectively. Five final biomarkers (*Fusicatenibacter*, *Romboutsia*, *Intestinibacter*, *Actinomyces*, *Erysipelatoclostridium*) were selected to distinguish between the COVID-19 group and HC.

Gu et al. [3] shown that some oral, pulmonary and gut opportunist bacteria (*Streptococcus*, *Rothia*, *Veillonella* y *Actinomyces*) were enriched in 30 hospitalized patients with COVID-19, while the levels of favorable bacteria *Agathobacter*, *Fusicatenibacter*, *Roseburia* and *Ruminococcaceae* were decreased.

In this sense, it is important a huge knowledge about microbiota composition in healthy and patients, demonstrated by researchers of University of Pittsburg School of Medicine; who have reported in the journal *Immunity*, new evidences in favor of leveraging gut microbiota to treat advanced colon cancer tumors resistant to conventional drug and immune therapies. Those researchers [58] are much better positioned to develop effective treatments with beneficial bacteria (and their products as drugs) as inducer of some T cell responses necessary for the immunity infiltration on the tumor, in colorectal cancer.

The novel drugs may be designed from this knowledge; and the treatments with the traditional drugs would be optimized if their pathway related to microbiota-host would be elucidated.

#### **Variation of diversity patterns: drugs and vaccines.**

The present review is a summary of a good part of arguments that support to microbiota as biomarkers; although there are differences in microbiota patterns among individuals, in the same person or between areas of gastrointestinal tract. Always, it will be able to compare before and after a treatment in the same subjects or patients treated referred to healthy or control subjects.

#### **Microbiota and drugs**

The interaction found between drugs and gut microbiota has suggested that some microbiota metabolites play an important role in the phar-

macology process [1,65]. The first argument is the way of the microbiota alters the effects of drugs in absorption events: that is the case of digoxin (drug used for the treatment of atrial fibrillation and congestive heart failure), in which, its active form can be reduced by colonic bacterium *Eubacterium lentum* (now referred to as *Eggerthella lenta*), specifically, by abundance of its enzyme cardiac glycoside reductase, induced by the digoxin. The contrary effect was found with a high-protein diet in mice and by treatment with antibiotics [66].

In the same line, various clinicians have noted an association between Parkinson's disease and *Helicobacter pylori* infection. Some research results shown the drug L-dopa (used in the treatment of this disease) could bind to *H. pylori*; and this might be the reason for the lower absorption of L-dopa in Parkinson's patients infected with *H. pylori*. When the patients were treated with antibiotic against this bacterium, L-dopa levels were increased in serum [66].

Important findings have demonstrated a second argument to attribute a significance role of drug in the microbiota modulation (negative or positively): several non-antibiotic drugs such as proton pump inhibitors and metformin change microbiome composition and function. These changes can influence health outcomes or reduce drug efficacy. The gut microbiome can directly influence an individual's response to a specific drug by enzymatically transforming the drug's structure and altering its bioavailability, bioactivity or toxicity, a phenomenon now referred to as pharmaco-microbiomics [67].

One of the most important and complete study about the effect of 24 drugs on the gut microbiota, their collaborative paper with host or by competitive action was developed by Vila et al. [68]. Proton pump inhibitors (PPI) resulted to have a diverse spectrum of changes in gut bacterial taxa. The persistent use of PPI has been negatively associated with microorganisms such as: *Eubacterium hallii*, *Eubacterium ventriosum*, *Coprococcus catus*, *Dorea*, *Dorea longicatena*, *Ruminococcaceae*, *Alcaligenaceae*, *Peptococcaceae*, *Dehalobacteriaceae*, *Coriobacteriaceae*; and were positively associated to: *Actinomycetaceae*, *Actinomyces*, *Bifidobacterium dentium*, *Lactobacillaceae*, *Lactobacillus*, *Streptococcaceae*, *Streptococcus*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus parasanguinis*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus\_salivarius*, *Clostridium bolteae*, *Erysipelotrichaceae*, *Veillonella*, *Pasteurellaceae*, *Haemophilus*,

*Haemophilus parainfluenzae*, *Micrococcaceae*, *Gemellaceae*, *Enterococcaceae*, *Fusobacteriaceae*, *Enterobacteriaceae*. In this case, as result of proton pump inhibitors action, the reduced gastric acidity lead to massive modification of gut microbiota pattern and the colonization resistance to enteric infections, including *Clostridium difficile*, *Campylobacter* and *Salmonella* [67].

Weersma et al. [67] also illustrated those changes as a result to different interactions between the gut microbiome and commonly used non-antibiotic drugs. Therefore, the medical specialist should consider the impact of chronic use of drugs as proton pump inhibitors (although it is very effective and have a very favorable safety profile) in the microbiota diversity and the theoretical adverse drug response with the prolonged use [67](Weersma et al., 2020).

Paracetamol and aspirin effects over microbiota taxa are different [67,69]. The effect in intake paracetamol was evaluated in several studies, including different population of Europe. One important finding was the similarity in two studies from Holland where paracetamol effect increased *Bifidobacterium dentium* and *Streptococcus salivarius* levels and decreased the family Lachnospiraceae and genera *Dorea*; while in United Kingdom, families of *Peptostreptococcaceae*, *Eubacteriaceae*, *Micrococcaceae* were more representative and *Christensenellaceae*, *Dehalobacteriaceae* and *Oxalobacteraceae* families decreased [67,68,70].

In the search for the regulation points of the expression of certain taxa, or in the synergistic or antagonist pharmacological mechanisms; Mukhtar et al. [71] confirmed the hypothesis of homology between membrane transporters of the gut microbiome and host intestinal epithelium from the analysis in vivo trial, in normal healthy male rats. These authors referred that orally administered drugs can be absorbed competitively by gut microbes, during their transit in the small intestine and it varies at various transit times [71]. The results could explain the decrease in bioavailability of drugs for the host when a treatment with antibiotics (reducing the gut microbiome) has been used preliminary; probably, because host and microbiota collaborate in the absorption and metabolism of drugs, as the case of acetaminophen or paracetamol [72].

The aspirin intake by more than 2.5% of population who participated in three independent Dutch cohorts; for instance, this was associated

to the increase of many genera and species: *Rothia*, *Bifidobacterium dentium*, *Bacteroides ovatus*, *Streptococcaceae*, *Streptococcus*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus parasanguinis*, *Streptococcus sanguinis*, *Clostridium bolteae*, *Blautia*, *Lachnospiraceae bacterium*. Unfavorably, a beneficial specie *Bifidobacterium adolescentis* (family *Bifidobacteriaceae*, genera *Bifidobacterium*) [73] was reduced in the population tested [67,68].

Vitamin D has been a purpose of some studies which also suggested that the amount of dietary and its circulating levels may be involved in maintaining immune homeostasis in healthy individuals, partially via modulating the gut microbial composition [74]. A study demonstrated the increase of the relative abundance of Bacteroidetes and the decrease of Proteobacteria, but only in biopsies from the upper gastrointestinal tract and not in fecal samples [75].

One of the most significant study developed by Singh et al. [76] confirmed that the supplementation with vitamin D impacted the Bacteroidetes/Firmicutes (B/F) ratio. Among other phyla, the relative abundance of Actinobacteria, Verrucomicrobia, *Bifidobacterium* (predominant genus in Actinobacteria) and *Akkermansia* (only known member of phylum Verrucomicrobia) also increased. In contrast, the abundance of several core genera in the phylum Firmicutes, such as *Roseburia*, *Ruminococcus*, and *Fecalibacterium* decreased post supplementation; whereas members of the phylum Bacteroidetes showed an increase in relative abundance of the genera *Bacteroides*, *Alistipes* and *Parabacteroides*, and a decrease in *Prevotella*. These results suggested that lower baseline levels of *B. acidifaciens* prior to vitamin D supplementation, combined with its continued depletion post supplementation may be indicative of poor response to vitamin D. In the other hand, those showed a high interpersonal variability in the response to vitamin D supplementation, the reasons for which are incompletely understood [76].

In addition, Weersma et al. [67] also referred to the increased levels of *Streptococcus salivarius* as a result to consumption of vitamin D as supplementary drug. *Streptococcus salivarius* produces antimicrobial peptides which are interspecies inhibitors controllers of strep throat infections caused by *Streptococcus pyogenes* [77].

The microbiome pattern analysis will prove more elements to explain why the deficient' levels of vitamin D in blood, in some human po-

pulation at the same geographic location; despite having a sufficient solar radiation and a Mediterranean style of food consumption.

In fact, several clinical trials are ongoing (accessed May 2021) estimated to prevention and treatment of COVID-19, include supplementary vitamin D treatment with the principal terms: probiotics (strains favorable for gut microbiota) and complementary (vitamin D and minerals). Chen and Vitetta [78] have reported some trial assays with those objectives in recent date, using probiotics. Because several studies have shown the dysbiosis in COVID-19 with decreased beneficial bacteria such as *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*; a new study (Clinical Trial NCT04666116) in Spain has been designed as well as a dietary supplementation of *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, *Lactobacillus rhamnosus* and, vitamin D, zinc, and selenium [78].

Microbiota, vaccines and immunotherapies

About pandemic disease COVID-19 caused by virus SARS-CoV-2, some viral and bacterial homeostatic mechanisms related to the pathogenic invasion have been clarified [3]. On the lookout for strategies to design some new vaccines or specific anti-viral drugs to prevent and treat the disease, scientific production has increased in this period of time: 2354 references about COVID-19 clinical trials, 103 clinical trials studies terminated, 473 references related to clinical trials of vaccines; 17 results about microbiota connected to COVID-19; and 3 clinical trials about microbiota connected to COVID-19 vaccines.

Logically, a rapid design of effective vaccines against SARS-CoV-2 was agreed [79]; but it should be opportune to research the bacterial environment in vaccination and post-vaccination; in fact, if the bacteria amount is reduced or the  $\alpha$ -diversity is modified.

The scientists research about the benefices of probiotics as possible complementary support to antiviral drugs and vaccines to prevention and treatment of COVID-19 [78].

The vaccine responses can also vary widely among people in different parts of the world, economic levels and the way of administration (oral or parenteral way). There are many studies that demonstrate the effect of vaccines over gut microbiota and vice versa [80,81,82,83,84,85].

Additionally, the economic level seems to have a relevant role in the efficacy of some parenteral vaccines; however, this was demonstrated that

combined diphtheria, tetanus, pertussis–hepatitis B virus–Hib (DTP–HepB–Hib) vaccines induced comparable levels of immunogenicity in low- income countries (LICs) and high- income countries (HICs). Although, in some countries, it has been demonstrated that the efficacy of new vaccines is lower in low- income and middle- income countries (LMICs); an actual viewpoint from studies about pneumococcal conjugate vaccines applied marks higher antibody titres in Africa, Southeast Asia and the Western Pacific than studies carried out in Europe and the Americas [84].

The advances in omic tools will be the most important complements to connect pharmacological pathways. For this reason, the characterization of human microbiota, microbiome, metabolome and proteome patterns involved in healthy and in the broad spectrum of disease, the treatment effect over these markers should be a point to beginning and favorable for the effective vaccines.

The immunotherapies are included in those lines of research; due to the dependency of immune-response and the pattern of individual gut microbiota; which is a key for a successful effect. In Figure 2A and B, this shows some of responses generated by gut microbiota in animal models.

Human studies demonstrated that gut microbiota composition and diversity were predictive of response to immune checkpoint inhibitor immunotherapy. A similar finding was that fecal microbiota transplantation (FMT) from immune checkpoint inhibitor responding patients to germ-free or antibiotic-treated mice could improve tumor control and ameliorate responses to immune checkpoint inhibitor, whereas FMT from non-responders failed to do so. In non-small cell lung cancer (NSCLC) and renal cell carcinoma (RCC), patients with a higher diversity of bacteria were more sensitive to anti-PD-1 therapy. Oral supplementation with *Akkermansia muciniphila* after FMT from immune checkpoint inhibitor non-responders restored anti-PD-1 therapy responses (Figure 2C). In melanoma patients, the diversity and composition of the gut microbiota were positively correlated with anti-PD-1 therapy responses. Mostly, immune checkpoint inhibitor responding patients with a higher abundance of *Faecalibacterium* and *Ruminococcaceae* in the gut displayed increased numbers of CD4+ T cells and CD8+ T cells in the periphery. Another study involving pa-

tients with metastatic melanoma indicated that *Bifidobacterium longum*, *Collinsella aerofaciens*, and *Enterococcus faecium* were more abundant in the baseline feces of responders (Figure 2C) [86].

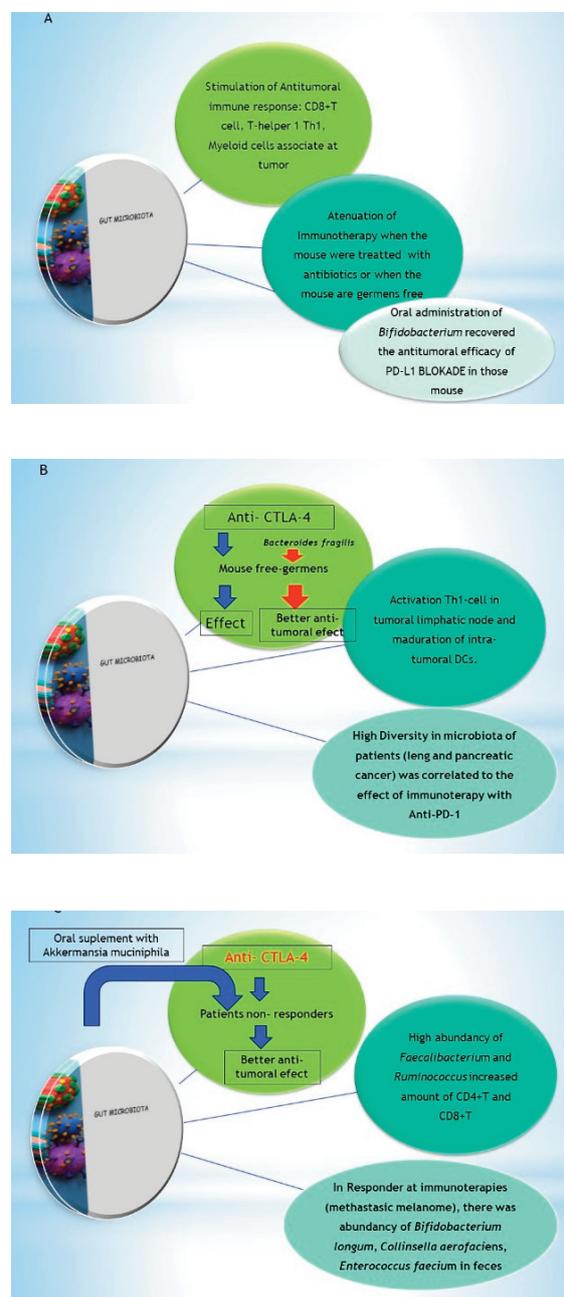


Figure 2. Some evidence about Microbiota as a fundamental key in immunotherapy treatments [86]. A: Some responses generated by gut microbiota in animal models treated with immunotherapies; B: Some responses generated by gut microbiota in animal models treated with immunotherapies; C, Some responses generated by gut microbiota in human patients treated with immunotherapies and the effect of immunotherapies in their gut microbiota pattern.

The recognition of the gut microbiome as the second human genome offers huge possibilities for a natural expansion of pharmacogenomics as an important tool for efficacy drug evaluation, and their connexion with complexity pathways of microbiota metabolites and host functions [67].

Medical staff needs some informatics tools concentrated in a simple pharmaco-metagenomic platform (which could be included in traditional NCBI databases) because there are a richness of the available databases and informatics platforms which provide evidence about microbioma and metabolome as biomarkers. This will be advantageous by having a frequent review about secondary effect of drugs over microbiota and other action mechanisms requires time to look for, which they not have available.

Finally, hospitality pharmaceuticals remain the actualization about new drugs, some modifications in traditional procedures and dose, using a variety of medical, pharmaceutical and scholarship databases as EMBASE [87]. This is one of the most complete databases within NCBI platform which includes a broad range of tools (Protein, Gene, BioSample, Bioproject Genome, Structure, Taxonomy, and PubMed, among others).

Additionally, Grey literature source is preferred by some scientists and clinical specialists for the available government reports, dissertations, conference proceeding and technical reports. Health prevalence or incidence databases: drugs and device regulatory agencies, clinical trial registries are reported by Grey Matters and Grey Literature Report databases [88,89].

However, the cost and difficulties of finding and cataloguing grey literature mean that it is very difficult to find large collections. There are some problems in the digital grey literature available, such as, the limited access to downloading of the reports and electronic startage. Therefore, the principal inconvenient of its use is the discovery, access, evaluation and curation of this information [88].

Medical professionals in Spain receive renovated information about advances in drugs application by their own efforts (but their available

time for this one is not enough), by limited access to congress or by communications from commercial agents of pharmaceutical and biotechnological companies. The novel research results about the effect of drugs over microbiota, and vice versa, should be easily available for an effective application.

For this reason, it would be essential to propose the integration of curate information in unique platform as proposed [90].

The doctors could have a frequent actualization about habitual microbiome in healthy and in patients before and after drugs administration, the synergy and their toxico-metagenomic effects. The medical specialists could access by their institutional sanitary technological net or by open access in NCBI and PubMed webs; for instance, pharma-metagenomic database would be created such as a sub-platform inner these.

That possibility will allow extending last scientific results to clinical practice in immediate actualization, day by day.

#### 4. Conclusions

Those evidences allow proposing the inclusion of a search system and connection of information from drugs groups, their tridimensional structures, modulators and mediators of immunity and metabolic responses generated, gut microbio taxa involved (biomarkers), point of inter-kingdoms relation, diseases, mechanism and location; such that all the information of the genome, metagenome (bacteriome, virome and mycome), metabolome, human and microbio proteome is merged into a single sub-platform included in NCBI platform.

#### Gratefulness

Authors thank Mr. Ángel García Álvarez, Specialist of Pharmaceutical Service in Inca Hospital, Illes Balears, Spain; and Miss Silvia Santamaría Rodríguez, Specialist of Hospitalary Pharmacy in University Hospital "Doctor Negrin", La Laguna, Las Palmas de Gran Canaria, Spain, for their contribution in providing information about the main sources of updating on medication and treatment issues.

## Referencias bibliográficas

1. Li X, Liu L, Cao Z, Li W, Li Hi, Lu C, Yang X, Liu Yu. Gut microbiota as an invisible organ that modulates the function of drugs. *Biomed Pharmacother.* 2020;121:109653. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109653
2. Preidis GA, Versalovic J. Targeting the human microbiome with antibiotics, probiotics, and prebiotics: gastroenterology enters the metagenomics era. *Gastroenterology.* 2009 May;136(6):2015-31. doi: 10.1053/j.gastro.2009.01.072. PMID: 19462507; PMCID: PMC4108289.
3. Gu S, Chen Y, Wu Z, Chen Y, Gao H, Lv L, Guo Fi, Zhang X, Luo R, Huang C, Lu H, Zheng B, Zhang J, Yan R, Zhang H, Jiang H, Xu Q, Guo J, Gong Y, Tang L, Li L. Alterations of the Gut Microbiota in Patients With Coronavirus Disease 2019 or H1N1 Influenza. *Clin Infect Dis.* 2020;71:2669–78. doi 10.1093/cid/ciaa709.
4. Bajaj JS, Heuman DM, Sanyal AJ, Hylemon PB, Sterling RK, Stravitz RT, Fuchs M, Ridlon JM, Daita K, Monteith P, Noble NA, White MB, Fisher A, Sikaroodi M, Rangwala H, Gillevet PM. Modulation of the metabiome by rifaximin in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy. *PLoS One.*2013;8(4):e60042. doi: 10.1371/journal.pone.0060042.
5. Dewulf EM, Cani PD, Claus SP, Fuentes S, Puylaert PG, Neyrinck AM, Bindels LB, de Vos WM, Gibson GR, Thissen JP, Delzenne NM. Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. *Gut.* 2013;62(8):1112-21. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303304.
6. Ahluwalia V, Wade JB, Heuman DM, Hammeke TA, Sanyal AJ, Sterling RK, Stravitz RT, Luketic V, Siddiqui MS, Puri P, Fuchs M, Lennon MJ, Kraft KA, Gilles H, White MB, Noble NA, Bajaj JS. Enhancement of functional connectivity, working memory and inhibitory control on multi-modal brain MR imaging with Rifaximin in Cirrhosis: implications for the gut-liver-brain axis. *Metab Brain Dis.* 2014; 29(4):1017-25. doi: 10.1007/s11011-014-9507-6.
7. Bruzzese E, Callegari ML, Raia V, Viscovo S, Scotto R, Ferrari S, Morelli L, Buccigrossi V, Lo Vecchio A, Ruberto E, Guarino A. Disrupted intestinal microbiota and intestinal inflammation in children with cystic fibrosis and its restoration with *Lactobacillus GG*: a randomised clinical trial. *PLoS One.* 2014;9(2):e87796. doi: 10.1371/journal.pone.0087796.
8. Napolitano A, Miller S, Nicholls AW, Baker D, Van Horn S, Thomas E, Rajpal D, Spivak A, Brown JR, Nunez DJ. Novel gut-based pharmacology of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One.* 2014;9(7):e100778. doi: 10.1371/journal.pone.0100778.
9. d'Ettorre G, Ceccarelli G, Giustini N, Serafino S, Calantone N, De Girolamo G, Bianchi L, Bellelli V, Ascoli-Bartoli T, Marcellini S, Turriziani O, Brenchley JM, Vullo V. Probiotics Reduce Inflammation in Antiretroviral Treated, HIV-Infected Individuals: Results of the "Probio-HIV" Clinical Trial. *PLoS One.* 2015; 10(9):e0137200. doi: 10.1371/journal.pone.0137200. PMID: 26376436; PMCID: PMC4573418.
10. Mikkelsen KH, Frost M, Bahl MI, Licht TR, Jensen US, Rosenberg J, Pedersen O, Hansen T, Rehfeld JF, Holst JJ, Vilsbøll T, Knop FK. Effect of Antibiotics on Gut Microbiota, Gut Hormones and Glucose Metabolism. *PLoS One.* 2015;10(11):e0142352. doi: 10.1371/journal.pone.0142352. PMID: 26562532; PMCID: PMC4643023.

11. Klaassen CD, Cui JY. Review: Mechanisms of How the Intestinal Microbiota Alters the Effects of Drugs and Bile Acids. *Drug Metab Dispos.* 2015;43(10):1505-21. doi: 10.1124/dmd.115.065698. PMID: 26261286; PMCID: PMC4576672.
12. Oda Y, Ueda F, Utsuyama M, Kamei A, Kakinuma C, Abe K, Hirokawa K. Improvement in Human Immune Function with Changes in Intestinal Microbiota by *Salacia reticulata* Extract Ingestion: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *PLoS One.* 2015;10(12):e0142909. doi: 10.1371/journal.pone.0142909. PMID: 26630568; PMCID: PMC4667990.
13. Rashid MU, Rosenborg S, Panagiotidis G, Söderberg-Löfdal K, Weintraub A, Nord CE. Ecological Effect of Ceftaroline-Avibactam on the Normal Human Intestinal Microbiota. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(8):4504-9. doi: 10.1128/AAC.00530-15. PMID: 25987638; PMCID: PMC4505277.
14. Arat S, Spivak A, Van Horn S, Thomas E, Traini C, Sathe G, Livi GP, Ingraham K, Jones L, Aubart K, Holmes DJ, Naderer O, Brown JR. Microbiome changes in healthy volunteers treated with GSK1322322, a novel antibiotic targeting bacterial peptide deformylase. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(2):1182-92. doi: 10.1128/AAC.04506-14. PMID: 25487798; PMCID: PMC4335841.
15. Citron DM, Tyrrell KL, Dale SE, Chesnel L, Goldstein EJ. Impact of Surotomycin on the Gut Microbiota of Healthy Volunteers in a Phase 1 Clinical Trial. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(4):2069-74. doi: 10.1128/AAC.02531-15. PMID: 26787687; PMCID: PMC4808227.
16. Shaw AG, Black N, Rushd A, Sim K, Randell P, Kroll JS, Epstein J. Assessing the Colonic Microbiota in Children: Effects of Sample Site and Bowel Preparation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(2):230-7. doi: 10.1097/MPG.0000000000001233. PMID: 27070657.
17. Toscano M, De Grandi R, Stronati L, De Vecchi E, Drago L. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 and *Bifidobacterium longum* BB536 on the healthy gut microbiota composition at phyla and species level: A preliminary study. *World J Gastroenterol.* 2017;23(15):2696-704. doi: 10.3748/wjg.v23.i15.2696. PMID: 28487606; PMCID: PMC5403748.
18. Boursi B, Werner TJ, Gholami S, Houshmand S, Mamtani R, Lewis JD, Wu GD, Alavi A, Yang YX. Functional imaging of the interaction between gut microbiota and the human host: A proof-of-concept clinical study evaluating novel use for 18F-FDG PET-CT. *PLoS One.* 2018;13(2):e0192747. doi: 10.1371/journal.pone.0192747. PMID: 29447210; PMCID: PMC5813966.
19. Elbere I, Kalnina I, Silamikelis I, Konrade I, Zaharenko L, Sekace K, Radovica-Spalvina I, Fridmanis D, Gudra D, Pirags V, Klovins J. Association of metformin administration with gut microbiome dysbiosis in healthy volunteers. *PLoS One.* 2018;13(9):e0204317. doi: 10.1371/journal.pone.0204317. PMID: 30261008; PMCID: PMC6160085.
20. Krumbeck JA, Rasmussen HE, Hutkins RW, Clarke J, Shawron K, Keshavarzian A, Walter J. Probiotic *Bifidobacterium* strains and galactooligosaccharides improve intestinal barrier function in obese adults but show no synergism when used together as synbiotics. *Microbiome.* 2018;6(1):121. doi: 10.1186/s40168-018-0494-4. PMID: 29954454; PMCID: PMC6022452.

21. Roman P, Estévez AF, Miras A, Sánchez-Labraca N, Cañadas F, Vivas AB, Cardona D. A Pilot Randomized Controlled Trial to Explore Cognitive and Emotional Effects of Probiotics in Fibromyalgia. *Sci Rep.* 2018;8(1):10965. doi: 10.1038/s41598-018-29388-5. PMID: 30026567; PMCID: PMC6053373.
22. Shimizu K, Yamada T, Ogura H, Mohri T, Kiguchi T, Fujimi S, Asahara T, Yamada T, Ojima M, Ikeda M, Shimazu T. Synbiotics modulate gut microbiota and reduce enteritis and ventilator-associated pneumonia in patients with sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care.* 2018;22(1):239. doi: 10.1186/s13054-018-2167-x. PMID: 30261905; PMCID: PMC6161427.
23. Wei S, Mortensen MS, Stokholm J, Brejnrod AD, Thorsen J, Rasmussen MA, Trivedi U, Bisgaard H, Sørensen SJ. Short- and long-term impacts of azithromycin treatment on the gut microbiota in children: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *EBioMedicine.* 2018;38:265-72. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.11.035. PMID: 30478001; PMCID: PMC6306380.
24. Suez J, Zmora N, Zilberman-Schapira G, Mor U, Dori-Bachash M, Bashiardes S, Zur M, Regev-Lehavi D, Ben-Zeev Brik R, Federici S, Horn M, Cohen Y, Moor AE, Zeevi D, Korem T, Kotler E, Harmelin A, Itzkovitz S, Maharshak N, Shibolet O, Pevsner-Fischer M, Shapiro H, Sharon I, Halpern Z, Segal E, Elinav E. Post-Antibiotic Gut Mucosal Microbiome Reconstitution Is Impaired by Probiotics and Improved by Autologous FMT. *Cell.* 2018;174(6):1406-23.e16. doi: 10.1016/j.cell.2018.08.047.
25. Bakker GJ, Schnitzler JG, Bekkering S, de Clercq NC, Koopen AM, Hartstra AV, Meessen ECE, Scheithauer TP, Winkelmeijer M, Dallinga-Thie GM, Cani PD, Kemper EM, Soeters MR, Kroon J, Groen AK, van Raalte DH, Herrema H, Nieuwdorp M. Oral vancomycin treatment does not alter markers of postprandial inflammation in lean and obese subjects. *Physiol Rep.* 2019;7(16):e14199. doi: 10.14814/phy2.14199. PMID: 31423751; PMCID: PMC6698488.
26. Bhattacharyya S, Ahmed AT, Arnold M, Liu D, Luo C, Zhu H, Mahmoudiandehkordi S, Neavin D, Louie G, Dunlop BW, Frye MA, Wang L, Weinshilboum RM, Krishnan RR, Rush AJ, Kaddurah-Daouk R. Metabolomic signature of exposure and response to citalopram/escitalopram in depressed outpatients. *Transl Psychiatry.* 2019;9(1):173. doi: 10.1038/s41398-019-0507-5. PMID: 31273200; PMCID: PMC6609722.
27. Bourke CD, Gough EK, Pimundu G, Shonhai A, Berejena C, Terry L, Baumard L, Choudhry N, Karmali Y, Bwakura-Dangarembizi M, Musiime V, Lutaakome J, Kekitiinwa A, Mutasa K, Szubert AJ, Spyer MJ, Deayton JR, Glass M, Geum HM, Pardieu C, Gibb DM, Klein N, Edens TJ, Walker AS, Manges AR, Prendergast AJ. Cotrimoxazole reduces systemic inflammation in HIV infection by altering the gut microbiome and immune activation. *Sci Transl Med.* 2019;11(486):eaav0537. doi: 10.1126/scitranslmed.aav0537. PMID: 30944164; PMCID: PMC6783302.
28. Burdet C, Grall N, Linard M, Bridier-Nahmias A, Benhayoun M, Bourabha K, Magnan M, Clermont O, d'Humières C, Tenailon O, Denamur E, Massias L, Tubiana S, Alavoine L, Andremont A, Mentré F, Duval X; CEREMI Group. Ceftriaxone and Cefotaxime Have Similar Effects on the Intestinal Microbiota in Human Volunteers Treated by Standard-Dose Regimens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(6):e02244-18. doi: 10.1128/AAC.02244-18. PMID: 30936104; PMCID: PMC6535507.

29. Chambers ES, Byrne CS, Ruyendo A, Morrison DJ, Preston T, Tedford C, Bell JD, Thomas L, Akbar AN, Riddell NE, Sharma R, Thursz MR, Manousou P, Frost G. The effects of dietary supplementation with inulin and inulin-propionate ester on hepatic steatosis in adults with non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(2):372-6. doi: 10.1111/dom.13500. Epub 2018 Sep 16. PMID: 30098126; PMCID: PMC6667894.
30. Conterno L, Martinelli F, Tamburini M, Fava F, Mancini A, Sordo M, Pindo M, Martens S, Masuero D, Vrhovsek U, Dal Lago C, Ferrario G, Morandini M, Tuohy K. Measuring the impact of olive pomace enriched biscuits on the gut microbiota and its metabolic activity in mildly hypercholesterolaemic subjects. *Eur J Nutr.* 2019;58(1):63-81. doi: 10.1007/s00394-017-1572-2. PMID: 29124388; PMCID: PMC6424929.
31. Hertel J, Harms AC, Heinken A, Baldini F, Thinnies CC, Glaab E, Vasco DA, Pietzner M, Stewart ID, Wareham NJ, Langenberg C, Trenkwalder C, Krüger R, Hankemeier T, Fleming RMT, Mollenhauer B, Thiele I. Integrated Analyses of Microbiome and Longitudinal Metabolome Data Reveal Microbial-Host Interactions on Sulfur Metabolism in Parkinson's Disease. *Cell Rep.* 2019;29(7):1767-77.e8. doi: 10.1016/j.celrep.2019.10.035. PMID: 31722195; PMCID: PMC6856723.
32. Lampe JW, Kim E, Levy L, Davidson LA, Goldsby JS, Miles FL, Navarro SL, Randolph TW, Zhao N, Ivanov I, Kaz AM, Damman C, Hockenbery DM, Hullar MAJ, Chapkin RS. Colonic mucosal and exfoliome transcriptomic profiling and fecal microbiome response to a flaxseed lignan extract intervention in humans. *Am J Clin Nutr.* 2019;110(2):377-90. doi: 10.1093/ajcn/nqy325. PMID: 31175806; PMCID: PMC6669062.
33. Ahmad SY, Friel J, Mackay D. The Effects of Non-Nutritive Artificial Sweeteners, Aspartame and Sucralose, on the Gut Microbiome in Healthy Adults: Secondary Outcomes of a Randomized Double-Blinded Crossover Clinical Trial. *Nutrients.* 2020;12(11):3408. doi: 10.3390/nu12113408. PMID: 33171964; PMCID: PMC7694690.
34. Birkeland E, Gharagozlian S, Birkeland KI, Valeur J, Måge I, Rud I, Aas AM. Prebiotic effect of inulin-type fructans on faecal microbiota and short-chain fatty acids in type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Eur J Nutr.* 2020 Oct;59(7):3325-3338. doi: 10.1007/s00394-020-02282-5. Erratum in: *Eur J Nutr.* 2020;59(7):3339-40. doi: 10.1007/s00394-020-02314-0. PMID: 32440730; PMCID: PMC7501097.
35. Castonguay-Paradis S, Lacroix S, Rochefort G, Parent L, Perron J, Martin C, Lamarche B, Raymond F, Flamand N, Di Marzo V, Veilleux A. Dietary fatty acid intake and gut microbiota determine circulating endocannabinoidome signaling beyond the effect of body fat. *Sci Rep.* 2020;10(1):15975. doi: 10.1038/s41598-020-72861-3. PMID: 32994521; PMCID: PMC7524791.
36. Chung WSF, Walker AW, Bosscher D, Garcia-Campayo V, Wagner J, Parkhill J, Duncan SH, Flint HJ. Relative abundance of the *Prevotella* genus within the human gut microbiota of elderly volunteers determines the inter-individual responses to dietary supplementation with wheat bran arabinoxylan-oligosaccharides. *BMC Microbiol.* 2020;20(1):283. doi: 10.1186/s12866-020-01968-4. PMID: 32928123; PMCID: PMC7490872.

37. Kummen M, Solberg OG, Storm-Larsen C, Holm K, Ragnarsson A, Trøseid M, Vestad B, Skår-dal R, Yndestad A, Ueland T, Svardal A, Berge RK, Seljeflot I, Gullestad L, Karlsen TH, Aa-berge L, Aukrust P, Hov JR. Rosuvastatin alters the genetic composition of the human gut microbiome. *Sci Rep.* 2020;10(1):5397. doi: 10.1038/s41598-020-62261-y. PMID: 32214138; PMCID: PMC7096534.
38. Nam B, Kim SA, Park SD, Kim HJ, Kim JS, Bae CH, Kim JY, Nam W, Lee JL, Sim JH. Regula-tory effects of *Lactobacillus plantarum* HY7714 on skin health by improving intestinal condi-tion. *PLoS One.* 2020;15(4):e0231268. doi: 10.1371/journal.pone.0231268. PMID: 32275691; PMCID: PMC7147770.
39. Palacios T, Vitetta L, Coulson S, Madigan CD, Lam YY, Manuel R, Briskey D, Hendy C, Kim JN, Ishoey T, Soto-Giron MJ, Schott EM, Toledo G, Caterson ID. Targeting the Intestinal Mi-crobiota to Prevent Type 2 Diabetes and Enhance the Effect of Metformin on Glycaemia: A Randomised Controlled Pilot Study. *Nutrients.* 2020;12(7):2041. doi: 10.3390/nu12072041. PMID: 32660025; PMCID: PMC7400852.
40. Park M, Choi J, Lee HJ. Flavonoid-Rich Orange Juice Intake and Altered Gut Microbiome in Young Adults with Depressive Symptom: A Randomized Controlled Study. *Nutrients.* 2020;12(6):1815. doi: 10.3390/nu12061815. PMID: 32570775; PMCID: PMC7353347.
41. Prizment AE, Staley C, Onyeaghala GC, Vivek S, Thyagarajan B, Straka RJ, Demmer RT, Knights D, Meyer KA, Shaikat A, Sadowsky MJ, Church TR. Randomised clinical study: oral aspirin 325 mg daily vs placebo alters gut microbial composition and bacterial taxa associated with colorectal cancer risk. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(6):976-87. doi: 10.1111/apt.16013. PMID: 32770859; PMCID: PMC7719064.
42. Reininghaus EZ, Platzer M, Kohlhammer-Dohr A, Hamm C, Mörkl S, Bengesser SA, Fellen-dorf FT, Lahousen-Luxenberger T, Leitner-Afschar B, Schöggel H, Amberger-Otti D, Wurm W, Queissner R, Birner A, Falzberger VS, Painold A, Fitz W, Wagner-Skacel J, Brunnmayr M, Rieger A, Maget A, Unterweger R, Schwalsberger K, Reininghaus B, Lenger M, Bastiaanssen TFS, Dalkner N. PROVIT: Supplementary Probiotic Treatment and Vitamin B7 in Depres-sion-A Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2020;12(11):3422. doi: 10.3390/nu12113422. PMID: 33171595; PMCID: PMC7695208.
43. Ried K, Travica N, Dorairaj R, Sali A. Herbal formula improves upper and lower gastroin-estinal symptoms and gut health in Australian adults with digestive disorders. *Nutr Res.* 2020;76:37-51. doi: 10.1016/j.nutres.2020.02.008. PMID: 32151878.
44. Schierová D, Březina J, Mrázek J, Fliegerová KO, Kvasnová S, Bajer L, Drastich P. Gut Mi-crobiome Changes in Patients with Active Left-Sided Ulcerative Colitis after Fecal Micro-biome Transplantation and Topical 5-aminosalicylic Acid Therapy. *Cells.* 2020;9(10):2283. doi: 10.3390/cells9102283. PMID: 33066233; PMCID: PMC7602113.
45. Shin NR, Gu N, Choi HS, Kim H. Combined effects of *Scutellaria baicalensis* with metformin on glucose tolerance of patients with type 2 diabetes via gut microbiota modulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;318(1):E52-E61. doi: 10.1152/ajpendo.00221.2019. PMID: 31770016.

46. Singh P, Rawat A, Alwakeel M, Sharif E, Al Khodor S. The potential role of vitamin D supplementation as a gut microbiota modifier in healthy individuals. *Sci Rep.* 2020;10(1):21641. doi: 10.1038/s41598-020-77806-4. PMID: 33303854; PMCID: PMC7729960.
47. Sunwoo J, Ji SC, Kim AH, Yu KS, Cho JY, Jang IJ, Lee S. Impact of Vancomycin-Induced Changes in the Intestinal Microbiota on the Pharmacokinetics of Simvastatin. *Clin Transl Sci.* 2020;13(4):752-60. doi: 10.1111/cts.12761. PMID: 32058642; PMCID: PMC7359932.
48. Wu WK, Panyod S, Liu PY, Chen CC, Kao HL, Chuang HL, Chen YH, Zou HB, Kuo HC, Kuo CH, Liao BY, Chiu THT, Chung CH, Lin AY, Lee YC, Tang SL, Wang JT, Wu YW, Hsu CC, Sheen LY, Orekhov AN, Wu MS. Characterization of TMAO productivity from carnitine challenge facilitates personalized nutrition and microbiome signatures discovery. *Microbiome.* 2020;8(1):162. doi: 10.1186/s40168-020-00912-y. PMID: 33213511; PMCID: PMC7676756.
49. Crovesy L, El-Bacha T, Rosado EL. Modulation of the gut microbiota by probiotics and symbiotics is associated with changes in serum metabolite profile related to a decrease in inflammation and overall benefits to metabolic health: a double-blind randomized controlled clinical trial in women with obesity. *Food Funct.* 2021;12(5):2161-70. doi: 10.1039/d0fo02748k. PMID: 33565558.
50. McKenna CF, Salvador AF, Hughes RL, Scaroni SE, Alamilla RA, Askow AT, Paluska SA, Dilger AC, Holscher HD, De Lisio M, Khan NA, Burd NA. Higher protein intake during resistance training does not potentiate strength, but modulates gut microbiota, in middle-aged adults: a randomized control trial. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2021;320(5):E900-E913. doi: 10.1152/ajpendo.00574.2020. PMID: 33682457.
51. Pham VT, Calatayud M, Rotsaert C, Seifert N, Richard N, Van den Abbeele P, Marzorati M, Steinert RE. Antioxidant Vitamins and Prebiotic FOS and XOS Differentially Shift Microbiota Composition and Function and Improve Intestinal Epithelial Barrier In Vitro. *Nutrients.* 2021;13(4):1125. doi: 10.3390/nu13041125. PMID: 33805552; PMCID: PMC8066074.
52. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(44):15718-23. doi: 10.1073/pnas.0407076101. PMID: 15505215; PMCID: PMC524219.
53. Yu JB, Zhao ZX, Peng R, Pan LB, Fu J, Ma SR, Han P, Cong L, Zhang ZW, Sun LX, Jiang JD, Wang Y. Gut Microbiota-Based Pharmacokinetics and the Antidepressant Mechanism of Paeoniflorin. *Front Pharmacol.* 2019;10:268. doi: 10.3389/fphar.2019.00268. PMID: 30949054; PMCID: PMC6435784.
54. McInnes MDF, Moher D, Thombs BD, McGrath TA, Bossuyt PM; and the PRISMA-DTA Group; Clifford T, Cohen JF, Deeks JJ, Gatsonis C, Hooft L, Hunt HA, Hyde CJ, Korevaar DA, Leeftang MMG, Macaskill P, Reitsma JB, Rodin R, Rutjes AWS, Salameh JP, Stevens A, Takwoingi Y, Tonelli M, Weeks L, Whiting P, Willis BH. Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies: The PRISMA-DTA Statement. *JAMA.* 2018;319(4):388-96. doi: 10.1001/jama.2017.19163. Erratum in: *JAMA.* 2019;322(20):2026. doi: 10.1001/jama.2019.18307. PMID: 29362800.

55. Xiao H, Kang S. The Role of the Gut Microbiome in Energy Balance With a Focus on the Gut-Adipose Tissue Axis. *Front Genet.* 2020;11:297. doi: 10.3389/fgene.2020.00297. PMID: 32318095; PMCID: PMC7154186.
56. Peterson CT, Sharma V, Elmén L, Peterson SN. Immune homeostasis, dysbiosis and therapeutic modulation of the gut microbiota. *Clin Exp Immunol.* 2015;179(3):363-77. doi: 10.1111/cei.12474. PMID: 25345825; PMCID: PMC4337670.
57. Ewald DR, Sumner SCJ. Human microbiota, blood group antigens, and disease. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med.* 2018 May;10(3):e1413. doi: 10.1002/wsbm.1413. Epub 2018 Jan 9. PMID: 29316320; PMCID: PMC5902424.
58. Overacre-Delgoffe AE, Bumgarner HJ, Cillo AR, Burr AHP, Tometich JT, Bhattacharjee A, Bruno TC, Vignali DAA, Hand TW. Microbiota-specific T follicular helper cells drive tertiary lymphoid structures and anti-tumor immunity against colorectal cancer. *Immunity.* 2021;54(12):2812-24.e4. doi: 10.1016/j.immuni.2021.11.003. PMID: 34861182; PMCID: PMC8865366.
59. Proctor LM. The Human Microbiome Project in 2011 and beyond. *Cell Host Microbe.* 2011 Oct 20;10(4):287-91. doi: 10.1016/j.chom.2011.10.001. PMID: 22018227.
60. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, et. al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464(7285):59-65. doi: 10.1038/nature08821. PMID: 20203603; PMCID: PMC3779803.
61. Lepage P, Leclerc MC, Joossens M, Mondot S, Blottière HM, Raes J, Ehrlich D, Doré J. A metagenomic insight into our gut's microbiome. *Gut.* 2013;62(1):146-58. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301805. PMID: 22525886.
62. Lavelle A, Lennon G, O'Sullivan O, Docherty N, Balfé A, Maguire A, Mulcahy HE, Doherty G, O'Donoghue D, Hyland J, Ross RP, Coffey JC, Sheahan K, Cotter PD, Shanahan F, Winter DC, O'Connell PR. Spatial variation of the colonic microbiota in patients with ulcerative colitis and control volunteers. *Gut.* 2015;64(10):1553-61. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307873. PMID: 25596182; PMCID: PMC4602252.
63. Martínez-Cabrera I, Capllonch-Amer G, Moreiro-Socias J, Alonso-Zulueta B, Vich F, Moll G, Vadillo V, García-Pertegaz MP, Sanchís P, García-Palmer FJ. Microbiota intestinal y salud en humanos: obesidad y diabetes mellitus tipo 2. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2018; 55(3): 157-66. Available from: [https://raem.org.ar/articulos\\_raem/microbiota-intestinal-y-salud-en-humanos-obesidad-y-diabetes-mellitus-tipo-2/](https://raem.org.ar/articulos_raem/microbiota-intestinal-y-salud-en-humanos-obesidad-y-diabetes-mellitus-tipo-2/)
64. Martínez-Cabrera I, Patricia Ortega-Moya S, Calafat-Sard M, Dolz-Abadía C, Asensio-Landa VJ, Bauzá-Thorbrügge M, Oliver-Oliver J, Hermida-Díaz C, García-Palmer FJ. Gut Microbiota: characterization in some patients with active digestive disorders. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2019;49(2):96-109. Available from: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=199361119003>.

65. Obanla T, Adjei-Fremah S, Gyawali R, Zimmerman T, Worku M, Ibrahim SA. Effects of Long Term Exposure to Aspirin on Growth, Functionality and Protein Profile of *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) (ATCC 53103). *Journal of J Food Res.* 2016;5(4):46-54. doi:10.5539/jfr.v5n4p46.
66. Klaassen CD, Cui JY. Review: Mechanisms of How the Intestinal Microbiota Alters the Effects of Drugs and Bile Acids. *Drug Metab Dispos.* 2015;43(10):1505-21. doi: 10.1124/dmd.115.065698. PMID: 26261286; PMCID: PMC4576672.
67. Weersma RK, Zhernakova A, Fu J. Interaction between drugs and the gut microbiome. *Gut.* 2020;69(8):1510-19. doi: 10.1136/gutjnl-2019-320204. PMID: 32409589; PMCID: PMC7398478.
68. Vich Vila A, Collij V, Sanna S, Sinha T, Imhann F, Bourgonje AR, Mujagic Z, Jonkers DMAE, Masclee AAM, Fu J, Kurilshikov A, Wijmenga C, Zhernakova A, Weersma RK. Impact of commonly used drugs on the composition and metabolic function of the gut microbiota. *Nat Commun.* 2020 Jan 17;11(1):362. doi: 10.1038/s41467-019-14177-z. PMID: 31953381; PMCID: PMC6969170.
69. Kim IS, Yoo DH, Jung IH, Lim S, Jeong JJ, Kim KA, Bae ON, Yoo HH, Kim DH. Reduced metabolic activity of gut microbiota by antibiotics can potentiate the antithrombotic effect of aspirin. *Biochem Pharmacol.* 2016 Dec 15;122:72-9. doi: 10.1016/j.bcp.2016.09.023. PMID: 27687643.
70. Jackson MA, Verdi S, Maxan ME, Shin CM, Zierer J, Bowyer RCE, Martin T, Williams FMK, Menni C, Bell JT, Spector TD, Steves CJ. Gut microbiota associations with common diseases and prescription medications in a population-based cohort. *Nat Commun.* 2018;9(1):2655. doi: 10.1038/s41467-018-05184-7. PMID: 29985401; PMCID: PMC6037668.
71. Mukhtar I, Anwar H, Hussain G, Rasul A, Naqvi SAR, Faisal MN, Mustafa I, Malik S, Shaukat A, Mirza OA, Sohail MU. Detection of Paracetamol as substrate of the gut microbiome. *Pak J Pharm Sci.* 2019;32(2 (Supplementary)):751-7. PMID: 31103967.
72. Malfatti MA, Kuhn EA, Murugesu DK, Mendez ME, Hum N, Thissen JB, Jaing CJ, Loots GG. Manipulation of the Gut Microbiome Alters Acetaminophen Biodisposition in Mice. *Sci Rep.* 2020;10(1):4571. doi: 10.1038/s41598-020-60982-8. PMID: 32165665; PMCID: PMC7067795.
73. Belenguer A, Duncan SH, Calder AG, Holtrop G, Louis P, Lobley GE, Flint HJ. Two routes of metabolic cross-feeding between *Bifidobacterium adolescentis* and butyrate-producing anaerobes from the human gut. *Appl Environ Microbiol.* 2006;72(5):3593-9. doi: 10.1128/AEM.72.5.3593-3599.2006. PMID: 16672507; PMCID: PMC1472403.
74. Luthold RV, Fernandes GR, Franco-de-Moraes AC, Folchetti LG, Ferreira SR. Gut microbiota interactions with the immunomodulatory role of vitamin D in normal individuals. *Metabolism.* 2017;69:76-86. doi: 10.1016/j.metabol.2017.01.007. PMID: 28285654.
75. Bashir M, Prietl B, Tauschmann M, Mautner SI, Kump PK, Treiber G, Wurm P, Gorkiewicz G, Högenauer C, Pieber TR. Effects of high doses of vitamin D3 on mucosa-associated gut microbiome vary between regions of the human gastrointestinal tract. *Eur J Nutr.* 2016 Jun;55(4):1479-89. doi: 10.1007/s00394-015-0966-2. Epub 2015 Jul 1. PMID: 26130323; PMCID: PMC4875045.

76. Singh P, Rawat A, Alwakeel M, Sharif E, Al Khodor S. The potential role of vitamin D supplementation as a gut microbiota modifier in healthy individuals. *Sci Rep.* 2020;10(1):21641. doi: 10.1038/s41598-020-77806-4. PMID: 33303854; PMCID: PMC7729960.
77. Wescombe PA, Heng NC, Burton JP, Chilcott CN, Tagg JR. Streptococcal bacteriocins and the case for *Streptococcus salivarius* as model oral probiotics. *Future Microbiol.* 2009;4(7):819-35. doi: 10.2217/fmb.09.61. PMID: 19722837.
78. Chen J, Vitetta L. Modulation of Gut Microbiota for the Prevention and Treatment of COVID-19. *J Clin Med.* 2021;10(13):2903. doi: 10.3390/jcm10132903. PMID: 34209870; PMCID: PMC8268324.
79. WHO. "Coronavirus disease (COVID-19): Vaccines and vaccine safety. WHO. 2023. Available from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=CjwKCAiArOqOBhBmEiwAsgeLmT8cez7pJQ5NWCzPl6sdNKYtCVcL8cpZDbhbQeQx6d6phqVmIDeVshoCorgQAvD\\_BwE](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=CjwKCAiArOqOBhBmEiwAsgeLmT8cez7pJQ5NWCzPl6sdNKYtCVcL8cpZDbhbQeQx6d6phqVmIDeVshoCorgQAvD_BwE)
80. Huda MN, Lewis Z, Kalanetra KM, Rashid M, Ahmad SM, Raqib R, Qadri F, Underwood MA, Mills DA, Stephensen CB. Stool microbiota and vaccine responses of infants. *Pediatrics.* 2014;134(2):e362-72. doi: 10.1542/peds.2013-3937. Epub 2014 Jul 7. PMID: 25002669; PMCID: PMC4187229.
81. de Jong SE, Olin A, Pulendran B. The Impact of the Microbiome on Immunity to Vaccination in Humans. *Cell Host Microbe.* 2020;28(2):169-79. doi: 10.1016/j.chom.2020.06.014. PMID: 32791110; PMCID: PMC7422826.
82. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, Yeoh YK, Li AYL, Zhan H, Wan Y, Chung ACK, Cheung CP, Chen N, Lai CKC, Chen Z, Tso EYK, Fung KSC, Chan V, Ling L, Joynt G, Hui DSC, Chan FKL, Chan PKS, Ng SC. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology.* 2020;159(3):9449-55.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.048. PMID: 32442562; PMCID: PMC7237927.
83. Yakabe K, Uchiyama J, Akiyama M, Kim YG. Understanding Host Immunity and the Gut Microbiota Inspires the New Development of Vaccines and Adjuvants. *Pharmaceutics.* 2021;13(2):163. doi: 10.3390/pharmaceutics13020163. PMID: 33530627; PMCID: PMC7911583.
84. Lynn DJ, Benson SC, Lynn MA, Pulendran B. Modulation of immune responses to vaccination by the microbiota: implications and potential mechanisms. *Nat Rev Immunol.* 2022;22(1):33-46. doi: 10.1038/s41577-021-00554-7. PMID: 34002068; PMCID: PMC8127454.
85. Mateos-Hernández L, Obregón D, Wu-Chuang A, Maye J, Bornères J, Versillé N, de la Fuente J, Díaz-Sánchez S, Bermúdez-Humarán LG, Torres-Maravilla E, Estrada-Peña A, Hodžić A, Šimo L, Cabezas-Cruz A. Anti-Microbiota Vaccines Modulate the Tick Microbiome in a Taxon-Specific Manner. *Front Immunol.* 2021;12:704621. doi: 10.3389/fimmu.2021.704621. PMID: 34322135; PMCID: PMC8312226.
86. Lu Y, Yuan X, Wang M, He Z, Li H, Wang J, Li Q. Gut microbiota influence immunotherapy responses: mechanisms and therapeutic strategies. *J Hematol Oncol.* 2022;15(1):47. doi: 10.1186/s13045-022-01273-9. PMID: 35488243; PMCID: PMC9052532.

87. Elsevier. EMBASE is the medical research database for high-quality, comprehensive evidence. 2024. Available from: <https://www.elsevier.com/products/embase>.
88. Dhakal K. Unpaywall. Resource review. Journal of the Medical Library Association. 2019; 107(2):286-8. doi: [dx.doi.org/10.5195/jmla.2019.650](https://doi.org/10.5195/jmla.2019.650). Available from: <https://jmla.pitt.edu/ojs/jmla/article/view/650>.
89. Farace DJ, Schöpfel J. Grey Literature in Library and information studies. Berlin: Walter de Gruyter GmbH & Co. KG.; 2010.
90. Aziz RK, Hegazy SM, Yasser R, Rizkallah MR, ElRakaiby MT. Drug pharmacomicrobiomics and toxicomicrobiomics: from scattered reports to systematic studies of drug-microbiome interactions. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2018; 14(10):1043-55. doi: [10.1080/17425255.2018.1530216](https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1530216).

Este trabajo debe ser citado como:

Martínez-Cabrera I, García A. La microbiota intestinal como marcador clínico de enfermedades: aplicación en diagnóstico, prevención y tratamientos. Rev Esp Cien Farm. 2023;4(2):52-70.

Revisión

## Alteraciones de la visión producidas por topiramato

### Vision alterations produced by topiramate

**Recuero MC**

Farmacia comunitaria.

\* Correspondencia: mcarmenrecuero@redfarma.org

Recibido: 04.10.23; aceptado 25.01.24

**Resumen:** El topiramato es un fármaco que comenzó a emplearse por sus propiedades anticonvulsivantes. Actualmente posee una gama más amplia de indicaciones, destacando la profilaxis de migraña. La existencia de múltiples casos recogidos en distintos artículos que relacionan el uso del topiramato con miopía transitoria y glaucoma agudo bilateral nos induce a realizar este estudio para discernir la posibilidad de un nuevo uso terapéutico del topiramato, con la finalidad de corregir un error de refracción ocular. Para ello se ha realizado una recopilación bibliográfica de varios artículos encontrados en la literatura. Los mecanismos de acción propuestos para explicar el efecto anticonvulsivante del topiramato se pueden resumir en las acciones inhibitoras sobre algunos tipos de canales de calcio activados por voltaje lo que aumenta la hiperpolarización provocada por los receptores GABA<sub>A</sub>. Además, el topiramato inhibe eficazmente varias isoformas de la anhidrasa carbónica, enzima que cataliza la conversión del CO<sub>2</sub> en bicarbonato. En todos los artículos revisados, el topiramato inducía miopía aguda transitoria. No obstante, también se asocia a otros síntomas y signos que no se encuentran presentes en todos los casos, como quemosis, edema ciliar, aumento de la presión intraocular y cierre del ángulo bilateral. Existen varias teorías para explicar dichos efectos secundarios del topiramato sobre el sistema ocular. Algunos autores se inclinan por un engrosamiento osmótico del cristalino. Otros, por un edema del cuerpo ciliar, que provoca un adelanto del complejo iris-cristalino, produciendo una disminución de la cámara anterior. Y otros piensan que se trata de una relación inmunológica a un complejo formado por la unión topiramato-proteína, que también provoca dicho adelanto del cristalino. Después de estudiar todos los casos clínicos, concluimos que no se puede llevar a cabo el uso terapéutico del topiramato para la corrección de un error refractivo.

**Abstract:** : Topiramate is a drug that started being used for its anticonvulsant properties, and through the years. It has been used for a wide range of applications, including migraine prophylaxis. The existence of multiple recorded cases in different articles, relating the use of topiramate in tran-

sitory myopia and bilateral acute glaucoma, leads us to carry out this bibliographic review to discern the possibility of a new therapeutic use of topiramate, aiming to correct ocular refraction error. For this reason, a bibliographical compilation of literature articles was found. The action mechanisms proposed to explain the topiramate anticonvulsant effect could be summarized in inhibitory actions over some types of calcium channels activated by voltage, increasing the hyperpolarization caused by the GABA<sub>A</sub> receptor. In addition, topiramate effectively inhibits several isoforms of carbonic anhydrase, an enzyme that catalyses the conversion of CO<sub>2</sub> in bicarbonate. In all reviewed articles, topiramate-induced acute myopia is transient. However, it is also associated with other symptoms and signs, not present in all the cases, such as chemosis, ciliary edema, increased intraocular pressure and closure of the bilateral angle. There are several theories explaining topiramate's side effects on the ocular system. Some authors incline towards a thickening of the osmotic lens, while others incline in ciliary body edema, which causes an increase in the iris-crystalline complex, resulting in a decrease in the previous chamber. Finally, others think it is an immunological relationship of a complex formed by a topiramate and protein bond, which also causes the crystalline to advance. After studying all clinical cases, we conclude that it is not possible to perform the therapeutic use of topiramate for the correction of a refractive error.

**Palabras clave:** topiramato, miopía, error refractivo, cristalino.

**Keywords:** topiramate, myopia, refractive error, crystalline.

## 1. Introducción

El topiramato es un fármaco que comenzó a emplearse por sus propiedades anticonvulsivantes. Su espectro antiepiléptico es bastante amplio, siendo utilizado durante años para una gama extensa de indicaciones como dolor neuropático, tratamiento de las dependencias, trastorno bipolar y prevención de la migraña.

El topiramato es un monosacárido sulfamato sustituido. Las dosis utilizadas comúnmente están en el intervalo de 50-400 mg por día. Se han descrito numerosos efectos secundarios oculares con el uso de topiramato, como el cierre del ángulo bilateral, la miopía aguda y estrías maculares [1].

En 1996 fue aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*) para el tratamiento de la epilepsia; más tarde, en 2004, fue aprobado su uso para la migraña. En julio de 1999 fue aprobado su uso en niños, como tratamiento coadyuvante en pacientes de dos años de edad o más con crisis epilépticas de inicio parcial. Más tarde, se aprobó para las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut, gene-

ralizadas tónico clónicas, y como monoterapia inicial para el inicio parcial o generalizado de epilepsia primaria [2].

El topiramato ha sido aprobado en la población adulta como terapia preventiva para el dolor de cabeza y migraña. No obstante, en 2011, la población pediátrica (0-16 años) representó el 7 % del total de su uso con 2,1 millones de prescripciones y 315.000 pacientes; el 81 % de los pacientes pediátricos tenían entre 10-16 años [3].

La existencia de múltiples casos recogidos en distintos artículos que relacionan el uso del topiramato con una miopía transitoria y glaucoma agudo bilateral, nos induce a realizar esta revisión bibliográfica para discernir en la posibilidad de uso terapéutico del topiramato para corregir un error de refracción ocular.

El glaucoma agudo de ángulo cerrado (ACG) por tratamiento con topiramato está bien documentado en adultos y el caso más extenso fue publicado en 2004 por Fraunfelder y cols. De estos, casi el 50 % había estado utilizando 50 mg o menos de topiramato, el 85 % de estos casos se produjo dentro de las dos primeras semanas, con

una media global de 7 días. Al duplicar la dosis, hubo 5 casos que presentaron los síntomas a las pocas horas de la administración del fármaco [4].

## 2. Material y métodos

En la base de datos biomédica PubMed se han introducido las palabras de búsqueda “myopia and topiramate”, y hemos encontrado 54 artículos, de los cuales se han seleccionado 13, basándonos en la búsqueda de casos clínicos relacionados con la aparición de miopía transitoria derivada del tratamiento con topiramato. En los archivos de la Sociedad Española de Oftalmología se han consultado las palabras “topiramato” y “miopía”. Para la búsqueda de indicaciones y reacciones adversas se ha empleado la ficha técnica del topiramato,

procedente de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

## 3. Resultados

### 3.1. Mecanismo de acción

El topiramato es un fármaco que parece hacer un poco de todo, ya que inhibe los canales de sodio dependientes de voltaje prolongando la inactivación rápida. Bloquea los receptores glutamatérgicos KA (y en menor proporción AMPA) y facilita la acción del GABA sobre el receptor GABAA. También aumenta la concentración de GABA, activa canales de potasio, lo que se atribuye a un efecto inhibitor de los canales de calcio L y es un débil inhibidor de la anhidrasa carbónica [5-6]. Todo ello puede esquematizarse en la siguiente figura 1.

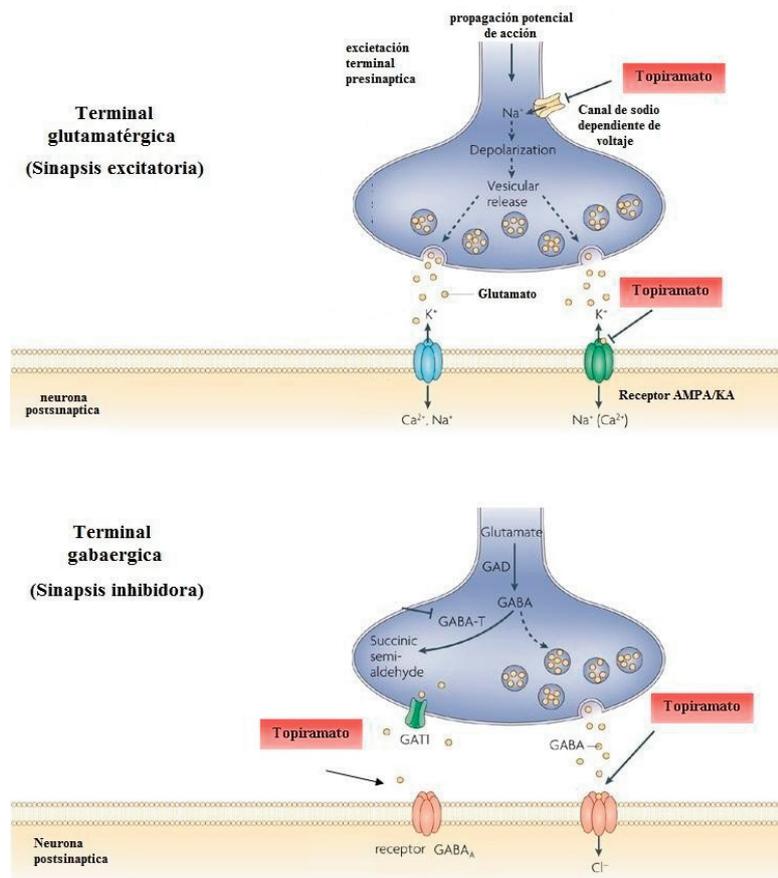


Figura 1. Mecanismo de acción a nivel del Sistema Nervioso Central [7].

Con respecto al sistema ocular, la miopía aguda y glaucoma de ángulo cerrado son dos de los muchos efectos adversos del topiramato, y el mecanismo subyacente que lo produce es un derrame supracoroidal. Este produce un edema del cuerpo ciliar que causa una relajación de las fibras zonulares, un engrosamiento del cristalino y un desplazamiento anterior del complejo iris-cristalino (figura 2). El iris se in-

clina hacia delante y físicamente bloquea el drenaje del humor acuoso. Esto causa ACG secundario y miopía. El derrame supracoroidal es causado por el topiramato, siendo una respuesta idiosincrática del tejido uveal, de tipo dosis independiente [8]. Sobre el mecanismo de acción del topiramato en el sistema ocular hay postuladas varias hipótesis, que desarrollaremos más adelante.

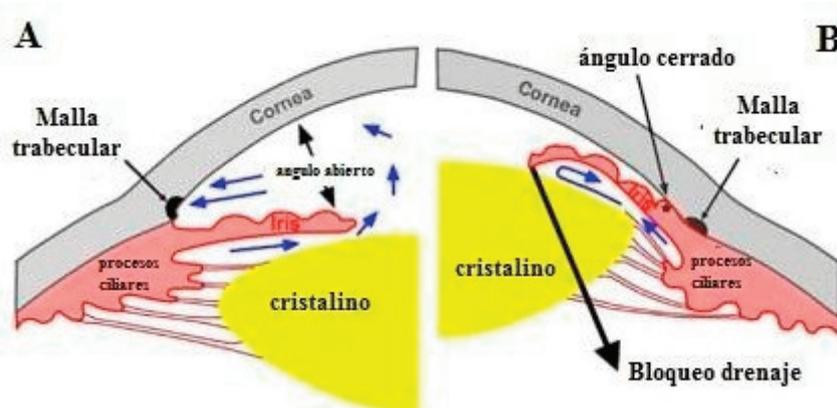


Figura 2. Mecanismo de acción a nivel del Sistema Nervioso Central [7].

### 3.2. Efectos oculares del topiramato

Después de la aprobación del uso terapéutico del topiramato como anticonvulsionante y tratamiento preventivo para la migraña, se observó a través de las notificaciones de reacciones adversas post-comercialización, una serie de efectos secundarios en los que cabe destacar miopía transitoria, quemosis, glaucoma de ángulo cerrado, PIO alta, etc. Una de las primeras hipótesis para explicar estas acciones, fue propuesta por Sen y cols. Estos autores sugirieron que la entrada del topiramato en el cristalino altera su estado osmótico provocando su engrosamiento [9]. Más tarde en 2004, Craig y cols. publicaron el estudio de dos pacientes con miopía aguda en los que se le realizó estudios detallados. Estos contradijeron la teoría de Sen y cols. declarando que los cambios en el espesor del cristalino no eran lo suficientemente importantes como para ser la única causa del efecto miópico del topiramato. En sus observaciones el engrosamiento del cristalino representó solo de un 9-16 % de disminución de la profundidad de la cámara anterior [10]. Otra hipótesis se enunció a partir de dos es-

tudios diferentes llevados a cabo en el 2001, [11-12] en los que se descubrió una efusión uveal.

En el año siguiente, en respuesta a estos informes se introdujo un nuevo término clínico "*Síndrome de fusión supracoroideo*" para describir los efectos secundarios inducidos por la administración de topiramato [13]. También propusieron un nuevo mecanismo para explicar estos fenómenos oculares. Lo atribuyeron a una inflamación del cuerpo ciliar produciendo un derrame supracoroideo que potencialmente puede dar lugar a la rotación anterior de los procesos ciliares, provocando el estrechamiento del ángulo y produciendo el avance del cristalino hacia el diafragma-iris. En consecuencia, inducir un glaucoma de ángulo agudo, además la inflamación del cuerpo ciliar podría dar lugar a la relajación de los ligamentos de Zinn (zónula) y engrosamiento de la lente [13], como podemos apreciar en la figura 3, donde se refleja las distintas estructuras del sistema ocular y su modificación tras el tratamiento con topiramato.

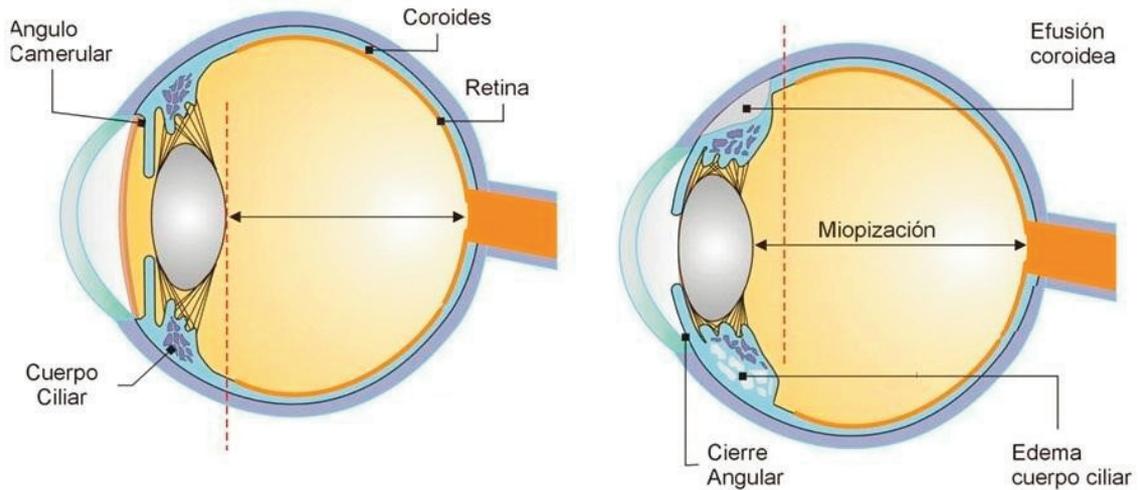


Figura 3. Estructura anatómica del ojo humano y proceso de miopización [14].

Es sabido que la relajación de los ligamentos de Zinn provoca un engrosamiento del cristalino, que a su vez, produce un aumento de la potencia refractiva del globo ocular, en consecuencia un proceso de miopización. Además, un desplazamiento anterior del cristalino provoca una disminución de la profundidad de la cámara anterior. Se ha descrito que por cada milímetro de disminución de la cámara anterior se provoca un aumento de 1.4 dioptrías de potencia del sistema ocular y como consecuencia miopización del sistema ocular. Estos dos mecanismos inducidos por la administración de topiramato, en conjunto provocan una miopización del sistema ocular.

### 3.3. Casos clínicos

A continuación se resumen y discuten los dos casos clínicos más relevantes revisados.

#### Caso clínico 1 [1].

Paciente de sexo femenino, de 7 años de edad, con antecedentes de convulsiones y dolores de cabeza que se presenta en urgencias pediátricas por la aparición brusca de visión borrosa. Fue remitida a un optometrista que le realiza un examen de refracción y le diagnostica miopía aguda. La paciente fue experimentando un empeoramiento de la visión acompañado de ojo rojo, párpados hinchados, lagrimeo y fotofobia. No presentaba síntomas como mareo, náuseas, vó-

mitos, malestar general. Su última dosis de topiramato fue 25 mg veinte horas antes de acudir a urgencias. La paciente había tenido tres convulsiones focales a partir de los 3-4 años de edad y había sido tratada con levetiracetam hasta tres meses antes de la fecha. Tras una crisis convulsiva con dicho tratamiento, se le prescribió un nuevo tratamiento con topiramato 25 mg/día. Dos semanas después del inicio del tratamiento, acudió a urgencias. La paciente no tenía otros antecedentes médicos o quirúrgicos, alergias, etc.

La PIO era 40 mm de Hg en OD, 41 mm de Hg en OI. El examen con lámpara de hendidura mostró la esclerótica y la conjuntiva con quemosis bilateral. No había edema corneal, el iris era redondo con una inserción regular. Los cristalinos eran transparentes y el examen de fondo de ojo mostró un color rosa, la papila óptica saludable en ambos ojos y el resto de la exploración no presentaba nada anormal. Tras el tratamiento con timolol y dorzolamida vía oftálmica, su PIO se redujo a 28 mm de Hg en OD y 29 mm de Hg en OI. No presentaba fotofobia, el edema palpebral se había calmado y la agudeza visual estaba en 0.3. Se suspendió el topiramato y fue incluido en su lista de medicamentos alérgicos. Al día siguiente su PIO era 23 mm de Hg en OD y 21 mm de Hg en OI. En un examen con lámpara de hendidura no se vieron cambios. En la población pediátrica la gonioscopia es un examen muy difícil

por lo que se le practicó una tomografía de coherencia óptica que en nuestro paciente mostró una convexidad anterior del iris y un desplazamiento anterior del cristalino en ambos ojos (figura 4C). Todos los medicamentos se inte-

rrumpieron. 8 días después su PIO era 12 mm Hg en OD y 11 mm de Hg en OI y su agudeza visual era de +3 D. Una visita de seguimiento a los dos meses presentaba una agudeza visual y PIO normales.

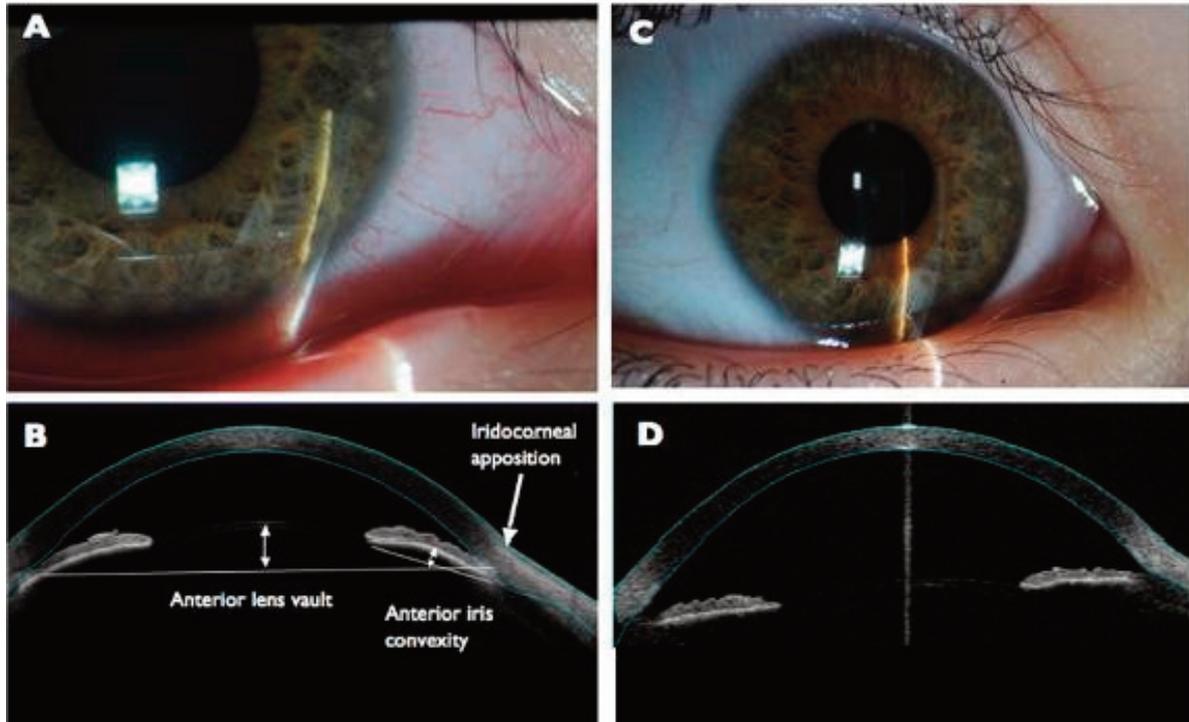


Figura 4. Corte de una OCT de cámara anterior

A. Se muestra un estrechamiento de la cámara anterior (CA), como consecuencia de lo que se ve en la foto B (OCT de polo anterior).

B. Figura donde se aprecia cómo todo el diafragma formado por la cara anterior del cristalino y el iris se desplazan hacia adelante (por tanto se estrecha la CA) como consecuencia de un movimiento anterior del cuerpo ciliar.

C. Se muestra como el iris se aleja de la córnea, o lo que es lo mismo, se amplía la CA, y el ojo ya se muestra blanco.

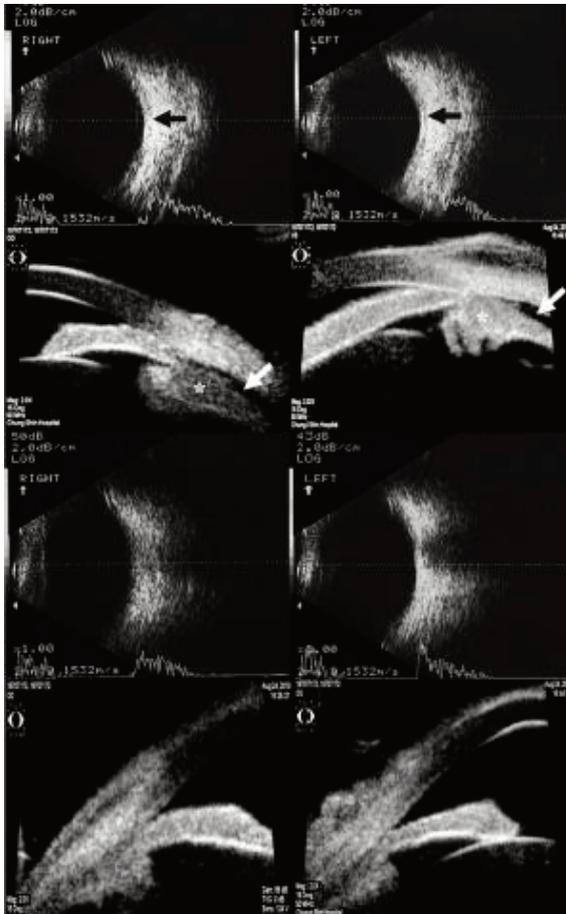
D. Se aprecia cómo el diafragma que decía antes se ha desplazado hacia atrás, con el consiguiente aumento de CA.

#### Caso clínico 2 [15].

Paciente de 41 años de edad, mujer, con antecedentes de migraña sin problemas oculares pre-

vios al tratamiento excepto a un error refractivo miópico de -2.25 D en OD y -1.75 D en OI. Tras un tratamiento con topiramato durante 7 días, 50 mg/día, experimentó la aparición repentina de visión borrosa bilateral, dolor de cabeza. Su agudeza visual con corrección fueron 0.1 OD y 0.5 OI. La presión intraocular era de 44 mm de Hg en OD y 49 mm de Hg en OI. Una sobre refracción mostró -5.25 D en OD y -4.75 D en OI. El examen con lámpara de hendidura reveló quemosis conjuntival bilateral. La profundidad de la cámara anterior medida por un Zeiss IOLMaster fueron 2.2 mm en AO (la profundidad media de la cámara anterior en adultos es de 3.15 mm), edema corneal quístico, sinequias anteriores periféricas. La gonoscopia mostró un cierre del ángulo en ambos ojos. Un Bscan ultrasónico (Sonomed, B-5500) se llevó a cabo, el cuál revelaba efusiones coroides periféricas anulares en ambos ojos (figura 5 A). La biomicroscopia ultrasónica (Sonomed, VuMAX) mostró ángulos iri-

diocorneales cerrados y derrames bilaterales ciliocoroidales, hinchazón y la rotación hacia delante del cuerpo ciliar, sin embargo no hubo bloqueo pupilar (figura 5 B). Se le aconsejó suspender inmediatamente el topiramato y se le prescribió medicamentos antiglaucoma midriáticos con 1 % de tropicamida durante dos veces al día. Dos días más tarde la PIO volvió a sus límites normales con la resolución de la quemosis conjuntival y a los siete días se había resuelto su cambio miópico. Resultados de B-scan y UBM revelaron efusiones coroides residuales leves en ambos ojos que remitieron tres semanas más tarde (figura 5 C y D).



**Figura 5.** (A) Ecografía muestra engrosamiento supracoroideo (flechas negras); (B) BMU muestra efusión supracoroidales (flechas blancas); (C y D) Tres semanas más tarde de la interrupción del tratamiento por topiramato se han resuelto las anomalías.

#### 4. Discusión

La miopía aguda y el cierre del ángulo se produce debido a un derrame supracoroideo con una reacción idiosincrásica al topiramato. La relación del topiramato con la anhidrasa carbónica y los mediadores de prostaglandinas se cree que es la causa del derrame ciliocoroidal. Hay una resolución rápida del proceso después de la interrupción temprana del medicamento, aunque algunos pacientes necesiten tratamientos para reducir la PIO, ya que la iridectomía periférica es de dudoso valor. El derrame ciliar observado en la biomicroscopía ultrasónica anterior confirma este diagnóstico descartando otras causas, tal como el espasmo de acomodación o un glaucoma primario de ángulo cerrado.

El topiramato se usa comúnmente en el intervalo de 50-100 mg/día, aunque algunos neurólogos prefieren tratamientos de dosis alta como 400 mg/día. Incluso después de un episodio de ángulo cerrado se puede continuar con un tratamiento a una dosis baja de 12,5 mg/día y en este supuesto está asociado con menos recurrencia. Sin embargo, ha habido informes de glaucoma de ángulo cerrado con niveles de topiramato en plasma menores de los niveles terapéuticos [16]. La dosificación del tratamiento era 25 mg/día, lo que sugiere que la reacción adversa no es dosis-dependiente y apoya este hecho el origen inmunológico de la misma [17].

Hasta la fecha una serie de mecanismos se han sugerido como posible desencadenantes. Una de las primeras hipótesis fue propuesta por Sen y cols. sugiriendo que la entrada del topiramato en la lente altera su estado osmótico haciendo que se engrose y en consecuencia produce un glaucoma de ángulo cerrado y miopía. Otra hipótesis por Ikeda y cols. concluyó que el origen de los síntomas se debía a una efusión ciliocoroidal, un hinchazón del cuerpo ciliar que potencialmente puede dar lugar a una rotación anterior de los procesos ciliares causando un estrechamiento del ángulo y un desplazamiento hacia delante del iris y del cristalino [18].

Otra hipótesis [8] postula que el metabolito activo se une a proteínas formando proteínas alteradas que son reconocidas como sustancias extrañas e incitan a reacciones inmunes, de manera que un paciente debe recibir una dosis de sensibilización antes de la reacción inmune con las dosis subsiguientes.

Después de la revisión basada en las investigaciones encontradas en la literatura, nos declinamos por la hipótesis de derrame supracoroideo, edema de los procesos ciliares con relajación con la zónula de Zinn lo que provoca un engrosamiento del cristalino y además un desplazamiento anterior del cristalino. Por consecuencia disminución de la profundidad de la cámara anterior, que conlleva a una miopización del sistema ocular.

Descartamos el posible uso de topiramato para el tratamiento de errores refractivos hipermetrópicos, debido a que el efecto no es dosis dependiente. Además conlleva riesgo de un cierre del ángulo y edema del cuerpo ciliar, por lo que descartamos su uso terapéutico para dicho tratamiento.

Como conclusión, recomendamos que en aquellos pacientes que tomen topiramato y presenten alteraciones visuales, además de la exploración oftalmológica habitual, se realice una medición de la cámara anterior y del grosor cristaliniano. Debemos hacer el diagnóstico diferencial con el glaucoma agudo por bloqueo pupilar e informar del buen pronóstico y la rápida recuperación que se produce al interrumpir el fármaco precozmente e instaurar una pauta de midriasis. Es importante que el neurólogo que prescribe el fármaco alerte al paciente sobre las posibles alteraciones visuales para que acuda a la consulta de oftalmología tan pronto como sea posible.

## 5. Conclusiones

En la presente revisión bibliográfica, sobre las alteraciones de la visión producidas por topiramato, se han obtenido las siguientes conclusiones:

1) Topiramato produce reacciones adversas oculares reflejadas tanto en la publicación de casos clínicos como en la ficha técnica del medicamento, destacando por su singularidad la aparición de miopía.

2) Junto a la reducción de la agudeza visual, los diferentes casos publicados recogen glaucoma de ángulo cerrado, aumento de la PIO, estrías retinales y derrame ciliocorooidal.

3) Entre las hipótesis propuestas para explicar la miopización por topiramato, nos inclinamos a favor de la que propone disminución de la profundidad de la cámara anterior como consecuencia de un derrame supracoroideo, edema de los procesos ciliares con relajación con la zónula de Zinn y un engrosamiento y desplazamiento anterior del cristalino.

4) El posible uso de topiramato para el tratamiento de errores refractivos hipermetrópicos queda descartado ya que el efecto no es dosis dependiente y conlleva riesgo de un cierre del ángulo y edema del cuerpo ciliar.

5) A aquellos pacientes que tomen topiramato y presenten alteraciones visuales, además de la exploración oftalmológica habitual, se propone como pruebas diferenciales la realización de una medición de la cámara anterior y del grosor cristaliniano.

6) La comunicación de la miopización por topiramato a través del sistema de Farmacovigilancia, incluyendo las alteraciones encontradas en el paciente, es recomendable para lograr confirmar el mecanismo responsable de dicha alteración.

## Referencias bibliográficas

1. Solís JM, Herrero AI, del Olmo N, García G, González-Escalada JR. Nuevos mecanismos del topiramato. 2001. Servicio de Neurobiología, Dpto. de Investigación. Unidad del Dolor, Hospital Ramón y Cajal.
2. Rapoport Y, Benegas N, Kuchtey RW, Joos KM. Acute myopia and angle closure glaucoma from topiramate in a seven-year-old: a case report and review of the literature. *BMC Pediatr.* 2014;14(10):96.
3. Elgin V. Pediatric focused safety review: Topamax (topiramate). Pediatric Advisory Committee Meeting. Maryland: FDA; 2011.
4. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Keates EU. Topiramate-associated acute, bilateral, secondary angle-closure glaucoma. *Ophthalmol.* 2004;111(1):109-11.
5. Flores J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología Humana*. 6ª Edición. Barcelona. Elsevier Masson. 2014.
6. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. 8ª edición. Barcelona. Elsevier. 2016.
7. Bialer M, White HS. Key factors in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9(1):68-82.
8. Senthil S, Garudadri C, Rao HB, Maheshwari R. Bilateral simultaneous acute angle closure caused by sulphonamide derivatives: a case series. *Indian J Ophthalmol.* 2010;58(3):248-52.
9. Sen HA, O'Halloran HS, Lee WB. Case reports and small case series: topiramate-induced acute myopia and retinal striae. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(5):775-7.
10. Craig JE, Ong TJ, Louis DL, Wells JM. Mechanism of topiramate induced acute-onset myopia and angle closure glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2004;137(1):193-5.
11. Rhee DJ, Goldberg MJ, Parrish RK. Bilateral angle-closure glaucoma and ciliary body swelling from topiramate. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(11):1721-3.
12. Sankar PS, Pasquale LR, Grosskreutz CL. Uveal effusion and secondary angle-closure glaucoma associated with topiramate use. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(8):1210-1.
13. Ikeda N, Ikeda T, Nagata M, Mimura O. Ciliochoroidal effusion syndrome induced by sulfa derivatives. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(12):1775.
14. Medin-Catoira J, Medin-Medin JH, López-Berruezo J. Topiramato: efectos secundarios a nivel ocular. Revisión a propósito de un caso. *Sanid Mil.* 2011;67(2):100-4.
15. Lin CC, Tseng PC, Chen CC, Woung LC, Liou SW. Topiramate induced bilateral secondary angle closure and myopia shift. *Taiwan Ophthalmol.* 2014;4(1):45-8.

*Recuero MC. Alteraciones de la visión producidas por topiramato.*

16. Spaccapelo L, Leschiutta S, Aurea C, Ferrari A. Topiramate-associated acute glaucoma in a migraine patient receiving concomitant citalopram therapy: a case-report. *Cases J.* 2009;2(1):87-90.
17. Natesh S, Rajashekhara SK, Rao ASD, Shetty B. Topiramate-induced angle closure with acute myopia, macular striae. *Oman J Ophthalmol.* 2010;3(1):26-8.
18. Medagama A, Senaratne T, Bandara JMPP, Abeysekera RA, Imbulpitiya IVB. Topiramate-induced acute onset myopia: a case report. *BMC Res Notes.* 2014;7(1):667.

Este trabajo debe ser citado como:

Recuero MC. Alteraciones de la visión producidas por topiramato. *Rev Esp Cien Farm.* 2023;4(2):71-80.

Revisión

## Desentrañando el "Speculum". Códice médico erótico del medievo

### Unraveling the "Speculum". Medieval erotic medical codex

Ruiz-Altaba R\*, Gutiérrez MD, Núñez-Valdés J, Ramos-Carrillo A.

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

\* Correspondencia: rruiz13@us.es

Recibido: 14.11.23; aceptado 15.01.24

**Resumen:** "Speculum al joder" es una obra medieval anónima, de finales del siglo XIV o principios del XV, que presenta entre sus páginas un tratado médico-erótico. Fue divulgada como un libro sobre medicina, pasando desapercibida a los castos ojos de la sociedad cristiana. Además de sus pasajes sobre aspectos eróticos, es de especial interés desde el punto de vista médico y farmacéutico. A lo largo de sus páginas se narran diferentes aspectos relacionados con el coito, enfermedades y tratamientos, etcétera. En el presente trabajo nos vamos a centrar en recomendaciones y recetas higiénicas y médicas, afrodisíacos, cortejo y conquista.

**Abstract:** "Speculum al joder" is an anonymous medieval work, from the end of the 14th century or beginning of the 15th century, which presents within its pages a medical-erotic treatise. It was disseminated as a book on medicine, going unnoticed in the chaste eyes of Christian society. In addition to its passages on erotic aspects, it is of special interest from a medical and pharmaceutical point of view. Throughout its pages, different aspects related to intercourse, diseases and treatments, etc. are narrated. In this work we are going to focus on hygienic and medical recommendations and recipes, aphrodisiacs, courtship and conquest.

**Palabras clave:** afrodisíacos, erotismo, medicina medieval, sexualidad.

**Keywords:** aphrodisiac, eroticism, medieval medicine, sexuality.

## 1. Introducción

Siendo la sexualidad algo natural, a lo largo de los siglos ha estado oculta bajo condicionamientos morales y religiosos.

Si nos centramos en el desarrollo y el estudio histórico de esta materia se comprueba que existe mucha diferencia según las culturas, así pues, en unas este conocimiento fue ralentizado, a veces prácticamente vetado, escondido tras lo "social y moralmente correcto". Otras civilizaciones, por el contrario, veneraban las artes amatorias y le reconocían su valor como algo necesario para la prosperidad de toda civilización.

Existen obras conocidas, como el "Kamasutra", si hablamos de culturas como la china o la hindú [1] o "El jardín perfumado para la recreación de las almas" y el "Canon" de Avicena, si hablamos del mundo árabe. Este pueblo compuso valiosas aportaciones médicas, tratados y obras completas orientadas a promover una correcta salud sexual [2]. Estas obras narran diferentes métodos higiénicos, describen recetas para la elaboración de medicamentos que promueven la concepción, combatir la disfunción eréctil o beneficiar la potencia sexual, así como existen obras propuestas para el simple disfrute del sexo en sí mismo con listados de afrodisiacos o manuales en los que se describen diferentes posturas sexuales.

Asimismo, en el antiguo Egipto encontramos grabados y papiros con contenido explícitamente sexual que recogen relatos eróticos, menciones a alimentos potenciadores del deseo e incluso la representación gráfica de posturas sexuales, como el papiro erótico egipcio de Turín, datado aproximadamente del 1150 a. C.

Todo lo contrario ocurrió en las culturas occidentales, de tal modo que en la época en la que fue escrito el libro protagonista del actual trabajo, la época medieval, los tratados de materia sexual fueron recogidos en el ámbito científico-médico en el mejor de los casos, ya que también fueron destruidos o enterrados en las profundidades de las bibliotecas, puesto que la sexualidad se interpretaba como algo inmoral, y la única finalidad era la de concebir.

Sin pretender ahondar en la historia de la sexología, de manera global sí se puede afirmar que en nuestro país no existen numerosas obras destinadas a este tema, entre otros motivos debido al paso de la Inquisición. Entre los trabajos que sobrevivieron se encuentran algunos romances, ciertas obras literarias que versan sobre distintos temas y en los que se incluyen algunos poemas o relatos de contenido erótico o sexual [3], también existen traducciones de tratados extranjeros, primordialmente textos sobre Medicina, como en el caso concreto del libro que da origen a este artículo, "Speculum al joder" -Figura 1-, obra anónima en la que se detallan remedios, consejos higiénicos, alimenticios, recetas y técnicas para asegurar la conquista de mujeres y también narra una serie de posturas sexuales orientadas al disfrute pleno y mutuo de la pareja.



Figura 1. Portada del Tratado "Speculum al Joder". Fondo Antiguo del Museo de Historia de la Farmacia de Sevilla.

No es menos cierto que en la actualidad este tipo de trabajos pueden ser, ocasionalmente, censurados por cuestiones de educación, moral o religión, aunque ya la mayor parte de la sociedad habla de este tema sin tabú. Hacemos nuestras las palabras de George Bataille, rescatadas por Schatzmann [4], en las que califica el erotismo "como aquella parte de la sexualidad humana que nos distingue de los animales", porque la sexualidad no solamente da unidad al individuo, sino además "entreteje la comunicación y el contacto interhumano como estímulo esencial de la sociedad".

## 2. Metodología

Este trabajo tiene entre sus bases el Trabajo Fin de Grado, defendido por la alumna M<sup>ª</sup> Dolores Gutiérrez Gallego, y dirigido por los profesores de la Universidad de Sevilla Antonio Ramos Carrillo y Rocío Ruiz Altaba, para optar al grado de Farmacia.

La base central del estudio ha sido la traducción hecha por Teresa Vicens del citado tratado medieval que lleva por título "Speculum al joder" [5].

Entre las fuentes secundarias, encontramos los artículos científicos sobre la materia, en los que las palabras clave empleadas fueron: afrodisíacos, anticoncepción, brujería, concepción, disfunción eréctil, enfermedad sexual, erotismo, historia, medieval. También las bases de datos y motores de búsqueda que se recogen a continuación FAMA+, Google Scholar, SciELO: <https://scielo.org/es/>, SCOPUS (acceso a través de la Universidad de Sevilla) y Universidad de Córdoba: <https://www.uco.es/>

Destacan en la búsqueda bibliográfica textos más recientes, debido a la poca abundancia de bibliografía especializada. Nuestra hipótesis sobre esta escasez se basa en que esta es una disciplina que, por lo general, se ha desarrollado tímidamente en el transcurso de las épocas pasadas.

Se buscó optimizar la búsqueda para el caso de palabras clave con alto número de resultados inespecíficos, tomando el criterio de relacionar va-

rias palabras clave más específicas, como es el caso de "sexualidad", que fue combinada con "historia" y "medicina", por ejemplo.

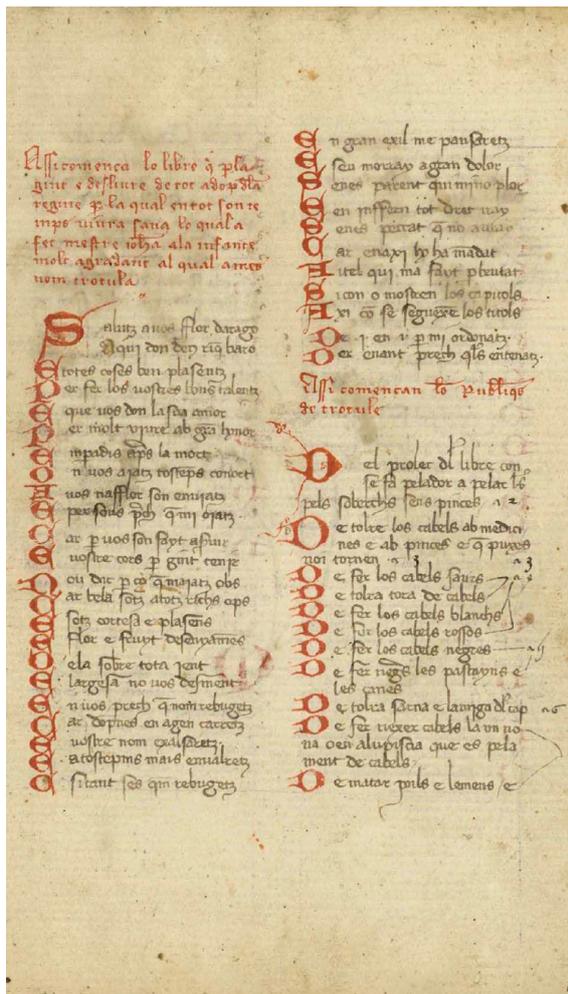
## 3. Resultados y discusión

"Speculum al joder: Tratado y consejos sobre el coito", es un códice médico-erótico que es de interés también desde el punto de vista farmacéutico. Su datación es aproximada y se estima entre finales del siglo XIV y principios del XV [5], de autoría desconocido. El códice es una traducción al catalán de algún otro manuscrito árabe o hebreo, y su interés radica en ser uno de los escasos documentos occidentales que se conservan de esa época sobre dicha temática.

Su autor comienza así:

*"Aunque dijo Albufumet que los libros que hablan de joder son muy abundantes, pero yo nunca hallo ninguno que me satisfaga, sino que los encuentro desviados y dispersos (...) quiero hablar de este tema bien y cumplidamente (...) y además puedan aprovecharse los físicos, cirujanos y muchas otras gentes"* [5].

Concretando sobre este texto, se sabe que la obra original, manuscrita, puede verse en la Biblioteca Nacional de Madrid, y se puede consultar online en: <http://bdh-rd.bne.es/viewer.vm?id=0000049016&page=1>) -Figura 2-. Se tradujo al castellano por la citada Teresa Vicens, profesora en el Departamento de Historia del Arte en la Universidad de Barcelona, y fue editada por primera vez en 1978 por José J. de Olañeta. Actualmente cuenta con dos ediciones posteriores, la última en el año 2000. Otro autor, Ramón Miquel i Planas, realizaba con anterioridad, en 1917 una publicación de tirada limitada escrita en catalán de este códice.



**Figura 1.** Primera página del manuscrito original. Fuente: Biblioteca Digital Hispánica. Biblioteca Nacional de España. <http://bdh-rd.bne.es/viewer.vm?id=0000049016&page=1>

Se conoce la existencia de dos copias manuscritas del tratado original (en catalán), ambas conservadas en la Biblioteca Nacional de Madrid, una de ellas comprendería el documento completo (nº 3356, fols. 35-54), el más estudiado y conocido. La otra copia (nº 10162), abarcaría sólo fragmentos correspondientes a varios capítulos, entendiéndose pues como un extracto de la primera [6].

Hay autores que plantean la posibilidad de que su origen sea árabe, basándose en diferentes referencias. Por un lado, el vocabulario relacionado con la farmacología y ciertas recomendaciones derivadas de la obra anónima "Liber minor de coitu" y, también, del "Liber de

coitu" [7] de Constantino el Africano, ambos tratados de atribuciones árabes.

Por otro lado, se le atribuyen a su vez influencias hindúes si nos centramos en las numerosas posturas sexuales que aparecen detalladas, que tienden a acercarnos al ya citado Kamasutra [8].

Creemos importante destacar que el manuscrito original no aparece como un tomo aislado, sino como continuación de otro llamado "Trótula" [5, 9]. Dicho documento versa sobre medicina y cosmética femeninas y se le atribuye al Mestre Joan. En este punto resaltamos la figura de Trótula, que hace referencia a una pionera en el campo de la medicina, Trótula de Ruggiero, de Salerno, que además escribió varios tratados sobre obstetricia, ginecología y otros temas femeninos, e incluso enseñó en la universidad, se estima que en el siglo XI. Así pues, gracias a la obra "Trótula" se puede pensar que el códice erótico-médico quedó disimulado y fue este el motivo por el que su contenido pasó desapercibido.

Centrándonos en la obra que se ha analizado para el presente artículo, la traducción de Vicens, encontramos un texto diferenciado en dos partes. Por un lado, contiene recomendaciones tanto terapéuticas como higiénicas y, por otro lado, aparecen narrados consejos sobre el cortejo del sexo femenino, analizando la conducta de la mujer e incluye, como hemos ido mencionando a lo largo del presente texto, la descripción explícita de diferentes posturas sexuales [5].

En la Tabla 1 se muestra el índice que aparece en el libro.

**Tabla 1.** Índice de capítulos según el texto original de "Speculum al joder".  
Elaboración de M.D. Gutiérrez Gallego. Fuente: Vicens T. Speculum al joder, 2000.

<i>Índice de capítulos según el texto original de "Speculum al joder".</i>	
I.	Daños por joder mucho.
II.	Remedios para los daños por joder mucho.
III.	Cuando y como joder y protegerse del daño por ello.
IV.	Razones y síntomas por los que dejar de joder.
V.	Curas para los males del capítulo IV.
VI.	Cómo producir y aumentar el esperma.
VII.	Medicinas que aumentan el semen e intensifican o aminoran el joder.
VIII.	Medicinas que benefician la esperma y medicinas que y lavativas que incitan al joder.
IX.	Ungüentos que enderezan y dan fuerza al miembro.
X.	Viandas que ayudan a joder.
XI.	Viandas que ayudan a joder y sistemas para desearlo o aborrecerlo.
XII.	Medicinas que dan placer, excitan, aumentan el deseo y perfuman.

No obstante, con el fin de una mejor explicación hemos decantado analizar el texto considerando los siguientes cuatro apartados prácticos:

1. Recomendaciones y recetas higiénicas y médicas.
2. Afrodisíacos.
3. Cortejo y conquista: entendiendo al sexo femenino.
4. Recomendaciones posturales: erotismo práctico.

Esta clasificación ha sido propuesta con el fin de ser fieles al contenido real del "Speculum" ya que, tras su lectura, se comprueba que el autor/a encubre la mayor parte de la información recogida en un único capítulo, el duodécimo y último "Medicinas que dan placer, excitan, aumentan el deseo y perfuman", donde se encontrarían separados otros dos capítulos más [5], uno sobre el cortejo de las damas y otro sobre posturas sexuales. Es decir, en su enunciado solo mostraría lo referente a afrodisíacos, pero, en realidad se contiene en dicho capítulo -enmascarado-, todo el contenido erótico-práctico.

### **3.1. Recomendaciones y recetas higiénicas y médicas. Capítulos I a V.**

Esta primera parte va dirigida al sexo masculino. El escrito advierte sobre la necesidad de mantener una higiene y dieta correctas, propone la frecuencia adecuada con la que ha de practicarse el coito en función de la complexión (fría o caliente y húmeda o seca, según dictaba la medicina hipocrática [10]), estado físico y edad de los varones, con el motivo de evitar la enfermedad y el deterioro global del cuerpo. Detalla tanto los problemas de salud que conlleva el exceso de sexo como los efectos perjudiciales de la carencia de este.

Así pues, un exceso en la práctica acarrearía sucesión de:

*"accidentes no naturales, falla por ello la fuerza, se entristece la persona (...), se enflaquece el estómago y el hígado (...) se corrompe la sangre, se suda, se dilatan los miembros principales y el cuerpo envejece antes de tiempo (...) cuánto más grueso y húmedos son los cuerpos, menos peligro hay de la tisis y su sequedad, sino que están más expuestos al dolor de nervios (...)" [5].*

Continúa afirmando que:

*"En cuanto a los viejos (...) guárdense de joder igual que de su enemigo mortal, pues los hace caer y los mata" [5].*

Por su parte, la poca actividad sexual conllevaría, en aquellas complejiones que requieren una mayor frecuencia del acto: falta de apetito, eyaculaciones nocturnas, decaimiento y atrofia de los genitales.

En el texto se detallan los padecimientos que sufrirían los varones en las dos casuísticas -exceso y defecto- pero también se hace mención al uso de:

*"medicinas que aumentan el esperma, especialmente las que están hechas de granos de simientes; coma*

*manjares mezclados con miel o azúcar, o sándalo, mejorana y sus semblantes" [5].*

Recomienda reposo, una alimentación rica (como podemos observar en la Tabla 2), en la que se incluyen alimentos calientes y ricos en proteínas, como la carne, el vino, y atemperar el cuerpo con baños y ropa. Cuando se pretende aminorar los llamados "humores" demasiado calientes asociados al deseo sexual elevado, lo recomendado son alimentos húmedos o fáciles de digerir que enfríen el cuerpo tales como: hortalizas y frutas, carnes de ave, pescado, vino diluido y uvas, entre otros [5].

**Tabla 2.** Recomendaciones alimenticias para evitar la enfermedad por exceso de práctica sexual. Elaboración de M.D. Gutiérrez Gallego. Fuente: Vicens T. Speculum al joder, 2000.

<i>Tipo de complejión / estado físico</i>	<i>Alimentos recomendados</i>
Fría y seca	Pan, trigo, carne de cordero. Vino rojo dulce. Miel azúcar y especias (jengibre, canela y pimienta)  Evitar: pescado y hortalizas, carne de ave.
Caliente y húmeda	Todos los alimentos, muchas especias (jengibre, canela), vino fuerte.
Ancianos, convalecientes, hombres que trabajan mucho.	Carne de ave, especias, vino de pasas, oliente o con miel. Vino blanco o aguado.  Yema de huevo, pan, caldo.  Hortalizas, fruta, pescado, tuétano, leche fresca, agua fría.

Junto a las recomendaciones dietéticas, aparecen descritas recetas de ungüentos y remedios medicinales, a base de plantas y partes de animales, dirigidos a calmar los efectos adversos que se producen tanto en la práctica como los que derivan de un exceso de deseo sexual:

*"Les socorres pues, con las viandas y medicinas más templadas, como trífera mayor y la medicina que se hace con la lengua del buey y compuesta con cilantro seco, achicoria dulce, incienso, 'absticon', y cáscaras de alfónzigo; y usen emplastos (sic) de sándalos, de rosas, de membrillos, de manzanas y de mirto, con vino y con sus parecidos" [5].*

Se nombran diferentes molestias como son el ardor postcoital o el dolor de cabeza, entre otros, y sus remedios, de este modo se lee:

*"A algunos hombres les viene un gran ardor (...): conviene darles media dracma de gálbano, con media onza de jugo de mejorana (...) si con esto no cura, dales coluquintida y centaura menor, simiente de ortigas y todas aquellas cosas que calman los nervios (...)" [5].*

*"Además, a algunos se les enflaquece el cerebro: úntaselo con almizcle, ámbar y con todas las cosas perfumadas, con aceite de balsamita, aceite de nardos, o sus semblantes" [5].*

"Por otra parte a otros (...) les duele la cabeza y pierden la vista; (...) prohibidles que beban fuerte y apretadles la cabeza con vinagre, agua de rosas (...), dadle cosas agrias, como agraz, limones, vinagre con las comidas, y con mucho cilantro (...), hacedles oler canfora y untadles con aceite de rosas y violetas; deben lavarse con agua tibia y clara (...) dormir bien, beber vino aguado y no bañarse" [5].

Se aconseja no practicar el sexo si se está fatigado, si se ha sufrido una pérdida de sangre, si no se ha hecho la digestión, o si se tiene mucho calor. Tampoco si se está enfadado o preocupado [5].

En el código se cita a autores como Galeno e Hipócrates para explicar los efectos perjudiciales de la abstinencia [5].

### 3.2. Afrodisiacos. Capítulos IV a XII.

Este apartado se centra en los remedios para paliar diferentes problemas en el campo de lo ama-

torio, como puede ser, por ejemplo, la disfunción eréctil. Este trastorno aparece descrito:

"(...) lo veréis por sus síntomas y sabréis cómo se curan. (...) no poder enderezar el miembro, por su flaqueza, porque hay poca cantidad de esperma, o es fría y congelada, y por flaqueza de la voluntad" [5].

Además, se indican dos tipos de afecciones; espirituales o naturales. Las primeras afectarían desde el punto de vista psicológico, como la timidez, el temor o preocupaciones. Se debe averiguar y eliminar el problema. En las segundas, las naturales, que son las que denominamos fisiológicas -afecciones de cerebro, corazón, hígado o estómago- [5], sus remedios aparecen detallados en la Tabla 3 en la cual se observa la variedad de alimentos [11], condimentos y medicinas cuyo uso se traduce en un aumento de la producción y cantidad de semen y aumentar la fortaleza del varón de cara a las relaciones sexuales [5].

**Tabla 3.** Remedios para aumentar producción y cantidad de semen. Elaboración de M.D. Gutiérrez Gallego. Fuente: Vicens T. Speculum al joder, 2000.

		<b>Viandas y medicinas.</b>
<b>AUMENTA</b>	Producción de semen	Cosas calientes y húmedas en igual cantidad.
	Cantidad de semen	Viandas húmedas, calientes y con ventosidad: garbanzos, nabos, zanahorias. Si falta una de las 3 cualidades combinar viandas: habas o carnes grasas y tiernas (humedad y ventosidad) mezclarse con jengibre, cebolla, pimienta, satirión, simiente de zanahorias u ortigas, orégano, orugas (cosas calientes). Cuerpos calientes y húmedos: cosas grasas para aumentar ventosidad (carne de cordero, hígado de gallina, huevos de gorrión y mirlo, ánades).
	Ambos casos	Viandas: alfóncigos, leche con fenogreco, ánades, perdices, badeas e higos. Medicinas: anís, satiriones, azafrán, balsamita, mastuerzo, zamarrilla, almizcleña, grasa de león, testículos de asno, leche de vaca, simiente de algodón, de alholva, alcaravea y castor.
<b>DISMINUYE</b>	Disminuye esperma (evitar consumo)	Cosas calientes y secas (ruda, bigana y similares).  Cosas muy frías (flor del sauce, beleño, canfora) y secantes (algarrobos, lentejas, orégano, palmito, cosas agrias, verdolaga, acelgas).
	Congela el esperma	

Además de estos alimentos, aparecen diferentes recetas con ingredientes empelados por su carácter afrodisíaco [11], así como recomendaciones concretas para su adecuada dosificación, útiles para aumentar el deseo, la fuerza eréctil y, como se mencionó anteriormente, el semen producido.

Por ejemplo, se recomienda el consumo, durante varios días, de alguna de estas recetas: beber leche de vaca aderezada con canela [11], masticar un emplasto de espárragos mezclados con jengibre [12], satiriones y draganto [13], también consumir abrojos pulverizados y mezclados en su

jugo, aderezados con jengibre y azúcar o mezclados con leche y jengibre [14].

Como complemento de las recetas para remedios por vía oral, se describen una serie de lavativas que contienen, además de los condimentos ya mencionados, garbanzos, carnes grasas como el cordero, aceites de semillas, laurel y hortalizas como el nabo [11]. También se enumeran medicinas, y mezclas útiles para la práctica del coito:

*"Medicina (...) toma simiente de espárragos, de sationes y de jengibre, cinco onzas de cada cosa; y tres onzas de simiente de albahaca; simiente de nabos, de rábanos, de oruga, de ortigas, dos onzas de cada; tres onzas de castor y dos onzas de dragante" [5].*

*"Lavativa para aumentar el semen (...): toma una cabeza de cordero gordo (...), un riñón, una almorzada de garbanzos y otro tanto de trigo, un puñado de oruga y otro tanto de simiente de nabos y espárragos (...)" [5].*

*"De la misma manera, toma hiel de buey y miel espumada; mézclalo y úntate con ello (...), frotando bien" [5].*

Por último, se recomiendan alimentos tales como cebolla, espárragos, yemas de huevo, carne de cordero, huevas de pescado, pollo y garbanzos, acompañados siempre con vino, que se aconsejan bien por su poder afrodisíaco o bien por su valor energético, como es el caso de los de origen animal, ricos en proteína y grasa.

### 3.3. Cortejo y conquista: entendiendo al sexo femenino. Capítulo XII.

En este bloque de la obra, y de menor dimensión, se profundiza en la psique femenina, para el varón "que quiera conseguir el amor de las mujeres de manera que no le ocurra ningún daño". Hace alusión a la paridad entre hombres y mujeres:

*"Sabed que tanto los hombres como las mujeres sienten el deseo como el placer" [5].*

Por un lado, trata de facilitar el entender a las mujeres y vierte una serie de consejos para la conquista amorosa, estableciendo unas pautas sobre qué es o no social y físicamente apropiado, y sobre los requisitos necesarios para resultar sexualmente atractivo y un "diestro pretendiente". Encontramos así, por primera vez en el texto, un enfoque orientado a ambos sexos, donde se da especial relevancia a campos como la higiene, el comportamiento o la apariencia de hombres y mujeres.

En la obra se afirma que:

*"El hombre que quiera ser amado por las mujeres conviene que sea de la siguiente manera: osado y fuerte, de buen hablar y sincero en sus palabras, cuidadoso y educado en el comer y limpio en el beber; que sea alegre y no tenga ningún defecto físico (...) que sus vestidos, su boca y su sudor huelan bien" [5].*

Por el contrario:

*"Los hombres a los que por sus costumbres las mujeres aborrecen son éstos: el que es celoso, avaro y egoísta de sus bienes; que tiene poca piedad y siente envidia; que es sucio en el vestir en el comer y en el beber y que es pobre" [5].*

Desde el otro lado, las mujeres no quedan al margen, relata el estándar de cómo debía ser la mujer en la mentalidad medieval. Debían cumplir requisitos como ser físicamente agraciadas, racionales y tiernas, limpias y nobles o de temperamento blando. Siguiendo con las mujeres, en el texto se afirma:

*"(...) los hombres no las pueden ignorar ni podrían vivir sin ellas. Por eso es necesario que aquellos conozcan la manera para conseguir su amor" [5].*

Además de estos estándares, clasifica a las mujeres por edad, diferenciando cinco etapas: la primera la niñez, la segunda hasta los veinte años, la tercera hasta los treinta, la cuarta hasta los cuarenta y la quinta hasta que, en palabras del autor, "le falla el periodo". Fija la edad adulta en la tercera etapa y el final de la validez sexual a partir de la quinta.

Continúa desgranando la figura femenina con las etapas del periodo menstrual, lo cual resulta de importancia, según el libro, si se desea engendrar un hijo o conocer cuándo tendrá la mujer mayor deseo sexual.

Además, aporta ciertos consejos que permitirían discernir cuándo una mujer está enamorada y cómo cortejar a las mujeres a través de una celestina o casamentera, especificando incluso las características que ha de cumplir esta recadera para que ejerza su función de la forma más eficiente y menos problemática posible, los regalos, el pago y los mensajes que deben mandarse:

*"Cuando a un hombre le interesa una mujer y la ama (...) debe mandarle un mensajero. Éste debe ser una mujer y ha de cumplir los siguientes requisitos (...) octavo, que se dedique a una de las*

seis siguientes cosas: casamentera, comadrona, vendedora de joyas femeninas o de telas, matrona o beguina" [5].

Por último, desvela las cualidades masculinas que, según testimonios de otras mujeres, son más apreciadas por el sexo femenino:

*"A través de una mujer, conocí qué cualidades desean ellas en el hombre: que tenga un buen miembro, (...), mucho semen; que sea de talla mediana, ni muy gordo ni muy delgado (...)" [5].*

En el caso de las cualidades femeninas deseadas por ellos son más específicas y numerosas:

*"Se trata que tengan cuatro cosas muy negras: el pelo, las cejas, las pestañas y los ojos; cuatro cosas muy coloradas: las mejillas, la lengua, las encías y los labios; cuatro muy blancas: el rostro, los dientes, el blanco de los ojos y las piernas (...)" [5].*

Como en el resto de la obra sorprende la inexistente censura, pues el motivo principal de este tratado es ilustrar detalladamente todos los aspectos relacionados con la vida sexual cotidiana y, como tal, trata todos y cada uno de sus aspectos de manera franca y con naturalidad, desde un enfoque, no obstante, masculino.

### 3.4. Recomendaciones posturales: erotismo práctico. Capítulo XII.

Esta es la última parte del código, comentada de manera discreta, en la que se hace alusión a una descripción detallada de diversas posturas sexuales, a través de las cuales se persigue la satisfacción mutua de la pareja.

El texto se inicia comentando cómo aparece el deseo sexual y el clímax en la mujer y cuándo es más acentuado, como, por ejemplo:

*"(...) durante el sexto mes de embarazo, cuando ha andado mucho y cuando ha venido cabalgando de lejos" [5].*

Apunta además qué tipo de complejiones son más dadas a las relaciones sexuales y describe la utilización de consoladores rudimentarios fabricados con cuero y algodón denominados "gedoma" [5, 15].

No sólo desentraña los pormenores de las diferentes posturas amoratorias, sino que además refiere la utilidad de juegos preliminares a las relaciones sexuales, de los que advierte que son convenientes y en ocasiones necesarios para "en-

cender el deseo en la mujer". A lo largo del escrito se sugieren las influencias hindúes, a través de las diversas posturas inspiradas en el Kamasutra [8], además de las mencionadas inicialmente influencias árabes, relacionadas con los juegos eróticos, siempre orientados al disfrute y satisfacción de la pareja [16], siendo al menos veinticuatro las posiciones descritas.

Ciertamente, aunque a lo largo del tratado se puede observar la inexistencia de pudor o recato, esta última parte es de las más explícitas, lo cual sorprende por la época medieval en la que se tradujo. Reincidimos en que estamos en un panorama histórico muy concreto, donde la ética cristiana concebía el acto sexual exclusivamente como el método para perpetuar la especie, más allá era considerado algo pecaminoso [17]. Entendemos de este modo el motivo por el cual el manuscrito se encontrase "disfrazado" a continuación de otro de temática totalmente dispar y se presentase como un tratado médico.

## 4. Conclusiones.

1. El desarrollo de la sexualidad se ha visto condicionado a lo largo de la historia por diferentes factores. Se puede afirmar, de manera general, que en ciertas civilizaciones estuvo supeditado durante varios siglos a condicionamientos morales, políticos y/o religiosos, legando así escasos documentos que versen sobre este tema, siendo este el caso de la Europa Occidental del medievo, donde la Iglesia cristiana lo calificaba como algo peligroso e incluso delictivo, y cuya única finalidad debería ser la de concebir. Por otro lado, existieron otras sociedades, como Egipto, Roma, o el caso de Oriente, con culturas como la china, hindú o árabe, en las que la práctica sexual poseía una buena reputación, por lo que no existía pudor alguno y aparecía representada en obras literarias o pictóricas, algunas de las cuales han llegado hasta nuestros días.

2. A pesar de haber sido la sexualidad ocultada bajo un velo de decoro, no es menos cierto que a lo largo de la historia, y ahondando desde un punto de visto médico farmacéutico, existen abundantes escritos que versan sobre sustancias cuyos efectos recaen sobre la fertilidad o el deseo sexual, como el uso de afrodisíacos. También aparecen abortivos o contraceptivos, dietas alimenticias, etcétera, empleando diferentes sustancias como drogas de origen animal, vegetal o mineral, así como la descripción

de ciertos aromas, de los cuales algunos, por la experiencia popular, se fueron desechando, y otros -sin entrar en su verdadera función o no- han continuado hasta nuestros días, como por ejemplo la canela o el fenogreco, que se citan en el códice medieval del presente trabajo. Generalmente, estos textos en ocasiones aparecen asociados a ritos mágico-religiosos y también paganos, otras veces ocultos bajo un texto médico, en cualquiera de estos casos, dichos remedios se han estudiado y empleado por todas las civilizaciones desde el comienzo de la humanidad.

3. Acerca del tratado anónimo "Speculum al joder: Tratado y consejos sobre el coito" se puede afirmar que es un documento único y peculiar, digno de mención y estudio por tratarse de un texto divulgativo de carácter claramente sexual que sobrevivió a la casta sociedad de la Europa Occidental del medievo. Dirigido principalmente a un lector masculino, populariza, con su traducción del códice árabe original, aspectos higiénicos, dietéticos, médicos y farmacéuticos, todos ellos relacionados con la sexualidad desde un punto de vista del placer de la pareja, y no como herramienta para concebir. Además, entre sus pá-

rrafos se encuentra un apartado de lo que hoy día clasificaríamos como educación sexo-afectiva.

4. Destaca de esta obra también la sutil manera de haber permanecido viva a lo largo de los siglos. Su hallazgo cabe pensar que fue como poco sorprendente al encontrarse como continuación de otra obra, de temática diferente, sumándole a esto el disimulo, entendemos que intencionado, de su contenido, al no mostrar en el índice inicial la totalidad de sus apartados.

Probablemente de haberse publicado de manera individual hubiera sido o bien prohibido o bien infamado por autoridades como la eclesiástica cosa que, seguramente, les pasase a otros textos contemporáneos al códice estudiado y de la misma temática ya que, como hemos dicho, este es un tema que sobre el que, siendo tabú o no en función del siglo o de las distintas civilizaciones, siempre se ha investigado y se ha escrito a lo largo de la historia de la humanidad.

#### **Conflicto de intereses:**

Los autores no declaran conflicto de intereses.

#### **Referencias bibliográficas**

1. Fredotovitch N. Historia del abordaje de los problemas sexuales. Rev Arg Urol. 2005;70(2): 80-5.
2. Lucena M. La dietética afrodisíaca a través del manifiesto de los secretos del coito de Al-Šayzari (s. XIII). Univ de Málaga. Anu. de estu. mediev. 2021;51(2):781-800.
3. Martos A. Historia medieval del sexo y el erotismo. Madrid: Ed. Nowtilus SL; 2008.
4. Schatzmann M. Consideraciones acerca del erotismo en la investigación y la poesía del siglo XVI. Dicenda. Cuad filol hisp. 2003;21:281-300.
5. Vicens T. Speculum al joder: Tratado de recetas y consejos sobre el coito. (Cod. Bibl. Nac. de Madrid, nº 3356, fols. 35-54). Palma de Mallorca: Olañeta J; 2000.
6. Alberní A. L'edició en lletra gòtica de l'Speculum al foder (1917). Història d'un misterios exemplar d'infern. Rev. Soc. Cat. de Lleng i lit. 2006;17:257-82.
7. Herrero MC, Montero E. Concepción y erotismo en la literatura médica medieval. Cuad Filol Clás Estud Lat. 2012;32(2):299-314.
8. López L. Un "Kama-sutra" catalán del s. XV. El speculum al foderi. Ínsula: rev. Letr. y cienc. hum. 1992;542:3-4.

9. Falivene C. Donne e scienza: Trotula de Ruggiero e la Scuola Medica Salernitana. [Tesis doctoral]. Sevilla: Universidad de Sevilla; 2016. 316 p
10. Albi JC. La concepción antropológica de la medicina hipocrática. Enfoques: Rev Uni Adv. del plata. 2004;16:5-30.
11. Pijoan M. Afrodisíacos, ¿mito o realidad? OFFARM. 2002;21(9):146-56.
12. Siedentopp U. El jengibre, una planta medicinal eficaz como medicamento, especia o infusión. Rev Int Acup. 2008;2(3):188-92.
13. Real Academia Española. Tesoros de los diccionarios históricos de la lengua española. Inéditos Diccionario histórico de la lengua española (1933-1936). [Consultado en agosto 2023]. Disponible en: <https://www.rae.es/tdhle/dragacanto>
14. Van der Berg E. Afrodisíacos: ¿Viagra para tomar con cuchillo y tenedor? El País (Madrid). 20 feb 2016. [Consultado en agosto 2023]. Disponible en: [https://elpais.com/elpais/2016/02/10/buenavida/1455096132\\_951688.html](https://elpais.com/elpais/2016/02/10/buenavida/1455096132_951688.html)
15. Cantizano F. Eros prohibido: transgresiones femeninas en la literatura española anterior al siglo XVIII. Universidad Complutense de Madrid. AnMal Electrónica. 2012;32:197-233.
16. Bazán I. El modelo de sexualidad de la sociedad cristiana medieval: norma y transgresión. Cuad CEMYR -Centro de Estudios Medievales y Renacentistas-2008;(16):167-91.

Este trabajo debe ser citado como:

Ruiz-Altaba R, Gutiérrez MD, Núñez-Valdés J, Ramos-Carrillo A. Desentrañando el "Speculum". *Códice médico erótico del medievo*. Rev Esp Cien Farm. 2023;4(2):81-91.

Revisión

## Probióticos de nueva generación (NGP)

### New generation probiotics

López-Moreno A, Acuña I, Monteoliva-Sánchez M, Aguilera M\*, Ramos-Cormenzana A  
Facultad de Farmacia, Universidad de Granada

\* Correspondencia: maguiler@ugr.es

Recibido: 12.10.23; aceptado 15.01.24

**Resumen:** Muchos productos sintéticos o xenobióticos ingeridos con alimentos podrían inducir disbiosis de la microbiota intestinal y modificar la diversidad que impacta en el individuo, el equilibrio salud-enfermedad, induciendo fenotipos relacionados alterados. Se necesitan tratamientos específicos para mitigar la alteración microbiana y el desequilibrio específico desencadenado. En este sentido, buscar probióticos de nueva generación (NGP) mediante cultivo de microbiota y centrados en su amplio alcance y funciones bien definidas podrían contribuir a contrarrestar y restaurar los efectos de obesógenos y otras sustancias nocivas. Por lo tanto, esta revisión que resume una publicación internacional, y presenta información clave recopilada y estrategias para la búsqueda dirigida de NGP y sus efectos en obesidad y disbiosis, mediante los siguientes objetivos: i) observar la disminución específica de los taxones de microbiota en pacientes relacionados con obesidad, ii) cultivo dirigido a la microbiota de estos grupos de taxones y iii) compilación y siguiendo los criterios exitosos de estudios clínicos recientes de NGP. Además, en esta revisión también se analiza la identificación de enfoques específicos para la búsqueda de microorganismos beneficiosos de NGP, los aspectos clave, los sesgos, las brechas y la propuesta de soluciones científicas y en clínica personalizada.

**Abstract:** Many synthetic or xenobiotic products ingested with food could induce dysbiosis of the intestinal microbiota and modify the diversity that impacts the individual, the health-disease balance, inducing altered related phenotypes. Specific treatments are needed to mitigate the microbial alteration and the specific imbalance triggered. In this sense, searching for new generation probiotics (NGP) through microbiota cultivation and focusing on their broad scope and well-defined functions could contribute to counteract and restore the effects of obesogens and other harmful substances. Therefore, this review, which summarizes an international publication, and presents key information collected and strategies for the targeted search of NGP and its effects on obesity and dysbiosis, through the following objectives: i) observe the specific decline of microbiota taxa in obesity-related

patients, ii) culture targeting the microbiota of these groups of taxa and iii) compiling and following successful criteria from recent NGP clinical studies. In addition, this review also analyzes the identification of specific approaches for the search for beneficial NGP microorganisms, the key aspects, biases, gaps and the proposal of scientific and personalized clinical solutions.

**Palabras clave:** Nueva Generación de Probióticos, Ómicas, Salud, Enfermedades metabólicas, Regulación.

**Keywords:** Next Generation of Probiotics, Omics, Health, Metabolic diseases, Regulatory.

## 1. Introducción

### Probióticos tradicionales vs NGP en intervenciones y tratamientos

Los probióticos son conocidos como “microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del hospedador” por la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) [1]. Han sido seleccionados empíricamente debido a su amplio uso en alimentos fermentados durante siglos y su historial de seguridad. Por el contrario, debido a esta amplia definición, su uso se ha generalizado, haciéndolos menos efectivos contra enfermedades especí-

ficas [2]. Desde entonces, se han publicado numerosos estudios; recientemente hemos publicado un libro sobre el poder de los microorganismos para generar la vida [3] con el fin de demostrar los beneficios de los probióticos en una extensa lista de trastornos y/o enfermedades, correspondiendo los probióticos tradicionales a unas cepas o especies generalmente dentro de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, y algunos de otros géneros [4]. Los probióticos tradicionales para las intervenciones clínicas en los trastornos relacionados con la obesidad se han utilizado en gran medida, con un impacto diferencial enorme en los parámetros y resultados clínicos, según la base de la microbiota individual (Tabla 1).

**Tabla 1.** Probióticos tradicionales en ensayos clínicos y estudios preclínicos. Cepas probióticas tradicionales con efectos obesógenos y antiobesógenos. EC: ensayo clínico; EPC: estudio preclínico.

Cepas <i>Lactobacillus</i>	Diseño del estudio	Referencia
<i>L. bulgaricus</i> Nutricion Medica®	EC—Humano	[5]
<i>L. casei</i> Shirota	EC—Humano	[6]
<i>L. gasseri</i> BNR17	EC—Humano	[7]
<i>L. reuteri</i> V3401	EC—Humano	[8]
<i>L. rhamnosus</i> CGMCC1.3724	EC—Humano	[9]
<i>L. acidophilus</i> NS1	EPC—Ratón	[10]
<i>L. johnsonii</i> JNU3402	EPC—Ratón	[11]
<i>L. plantarum</i> Ln4	EPC—Ratón	[12]
<i>L. curvatus</i> HY7601	EPC—Ratón	[13]
<i>L. fermentum</i> CQPC07	EPC—Ratón	[14]
Cepas <i>Bifidobacterium</i>		
<i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> 420	EC—Humano	[15]
<i>B. breve</i> B-3	EC—Humano	[16]
<i>B. infantis</i> DSM24737 (VSL#3)	EC—Humano	[17]
<i>B. lactis</i> HN019	EC—Humano	[18]
<i>B. longum</i> APC1472	EC—Humano/EPC—Ratón	[19]
<i>B. adolescentis</i>	EPC—Ratón	[20]
<i>B. bifidum</i> BGN4	EPC—Ratón	[21]

<b>Bacillus, Enterococcus, Streptococcus</b>		
<i>Bacillus coagulans</i> Unique IS2	EC—Humano	[22]
<i>Bacillus amyloliquefaciens</i> SC06	EPC—Ratón	[23]
<i>Bacillus</i> spp.	EPC—Ratón	[24]
<i>Enterococcus faecium</i> R0026	EPC—Ratón	[25]
<i>Enterococcus faecalis</i> AG5	EPC—Rata	[26]
<i>Streptococcus thermophiles</i> MN-ZLW-002	EPC—Ratón	[27]
<b>Saccharomyces</b>		
<i>S. boulardii</i> Biocodex	EPC—Ratón	[28]
<i>S. cerevisiae</i> SFBE	EPC—Rata	[29]

Además, es bien sabido que los efectos biológicos positivos funcionales y específicos de los probióticos dependen de la cepa. Por lo tanto, los estudios clínicos validados deben definir bien las cepas específicas administradas a los sujetos como se muestra en la Tabla 1 [30, 31].

Sin embargo, los nuevos avances en tecnologías ómicas y de alto rendimiento permitieron a la co-

munidad científica caracterizar e identificar nuevos microorganismos llamados probióticos de nueva generación (NGP) de acuerdo con la definición básica beneficiosa de un probiótico, pero se caracterizan mejor al enfocarse en enfermedades específicas y resultados clínicos. Los NGP han sido inicialmente bien diseñados y probados para los trastornos relacionados con la obesidad (Tabla 2).

**Tabla 2.** Cepas probióticas de nueva generación utilizadas en ensayos clínicos y estudios preclínicos relacionados con la obesidad. NGP probados con efectos anti-obesidad; DC: células dendríticas; IL: interleucina; EC: ensayos clínicos; LPS: lipopolisacárido; EPC: estudios preclínicos; TLR2: receptor tipo toll 2; TNF: factor de necrosis tumoral.

Cepa NGP, Especie dirigida, Referencia	Diseño del estudio	Aspectos dietéticos	Efectos clínicos y funcionalidad
<i>Akkermansia muciniphila</i> Muc [CIP 107961]—Humano (ClinicalTrials.gov, NCT02637115; [32])	EC: estudio piloto con asignación aleatoria, de doble ciego, controlado con placebo  Probióticos vivos 10 <sup>10</sup> /día vs probióticos pasteurizados 10 <sup>10</sup> /día vs placebo en pacientes con síndrome metabólico	Ingesta dietética y actividad física normales durante el período de estudio	↑ Sensibilidad a la insulina, ↓ insulinemia y ↓ colesterol total plasmático
<i>Akkermansia muciniphila</i> WST01—Humano (ClinicalTrials.gov, NCT04797442)	EC: ensayo clínico con asignación aleatoria, de doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico  Probióticos vs. placebo en pacientes con sobrepeso u obesos con diabetes tipo 2	Intervención añadida al estilo de vida	Resultados disponibles en junio de 2022

<i>Christensenella minuta</i> Xla1 – Humano (ClinicalTrials.gov, NCT04663139)	EC: con asignación aleatoria, parcialmente controlado con placebo, doble ciego  Probióticos vs. placebo en adultos voluntarios sanos, con sobrepeso y obesos	Acuerdo para mantener los hábitos de alimentación, bebida, actividad física y consumo de alcohol sin cambios durante todo el estudio	Resultados aún no disponibles ni publicados en ClinicalTrials.gov  Febrero 2022
<i>Eubacterium hallii</i> – Humano (ClinicalTrials.gov, NCT04529473)	EC: doble ciego, aleatorio, controlado con placebo  Probióticos vs. placebo	Mantenimiento de hábitos alimentarios y niveles de actividad física durante todo el periodo de estudio	Resultados disponibles en abril de 2022
<i>Hafnia alvei</i> HA4597 – Humano (ClinicalTrials.gov, NCT03657186; [33])	EC: Estudio multicéntrico, con asignación aleatoria, de doble ciego, controlado con placebo.  Probióticos vs. placebo en la reducción de peso en sujetos con sobrepeso	Dieta hipocalórica (-20 %) y mantenimiento de la actividad física habitual	↑ Pérdida de peso en sujetos con sobrepeso,  ↑ sensación de saciedad,  ↑ pérdida de la circunferencia de la cadera,  ↓ glucemia en ayunas
<i>Lactococcus lactis</i> NRRL-B50571 – Humano; (ClinicalTrials.gov, NCT02670811)	EC: de doble ciego, con asignación aleatoria y controlada  Probióticos vs. placebo en sujetos pre-hipertensos	Se pidió a los participantes que no cambiaran su dieta o estilo de vida durante la intervención	↓ Presión arterial sistólica y diastólica,  ↓ Triglicéridos, colesterol total y lipoproteínas de baja densidad
<i>Escherichia coli</i> Nissle1917 – Humano; (ClinicalTrials.gov, NCT02144948)	EC: asignación de un solo grupo.  Enfermos con diabetes tipo 2	-	Resultados aún no disponibles ni publicados en ClinicalTrials.gov  Febrero 2022

<i>Akkermansia muciniphila</i> —Muc [CIP 107961]—Ratón	EPC: probióticos vs control. Obesidad	Dieta rica en grasa/dieta estándar	↓ Ganancia de masa grasa, ↑ sensibilidad a la insulina, restauración de la función de barrera intestinal al actuar sobre TLR2, ↑ grosor de la capa mucosa; efectos similares por una sola proteína de membrana purificada ( <i>Amuc 1100</i> )
<i>Clostridium butyricum</i> CGMCC0313.1—Ratón [34]	EPC: probióticos vs control. Obesidad	Dieta rica en grasa/dieta estándar	↓ Acumulación de lípidos en hígado y suero, ↓ niveles de insulina, ↑ tolerancia a la glucosa, ↑ sensibilidad a la insulina, ↓ TNF- $\alpha$ y ↑ IL-10 e IL-22 en colon
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> VPI C13-20-A—Ratón	EPC: probióticos vs control. Obesidad	Dieta rica en grasa/dieta estándar	↑ Salud hepática, ↓ inflamación del tejido adiposo
<i>Bacteroides uniformis</i> CECT 7771—Ratón [35]	EPC: probióticos vs control. Obesidad	Dieta rica en grasa/dieta estándar	↓ Ganancia de peso; ↓ absorción de grasas en la dieta;  ↓ esteatosis hepática; ↓ colesterol sérico, triglicéridos, glucosa, insulina y leptina;  ↑ tolerancia a la glucosa; ↑ TNF- $\alpha$ por DC después de la estimulación con LPS; ↑ fagocitosis

<i>Parabacteroides goldsteinii</i> JCM 13446—Ratón [36]	EPC: probióticos vs control. Obesidad	Dieta rica en grasa/dieta estándar	↓ Obesidad por ↑ termogénesis del tejido adiposo, ↑ integridad intestinal ↓ inflamación, ↑ sensibilidad a la insulina
<i>Christensenella minuta</i> —Ratón [37]	EPC: probióticos vs control. Obesidad	Dieta rica en grasa/dieta estándar	↓ Ganancia de peso, ↓ adiposidad. Altamente heredable en un fenotipo de huésped delgado
<i>Eubacterium hallii</i> DSM 17630—Ratón [38]	EPC: probióticos vs control. Diabetes	Dieta rica en grasa/dieta estándar	↑ Metabolismo energético y ↑ sensibilidad a la insulina a través de la conversión de glicerol 3hidroxipropionaldehído
<i>Hafnia alvei</i> HA4597—Ratón [39]	EPC: probióticos vs control. Obesidad	Dieta rica en grasa/dieta estándar	↑ Efectos beneficiosos contra la obesidad y metabólicos, ↓ ingesta de alimentos, ↓ peso corporal y ↓ ganancia de masa grasa
<i>Lactococcus lactis</i> (GMM)LL-pCYT: HSP65-6P277 y LL-pHJ—Ratón [40]	EPC: probióticos vs control. Obesidad	Dieta rica en grasa/dieta estándar	↓ Inmunidad celular antígeno-específica

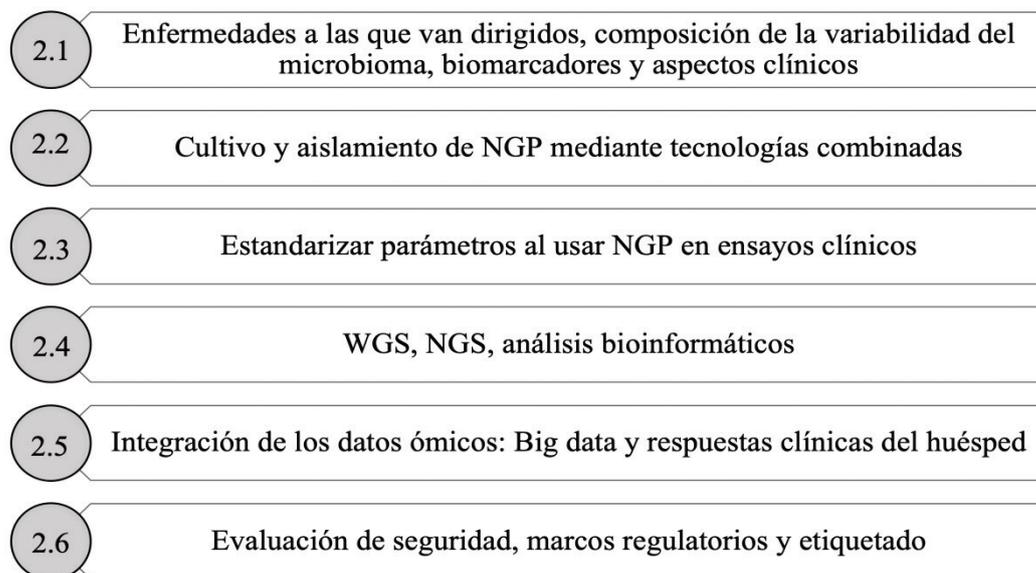
<i>Escherichia coli</i> <i>Nissle 1917</i> (EcN-GMM)– Ratón [41]	EPC: probióticos vs control. Obesidad	Dieta rica en grasa/dieta estándar	Modulación de la expresión de neuropéptidos de consumo y gasto de energía en el hipotálamo
--	--	--	---

Además, según O’Toole et al. [42], existen diferencias sustanciales en la forma de investigar los probióticos tradicionales frente a los NGP, impulsadas por las tecnologías actuales de alto rendimiento disponibles y la evidencia de datos acumulados. Los probióticos tradicionales albergan un número limitado de géneros y especies microbianas y se seleccionaron inicialmente de acuerdo con su larga historia de uso seguro. Además, estos probióticos tienden a ser buscados y comercializados por empresas que se dirigen a poblaciones generales definidas de manera limitada. Si bien los NGP pertenecen a una amplia gama de géneros y especies, se investigan

mediante enfoques multidisciplinares con el microbioma y experiencia clínica, cuyo objetivo principal es obtener fuentes biológicas eficaces para paliar la disbiosis de microbiota específica y los trastornos fenotípicos asociados.

**Información y criterios para la búsqueda y cultivo de NGP**

La búsqueda de NGP que sean capaces de modular los efectos de los químicos obesogénicos y disruptores de la microbiota requerirá la siguiente información de acuerdo con los criterios escalonados correspondientes (Figura 1).



**Figura 1.** Criterios a aplicar para las estrategias de búsqueda de Nueva Generación de Probióticos (Next Generation of Probiotics - NGP), Whole Genome Sequencing (WGS), Next Generation Sequencing (NGS)

El presente artículo se centra en aquellas especies o taxones cuya abundancia es comparativamente diferente entre enfermos e individuos sanos. Por lo tanto, aislar y cultivar estas especies microbianas permitiría probar y verificar sus funciones biológicas y, si los efectos se probaran clínicamente, podrían proponerse como microbios beneficiosos o NGP.

### **Cultivo y aislamiento de NGP a través de metodologías combinadas**

La búsqueda de diferencias microbiológicas entre los grupos de estudio (como los grupos taxonómicos sanos y disbióticos) nos permite identificar posibles probióticos, e incluso microorganismos detoxificantes, que podrían ser utilizados como NGP. Sin embargo, a esto le sigue el aislamiento y la caracterización de posibles probióticos y, hasta el momento, ninguna de las bacterias de la microbiota puede cultivarse *in vitro* [43]. Esto podría deberse a las dificultades de replicar aspectos esenciales de su entorno anaeróbico [44] o a la necesidad de cocultivar con otras bacterias del mismo entorno [45]. Sin embargo, los nuevos medios y los procedimientos modificados, como la culturómica mejorada, se desarrollan y evolucionan continuamente. Consisten en múltiples condiciones de cultivo con identificación rápida de bacterias, elevando el nivel de bacterias cultivadas y su posible uso como biorrecursos o incluso NGP [46]. La Tabla 4 resume las principales nuevas especies aisladas tras recientes enfoques de cultivo en relación con las especies resaltadas, que son menos abundantes en obesidad. Estas últimas podrían restaurarse mediante una fórmula suplementada. Además, el aislamiento de cepas de la microbiota humana capaces de biodegradar xenobióticos se ha logrado mediante un cultivo dirigido con medios enriquecidos en el xenobiótico específico [47]. En este caso, se aislaron cepas tolerantes a BPA en el 30 % de las bibliotecas de cultivos microbianos fecales analizados de niños. La mayoría de las cepas aisladas estaban filogenéticamente relacionadas con el grupo taxonómico operativo *Bacillus amyloliquefaciens*. Los medios más utilizados para el cultivo con éxito de cepas microbianas intestinales específicas fueron extracto de levadura, hidrolizado de caseína y ácidos grasos (YCFA); medio anaeróbico Gifu (GAM); infusión cerebro-corazón (BHI); azul de metileno de eosina (EMB); selección de *Lactobacillus* (LBS); medio de microbiota intestinal (GMM); y el medio Man, Rogosa y Sharpe (MRS).

### **Estandarización de parámetros al usar NGP en estudios clínicos**

Los probióticos tradicionales (Tabla 1) no estaban regulados como medicamentos sino como suplementos dietéticos; no están sujetos a los mismos estándares rigurosos y podrían tener problemas de control de calidad [48]. Como se ha descrito anteriormente, se han llevado a cabo numerosos estudios para probar los beneficios de los probióticos en un gran número de disbiosis, pero sin pasos estandarizados sobre dosis, patrones de administración y cepas específicas.

No existe consenso sobre el número mínimo de microorganismos que se deben ingerir para obtener un efecto beneficioso [49]. Dado que la dosis efectiva de probióticos está influenciada por múltiples variables, es difícil estandarizar una dosis óptima [50]. Además, existe la necesidad de investigar los posibles efectos sinérgicos o la actividad antagónica entre los microorganismos en productos de múltiples cepas frente a productos de una sola cepa [51]. Además, está bien demostrado que los efectos biológicos positivos que ejercen los probióticos son dependientes de la cepa, por lo que es necesario obtener una caracterización taxonómica a nivel de cepa [30, 31]. En revisiones anteriores [47, 52, 53], hemos visto una amplia gama no armonizada de patrones de intervención, dosis total y administración de probióticos en la obesidad y los trastornos de la fertilidad. Finalmente, otro parámetro a armonizar es la población diana, ya que se ha visto que el efecto beneficioso de un probiótico en una población puede no ser el adecuado para otra población, llegando incluso a provocar potenciales efectos adversos [54].

### **Secuenciación del genoma completo, secuenciación de última generación y análisis bioinformáticos**

La rápida evolución de las tecnologías de secuenciación de nueva generación independientes del cultivo y meta-ómicas ha permitido la integración y el análisis de grandes conjuntos de datos para el estudio de la diversidad, la complejidad y el papel funcional del microbioma intestinal humano en la salud y la enfermedad [55]. Una gran parte de las bacterias detectadas nunca ha sido cultivada [56]. Por lo tanto, un enfoque integral que utilice caracterizaciones del microbioma intestinal basadas tanto en el metagenoma como en el metaboloma junto con bioinformática y filtros y algoritmos estadísticos puede propor-

cionar una resolución taxonómica a nivel de cepa de los taxones presentes en los microbiomas, evaluar las funciones potenciales codificadas por la comunidad microbiana y cuantificar las actividades metabólicas dentro de un microbioma complejo [57].

Las diversas plataformas y bases de datos de referencia desarrolladas para el análisis del gen

marcador (16S rRNA), la metagenómica o la metatranscriptómica suelen utilizar enfoques graduales similares (Figura 2) con diferentes herramientas bioinformáticas (DADA2, Deblur, Kraken, MEGAN, HUMAnN, metaSPAdes, MEGAHIT, QIIME, Mothur y multitud de paquetes R (vegan, microbiome, etc.).

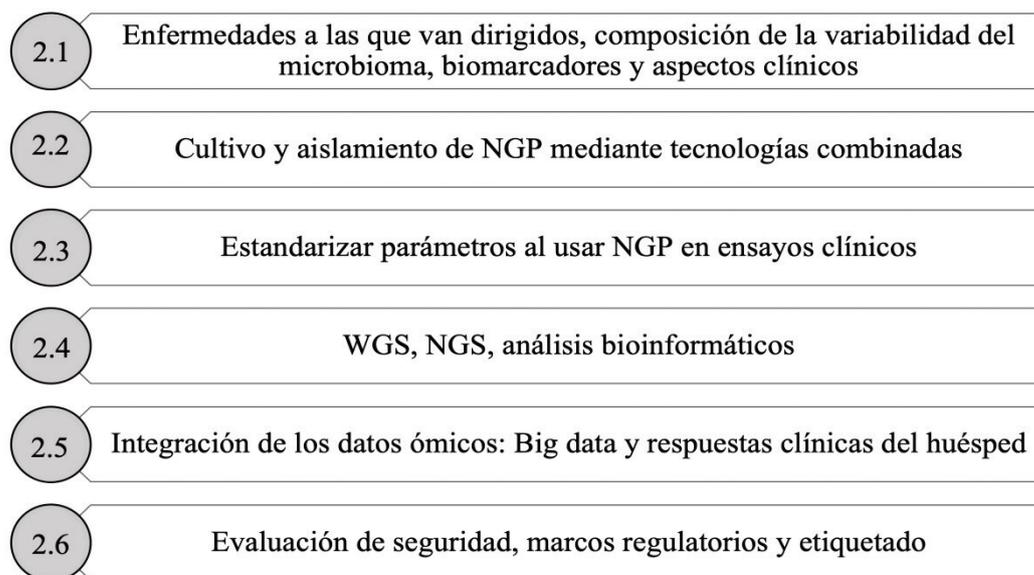


Figura 2. Análisis multiómicos y bioinformáticos de los componentes del microbioma

### Integración de datos ómicos: Big Data y respuestas clínicas del huésped

Como se ha mencionado anteriormente, la microbiómica nos brinda una amplia perspectiva sobre la regulación de la microbiota intestinal. Sin embargo, para comprender las complejas vías biológicas detrás de las enfermedades, la identificación de nuevos biomarcadores ómicos, como la identificación de genes (genómica), expresiones génicas y fenotipos (epigenómica), RNA mensajero y micro RNA (transcriptómica), proteínas (proteómica) y metabolitos (metabolómica, lipidómica, glucómica) podría aportar conocimientos sobre los probióticos y sus efectos sobre la obesidad y su modulación de los mecanismos fisiopatológicos que tienen vinculación con las enfermedades crónicas.

La integración de conjuntos de datos multiómicos es una tarea innovadora, debido a la mayor complejidad y diversidad de los datos recopilados [58]. Esta integración depende cada vez más

de herramientas bioinformáticas eficientes y métodos estadísticos avanzados [59–61]. La integración de datos multiómicos aún plantea desafíos, pero la integración de múltiples conjuntos de datos metaómicos presenta un enfoque prometedor para caracterizar de manera integral la composición, la actividad funcional y metabólica de los microbiomas. Esto es de particular importancia para que la investigación del microbioma se traduzca en aplicaciones clínicas y una mayor mejora de la gestión de la salud humana [62].

### Evaluación de seguridad, marcos regulatorios y etiquetado de mercado

La descripción general de los marcos regulatorios mundiales que afectan a las diferentes categorías de alimentos se resume en la Tabla 5.

En general, en la Unión Europea (UE), la mayoría de las bacterias que se usarán en alimentos para consumo humano deben cumplir con dos regulaciones diferentes [63, 64], o si se usan

como productos bioterapéuticos para la vida, como se aclara en la Farmacopea Europea (Ph. Eur.). Al mismo tiempo, en EE.UU., los probióticos deben clasificarse como microorganismos con una calificación de "generalmente reconocidos como seguros" (GRAS) por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). Ambos marcos regulatorios implican en gran medida requisitos científicos [42]. Además, para

evaluar la seguridad de los microorganismos, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) introdujo el concepto de presunción cualificada de seguridad (QPS) para armonizar la evaluación de la seguridad de los microorganismos utilizados como aditivos para alimentos o piensos, enzimas alimentarias, nuevos alimentos, o pesticidas, que tiene que seguir ciertos criterios [65].

**Tabla 3.** Resumen de los marcos regulatorios y de categorización de probióticos a nivel mundial.

EFSA: Agencia Europea de Seguridad Alimentaria; EMA: Agencia Europea de Medicamentos; FAO/OMS: Organización para la Agricultura y la Alimentación/Organización Mundial de la Salud; MHLW: Ministerio de Salud y Bienestar; FOSHU: alimento para uso sanitario especificado; FU-FOSE: ciencia funcional de los alimentos en Europa; SFDA: Administración Estatal de Alimentos y Medicamentos; DSHEA: Ley de Educación y Salud de Suplementos Dietéticos; BLA: solicitud de licencia biológica; CFIA: la Agencia Canadiense de Inspección de Alimentos.

País	Categoría	Marco regulatorio	Declaraciones	Referencia
USA	Medicamentos, nutracéuticos	FDA	Declaraciones de propiedades saludables Declaraciones nutricionales Declaraciones estructurales GRAS	[66]
	Suplementos dietéticos	DSHEA	Probióticos considerados como alimentos	
	Productos biológicos	FDA (BLA)	Probióticos como producto de referencia, producto biosimilar, o producto intercambiable, únicamente para ser utilizado con fines terapéuticos médicos	
	Agentes bioterapéuticos vivos	FDA	Probióticos como producto biológico que contiene organismos vivos y es aplicable a la prevención, tratamiento o cura de una enfermedad o condición; agente bioterapéutico vivo recombinante	

	Alimentos médicos	FDA/DSHA	Probióticos especialmente formulados para ser destinados al manejo dietético bajo supervisión; los alimentos médicos están exentos de los requisitos de etiquetado para el contenido de nutrientes y las declaraciones de propiedades saludables	
China	Alimentos funcionales	SFDA	Marca de alimentos convencionales (la presencia de un ingrediente específico en la etiqueta de los alimentos habituales)  Alimentos saludables (la presencia de la función de salud)	[67]
Europa	Alimentos funcionales y nutracéuticos	EFSA (FUFOSE)	Declaraciones de propiedades saludables, declaraciones nutricionales  QPS	[65]
	Productos bioterapéuticos vivos	EMA	Probióticos como productos medicinales que contienen microorganismos vivos para uso humano.	
Japón	Alimentos funcionales y nutracéuticos	MHLW, FOSHU	Alimentos con declaraciones funcionales  Alimentos con declaraciones de nutrientes funcionales	[68]
Canadá	Productos naturales para la salud	FDA (CFIA)	Declaraciones de contenido de nutrientes  Declaraciones de propiedades saludables	[69]

Sin embargo, a pesar de todos los efectos preventivos, el consumo de probióticos puede no ser completamente seguro en determinados casos o estados fisiológicos [42]. En este contexto, varias especies bacterianas que comprenden otros géneros distintos de los *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* con eficacia comprobada, que se consideran potenciales NGP, pueden evaluarse cepa a cepa para obtener suficientes datos de investigación y otorgar el estatus de probiótico a nivel de especie y cepa [70].

La información de los resultados beneficiosos proporcionada por los NGP abarcará una comprensión integral de las enfermedades a las que van dirigidos. Además de esto, se deben aclarar los mecanismos moleculares subyacentes sobre

cómo funcionan e interactúan los NGP con el hospedador [71]. Es importante caracterizar la fisiología bacteriana in vitro, el análisis genómico de los genes potencialmente virulentos y de resistencia a los antimicrobianos, las investigaciones sobre la presencia o ausencia de potenciales genes implicados en la transferencia de genes de resistencia a los antibióticos y los estudios de toxicidad aguda in vivo en ratones sanos e inmunodeprimidos [72].

La regulación de los probióticos comercializados se aplica de manera diferente entre países según sus clasificaciones, los hábitos nutricionales y dietéticos y el estilo de vida del país. Por lo tanto, los probióticos se pueden clasificar como nutracéuticos, suplementos dietéticos o alimentos. La

regulación y los requisitos para la evaluación de la seguridad de los microbios beneficiosos varían dentro de los países [73–76]. Los probióticos, los complementos alimenticios, el etiquetado y otra información dirigida a los consumidores están regulados por la legislación [77, 78]. En el lado opuesto, EE.UU. y la FDA, responsable del control de calidad de los probióticos, han adoptado el enfoque de tener una regulación mínima [79]. La mayoría de los productos probióticos en EE.UU. se clasifican como alimentos o suplementos dietéticos, que deben cumplir con las pautas de buenas prácticas de fabricación (GMP) [78]. La armonización y el consenso de todas las partes interesadas involucradas en el mercado de probióticos podrían ser importantes, ya que las distancias entre los diferentes mercados regulados se han vuelto mínimas [65].

Por lo tanto, los procedimientos de aprobación de microbios beneficiosos de nueva generación deben aplicarse de acuerdo con sus clasificaciones [72–77], declarando la seguridad general del producto y utilizando descripciones armonizadas: el género, la especie y la cepa utilizada, las unidades formadoras de colonias por gramo (UFC/g) o por ml de producto (UFC/ml), el uso recomendado y la dosis diaria; así como parámetros de calidad y mercado de los productos: marcas, fórmulas, ingredientes, fechas de vencimiento y condiciones de almacenamiento [69].

## 2. Discusión

El uso de alimentos fermentados que contienen microbios beneficiosos es una tradición ancestral. Además, los probióticos clásicos se han administrado en numerosos trastornos y también específicamente en la obesidad y enfermedades metabólicas. Sin embargo, no siempre proporcionan datos con resultados armonizados [58]. Los resultados controvertidos han desencadenado la necesidad continua de buscar y dilucidar cómo comprender mejor y optimizar la información sobre el uso y consumo de probióticos. El impacto combinado de las dietas diferenciales y las cepas probióticas complementarias debe estandarizarse de acuerdo con el individuo y la composición y el estado de su microbiota [54]. Además, los patrones de administración probados y la evidencia sólida del impacto clínico beneficioso de los probióticos deben estar bien respaldados por ensayos clínicos [42].

Por lo tanto, los NGP, así como las nuevas especies y cepas microbianas beneficiosas descritas

[2], constituyen una tendencia creciente de búsqueda de usos biotecnológicos. Los NGP podrían considerarse como una herramienta complementaria, preventiva y/o terapéutica para estudios clínicos de intervención estandarizados [80, 81]. Sin embargo, las estrategias de búsqueda de NGP, la investigación de cultivos y la implementación clínica aún enfrentan desafíos, y hay brechas específicas que deben cubrirse con respecto a la bioinformática y el análisis estadístico, la evaluación de seguridad, las cepas específicas y los marcos regulatorios sobre comercialización y etiquetado [66, 67, 82]. En cuanto al análisis bioinformático, las limitaciones están relacionadas con las capacidades de las diferentes plataformas utilizadas. El análisis estadístico enfrenta problemas de elevada dimensión, excesiva dispersión, y *sparsity* y *zero-inflation* (escaso contenido y baja inflación) en los conjuntos de datos. Las evaluaciones de seguridad carecen de eficacia comprobada a nivel de especie (prueba *in vitro*; análisis genómico para identificar posibles genes de virulencia y resistencia antimicrobiana; pruebas de toxicidad aguda *in vivo*), mientras que el marco normativo carece de armonización global y consenso de todas las partes interesadas involucradas en el mercado de probióticos, junto con un etiquetado claro, confiable y veraz, centrándose específicamente en el nivel de género, especie y cepa utilizada en el producto. La etiqueta debe indicar claramente el género, especie y cepa utilizada, UFC/g o ml de producto (unidades formadoras de colonias), y el uso recomendado y la dosis diaria. Además, debe hacer referencia a los parámetros de calidad y las condiciones del mercado [69].

Se deberían centrar más esfuerzos de estandarización y estrategias de intervención mediante investigación en las capacidades moduladoras de la microbiota y contemplar el desarrollo y uso de NGP, cuya formulación requiere estudios preclínicos competentes para mostrar su eficacia y seguridad. En términos generales, tales avances y direcciones podrían ayudar a los investigadores, clínicos, dietistas y nutricionistas a usar recomendaciones complementarias de probióticos armonizados con efectos específicos. Además, un esfuerzo conjunto para incentivar la reutilización de datos clínicos publicados como acceso abierto (OA) [23] pondrá a disposición más datos para comparaciones sólidas.

Los probióticos de nueva generación son microorganismos emergentes con impacto clínico demostrado, modos de acción bien definidos y funciones específicas que afectan a las enfermedades hacia las que van dirigidos. La microbiota

de individuos sanos se presenta enriquecida en microorganismos considerados NGP como *A. muciniphila*, *F. prausnitzii*, *Eubacterium spp.*, entre otras numerosas especies que parecen contribuir a una microbiota intestinal equilibrada [80, 81]. Es interesante resaltar que, curiosamente, estas

mismas especies son menos abundantes en los trastornos relacionados con la obesidad. Se necesita más investigación básica y clínica para obtener NGP específicos que actúen sobre las sustancias obesogénicas presentes en la dieta y sus efectos sistémicos.

## Referencias bibliográficas

1. Food and Agriculture Organization and World Health Organization Expert Consultation. Evaluation of health and nutritional properties of powder milk and live lactic acid bacteria. Córdoba, Argentina: Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization. 2001.
2. Chang C-J, Lin T-L, Tsai Y-L, Wu T-R, Lai W-F, Lu C-C, et al. Next generation probiotics in disease amelioration. *J Food Drug Anal.* 2019;27:615–22.
3. Ramos-Cormenzana A, Mier J, Urederra A, Lazaro LA. *Microbiótica Aplicada. Introducción a la Biología del Nuevo Paradigma.* Ediciones i. Madrid; 2023.
4. Tan H, Zhai Q, Chen W. Investigations of *Bacteroides spp.* towards next-generation probiotics. *Food Res Int.* 2019;116:637–44.
5. Aller R, De Luis DA, Izaola O, Conde R, Gonzalez-Sagrado M, Primo D, et al. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;15:1090–5.
6. Nagata S, Chiba Y, Wang C, Yamashiro Y. The effects of the *Lactobacillus casei* strain on obesity in children: a pilot study. *Benef Microbes.* 2017;8:535–43.
7. Kim J, Yun JM, Kim MK, Kwon O, Cho B. *Lactobacillus gasseri* BNR17 Supplementation Reduces the Visceral Fat Accumulation and Waist Circumference in Obese Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Med Food.* 2018;21:454–61.
8. Tenorio-Jiménez C, Martínez-Ramírez MJ, Tercero-Lozano M, Arraiza-Irigoyen C, Del Castillo-Codez I, Olza J, et al. Evaluation of the effect of *Lactobacillus reuteri* V3401 on biomarkers of inflammation, cardiovascular risk and liver steatosis in obese adults with metabolic syndrome: a randomized clinical trial (PROSIR). *BMC Complement Altern Med.* 2018;18:306.
9. Sanchez M, Darimont C, Drapeau V, Emady-Azar S, Lepage M, Rezzonico E, et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724 supplementation on weight loss and maintenance in obese men and women. *Br J Nutr.* 2014;111:1507–19.
10. Park S-S, Lee Y-J, Song S, Kim B, Kang H, Oh S, et al. *Lactobacillus acidophilus* NS1 attenuates diet-induced obesity and fatty liver. *J Endocrinol.* 2018;237:87–100.
11. Yang G, Hong E, Oh S, Kim E. Non-Viable *Lactobacillus johnsonii* JNU3402 Protects against Diet-Induced Obesity. *Foods.* 2020;9:1494.

12. Lee E, Jung S-R, Lee S-Y, Lee N-K, Paik H-D, Lim S-I. Lactobacillus plantarum Strain Ln4 Attenuates Diet-Induced Obesity, Insulin Resistance, and Changes in Hepatic mRNA Levels Associated with Glucose and Lipid Metabolism. *Nutrients*. 2018;10:643.
13. Park D-Y, Ahn Y-T, Park S-H, Huh C-S, Yoo S-R, Yu R, et al. Supplementation of Lactobacillus curvatus HY7601 and Lactobacillus plantarum KY1032 in Diet-Induced Obese Mice Is Associated with Gut Microbial Changes and Reduction in Obesity. *PLOS ONE*. 2013;8:e59470.
14. Wu Y, Li X, Tan F, Zhou X, Mu J, Zhao X. Lactobacillus fermentum CQPC07 attenuates obesity, inflammation and dyslipidemia by modulating the antioxidant capacity and lipid metabolism in high-fat diet induced obese mice. *J Inflamm*. 2021;18:5.
15. Uusitupa H-M, Rasinkangas P, Lehtinen MJ, Mäkelä SM, Airaksinen K, Anglenius H, et al. Bifidobacterium animalis subsp. lactis 420 for Metabolic Health: Review of the Research. *Nutrients*. 2020;12:892.
16. Minami J, Iwabuchi N, Tanaka M, Yamauchi K, Xiao J, Abe F, et al. Effects of Bifidobacterium breve B-3 on body fat reductions in pre-obese adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Biosci Microbiota Food Health*. 2018;37:67–75.
17. Jones RB, Alderete TL, Martin AA, Geary BA, Hwang DH, Palmer SL, et al. Probiotic supplementation increases obesity with no detectable effects on liver fat or gut microbiota in obese Hispanic adolescents: a 16-week, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Obes*. 2018;13:705–14.
18. Bernini LJ, Simão ANC, Souza CHB de, Alfieri DF, Segura LG, Costa GN, et al. Effect of Bifidobacterium lactis HN019 on inflammatory markers and oxidative stress in subjects with and without the metabolic syndrome. *Br J Nutr*. 2018;120:645–52.
19. Schellekens H, Torres-Fuentes C, van de Wouw M, Long-Smith CM, Mitchell A, Strain C, et al. Bifidobacterium longum counters the effects of obesity: Partial successful translation from rodent to human. *EBioMedicine*. 2021;63:103176.
20. Lim S-M, Kim D-H. Bifidobacterium adolescentis IM38 ameliorates high-fat diet-induced colitis in mice by inhibiting NF- $\kappa$ B activation and lipopolysaccharide production by gut microbiota. *Nutr Res*. 2017;41:86–96.
21. Li Z, Jin H, Oh SY, Ji GE. Anti-obese effects of two Lactobacilli and two Bifidobacteria on ICR mice fed on a high fat diet. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;480:222–7.
22. Sudha MR, Ahire J, Jayanthi N, Tripathi A, Nanal S. Effect of multi-strain probiotic (UB0316) in weight management in overweight/obese adults: a 12-week double blind, randomised, placebo-controlled study. *Benef Microbes*. 2019;10:855–66.
23. Wang Y, Wu Y, Wang B, Xu H, Mei X, Xu X, Zhang X, Ni J, Li W. Bacillus amyloliquefaciens SC06 Protects Mice Against High-Fat Diet-Induced Obesity and Liver Injury via Regulating Host Metabolism and Gut Microbiota. *Front Microbiol*. 2019;10:1161.

24. Kim B, Kwon J, Kim M-S, Park H, Ji Y, Holzapfel W, et al. Protective effects of *Bacillus* probiotics against high-fat diet-induced metabolic disorders in mice. *PLOS ONE*. 2018;13:e0210120.
25. Huang J, Huang J, Yin T, Lv H, Zhang P, Li H. *Enterococcus faecium* R0026 Combined with *Bacillus subtilis* R0179 Prevent Obesity-Associated Hyperlipidemia and Modulate Gut Microbiota in C57BL/6 Mice. *J Microbiol Biotechnol*. 2021;31:181–8.
26. Mishra AK, Ghosh AR. Probiotic *Enterococcus faecalis* AG5 mitigated high fat diet induced obesity and produced propionic acid stimulated apoptosis in 3T3-L1 pre-adipocyte. *Life Sci*. 2020;261:118292.
27. Kang X, Liang H, Luo Y, Li Z, He F, Han X, et al. Anti-adipogenesis and metabolism-regulating effects of heat-inactivated *Streptococcus thermophilus* MN-ZLW-002. *Lett Appl Microbiol*. 2021;72:677–87.
28. Everard A, Matamoros S, Geurts L, Delzenne NM, Cani PD. *Saccharomyces boulardii* administration changes gut microbiota and reduces hepatic steatosis, low-grade inflammation, and fat mass in obese and type 2 diabetic db/db mice. *mBio*. 2014;5:e01011-01014.
29. Zhang J, Xiao X, Dong Y, Shi L, Xu T, Wu F. The anti-obesity effect of fermented barley extracts with *Lactobacillus plantarum* dy-1 and *Saccharomyces cerevisiae* in diet-induced obese rats. *Food Funct*. 2017;8:1132–43.
30. Azais-Braesco V, Bresson JL, Guarner F, Corthier G. Not all lactic acid bacteria are probiotics, ...but some are. *Br J Nutr*. 2010;103:1079–81.
31. Rijkers GT, Vos WM de, Brummer R-J, Morelli L, Corthier G, Marteau P. Health benefits and health claims of probiotics: bridging science and marketing. *Br J Nutr*. 2011;106:1291–6.
32. Depommier C, Everard A, Druart C, Plovier H, Van Hul M, Vieira-Silva S, et al. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nat Med*. 2019;25:1096–103.
33. Déchelotte P, Breton J, Trotin-Piccolo C, Grube B, Erlenbeck C, Bothe G, et al. The Probiotic Strain *H. alvei* HA4597® Improves Weight Loss in Overweight Subjects under Moderate Hypocaloric Diet: A Proof-of-Concept, Multicenter Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Nutrients*. 2021;13:1902.
34. Shang H, Sun J, Chen YQ. *Clostridium Butyricum* CGMCC0313.1 Modulates Lipid Profile, Insulin Resistance and Colon Homeostasis in Obese Mice. *PLOS ONE*. 2016;11:e0154373.
35. Gauffin Cano P, Santacruz A, Moya Á, Sanz Y. *Bacteroides uniformis* CECT 7771 ameliorates metabolic and immunological dysfunction in mice with high-fat-diet induced obesity. *PloS One*. 2012;7:e41079.
36. Wu T-R, Lin C-S, Chang C-J, Lin T-L, Martel J, Ko Y-F, et al. Gut commensal *Parabacteroides goldsteinii* plays a predominant role in the anti-obesity effects of polysaccharides isolated from *Hirsutiella sinensis*. *Gut*. 2019;68:248–62.

37. Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, Sutter JL, Koren O, Blekhman R, et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell*. 2014;159:789–99.
38. Engels C, Ruscheweyh H-J, Beerenwinkel N, Lacroix C, Schwab C. The Common Gut Microbe *Eubacterium hallii* also Contributes to Intestinal Propionate Formation. *Front Microbiol*. 2016;7:713.
39. Lucas N, Legrand R, Deroissart C, Dominique M, Azhar S, Le Sollic M-A, et al. *Hafnia alvei* HA4597 Strain Reduces Food Intake and Body Weight Gain and Improves Body Composition, Glucose, and Lipid Metabolism in a Mouse Model of Hyperphagic Obesity. *Microorganisms*. 2019;8:35.
40. Ma Y, Liu J, Hou J, Dong Y, Lu Y, Jin L, et al. Oral Administration of Recombinant *Lactococcus lactis* Expressing HSP65 and Tandemly Repeated P277 Reduces the Incidence of Type I Diabetes in Non-Obese Diabetic Mice. *PLOS ONE*. 2014;9:e105701.
41. Ma J, Li C, Wang J, Gu J. Genetically Engineered *Escherichia coli* Nissle 1917 Secreting GLP-1 Analog Exhibits Potential Antiobesity Effect in High-Fat Diet-Induced Obesity Mice. *Obesity*. 2020;28:315–22.
42. O'Toole PW, Marchesi JR, Hill C. Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics. *Nat Microbiol*. 2017;2:17057.
43. Hayashi H, Sakamoto M, Benno Y. Phylogenetic Analysis of the Human Gut Microbiota Using 16S rDNA Clone Libraries and Strictly Anaerobic Culture-Based Methods. *Microbiol Immunol*. 2002;46:535–48.
44. Martínez N, Hidalgo-Cantabrana C, Delgado S, Margolles A, Sánchez B. Filling the gap between collection, transport and storage of the human gut microbiota. *Sci Rep*. 2019;9:8327.
45. Stewart EJ. Growing Unculturable Bacteria. *J Bacteriol*. 2012;194:4151–60.
46. Lagier J-C, Dubourg G, Million M, Cadoret F, Bilen M, Fenollar F, et al. Culturing the human microbiota and culturomics. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16:540–50.
47. López-Moreno A, Acuña I, Torres-Sánchez A, Ruiz-Moreno Á, Cerk K, Rivas A, et al. Next Generation Probiotics for Neutralizing Obesogenic Effects: Taxa Culturing Searching Strategies. *Nutrients*. 2021;13:1617.
48. Williams NT. Probiotics. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67:449–58.
49. Farnworth ER. The Evidence to Support Health Claims for Probiotics<sup>12</sup>. *J Nutr*. 2008;138:1250S-1254S.
50. Ouwehand AC. A review of dose-responses of probiotics in human studies. *Benef Microbes*. 2017;8:143–51.
51. Ouwehand AC, Invernici MM, Furlaneto FAC, Messori MR. Effectiveness of Multi-strain Versus Single-strain Probiotics: Current Status and Recommendations for the Future. *J Clin Gastroenterol*. 2018;52:S35.

52. Aguilera M, Gálvez-Ontiveros Y, Rivas A. Endobolome, a New Concept for Determining the Influence of Microbiota Disrupting Chemicals (MDC) in Relation to Specific Endocrine Pathogenesis. *Front Microbiol.* 2020;11:578007.
53. López-Moreno A, Suárez A, Avanzi C, Monteoliva-Sánchez M, Aguilera M. Probiotic Strains and Intervention Total Doses for Modulating Obesity-Related Microbiota Dysbiosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Nutrients.* 2020;12.
54. Rijkers GT, Bengmark S, Enck P, Haller D, Herz U, Kalliomaki M, et al. Guidance for Substantiating the Evidence for Beneficial Effects of Probiotics: Current Status and Recommendations for Future Research. *J Nutr.* 2010;140:671S-676S.
55. Miyoshi J, Rao MC, Chang EB. Navigating the Human Gut Microbiome: Pathway to Success from Lessons Learned. *Gastroenterology.* 2020;159:2019–24.
56. Amrane S, Hocquart M, Afouda P, Kuete E, Pham T-P-T, Dione N, et al. Metagenomic and culturomic analysis of gut microbiota dysbiosis during *Clostridium difficile* infection. *Sci Rep.* 2019;9:12807.
57. Dhakan DB, Maji A, Sharma AK, Saxena R, Pulikkan J, Grace T, et al. The unique composition of Indian gut microbiome, gene catalogue, and associated fecal metabolome deciphered using multi-omics approaches. *GigaScience.* 2019;8:giz004.
58. Jiménez-Pranteda ML, Pérez-Davó A, Monteoliva-Sánchez M, Ramos-Cormenzana A, Aguilera M. Food Omics Validation: Towards Understanding Key Features for Gut Microbiota, Probiotics and Human Health. *Food Anal Methods.* 2015;8:272–89.
59. Knight R, Vrbanac A, Taylor BC, Aksenov A, Callewaert C, Debelius J, et al. Best practices for analysing microbiomes. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16:410–22.
60. Mallick H, Ma S, Franzosa EA, Vatanen T, Morgan XC, Huttenhower C. Experimental design and quantitative analysis of microbial community multiomics. *Genome Biol.* 2017;18:228.
61. Valles-Colomer M, Darzi Y, Vieira-Silva S, Falony G, Raes J, Joossens M. Meta-omics in Inflammatory Bowel Disease Research: Applications, Challenges, and Guidelines. *J Crohns Colitis.* 2016;10:735–46.
62. Zhang X, Li L, Butcher J, Stintzi A, Figeys D. Advancing functional and translational microbiome research using meta-omics approaches. *Microbiome.* 2019;7:154.
63. Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council of 27 January 1997 concerning novel foods and novel food ingredients. 1997.
64. Regulation (EC) No 1924/2006 of the European Parliament and of the Council of 20 December 2006 on nutrition and health claims made on foods. 2006.
65. Hazards (BIOHAZ) EP on B, Ricci A, Allende A, Bolton D, Chemaly M, Davies R, et al. Scientific Opinion on the update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA. *EFSA J.* 2017;15:e04664.

66. Degnan FH. Clinical studies involving probiotics. *Gut Microbes*. 2012;3:485–9.
67. Yang MS. Chapter 67 - Regulatory Aspects of Nutraceuticals: Chinese Perspective. In: Gupta RC, editor. *Nutraceuticals*. Boston: Academic Press; 2016. p. 947–57.
68. Nagata J, Yamada K. Foods with Health Claims in Japan. *Food Sci Technol Res*. 2008;14:519.
69. Arora M, Baldi A. Comparative Study of Regulatory Framework for Probiotics: Current Status and Future Recommendations. *Appl Clin Res Clin Trials Regul Aff*. 2017;4(2):140–56.
70. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11:506–14.
71. Lin T-L, Shu C-C, Lai W-F, Tzeng C-M, Lai H-C, Lu C-C. Investiture of next generation probiotics on amelioration of diseases – Strains do matter. *Med Microecol*. 2019;1–2:100002.
72. Saarela MH. Safety aspects of next generation probiotics. *Curr Opin Food Sci*. 2019;30:8–13.
73. Directive 2000/13/EC of the European Parliament and of the Council of 20 March 2000 on the approximation of the laws of the Member States relating to the labelling, presentation and advertising of foodstuffs. 2000.
74. Regulation (EU) No 1169/2011 of the European Parliament and of the Council of 25 October 2011 on the provision of food information to consumers, amending Regulations (EC) No 1924/2006 and (EC) No 1925/2006 of the European Parliament and of the Council, and repealing Commission Directive 87/250/EEC, Council Directive 90/496/EEC, Commission Directive 1999/10/EC, Directive 2000/13/EC of the European Parliament and of the Council, Commission Directives 2002/67/EC and 2008/5/EC and Commission Regulation (EC) No 608/2004 Text with EEA relevance. 2011.
75. Morovic W, Roper JM, Smith AB, Mukerji P, Stahl B, Rae JC, et al. Safety evaluation of HOWARU® Restore (Lactobacillus acidophilus NCFM, Lactobacillus paracasei Lpc-37, Bifidobacterium animalis subsp. lactis BI-04 and B. lactis BI-07) for antibiotic resistance, genomic risk factors, and acute toxicity. *Food Chem Toxicol*. 2017;110:316–24.
76. Li B, Zhan M, Evivie SE, Jin D, Zhao L, Chowdhury S, et al. Evaluating the Safety of Potential Probiotic Enterococcus durans KLDS6.0930 Using Whole Genome Sequencing and Oral Toxicity Study. *Front Microbiol*. 2018;9:1943.
77. Hoffmann DE. Health claim regulation of probiotics in the USA and the EU: is there a middle way? *Benef Microbes*. 2013;4:109–15.
78. Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, Lebeer S, Quigley EMM, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18:649–67.
79. Reid G, Kort R, Alvarez S, Bourdet-Sicard R, Benoit V, Cunningham M, et al. Expanding the reach of probiotics through social enterprises. *Benef Microbes*. 2018;9:707–15.

80. Cani PD, de Vos WM. Next-Generation Beneficial Microbes: The Case of *Akkermansia muciniphila*. *Front Microbiol.* 2017;8:1765.
81. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci.* 2013;110:9066–71.
82. de Simone C. The Unregulated Probiotic Market. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:809–17.

Este trabajo debe ser citado como:

López-Moreno A, Acuña I, Monteoliva-Sánchez M, Aguilera M, Ramos-Cormenzana A. Probióticos de nueva generación (NGP). *Rev Esp Cien Farm.* 2023;4(2):92-110.

Revisión

## La Botánica en el perfume y las fragancias. Historia y actualidad

### Botany within perfume and fragrances. History and current events

Martínez-Mena M<sup>1</sup>, Moreno-Toral E<sup>2</sup>, Bravo-Díaz L<sup>3</sup>, González-Minero FJ<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Farmacia comunitaria.

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

<sup>3</sup>Academia Iberoamericana de Farmacia.

<sup>4</sup>Departamento de Biología Vegetal y Ecología, Universidad de Sevilla\*.

\* Correspondencia: minero@us.es

Recibido: 04.10.2023; aceptado: 25.11.2023

**Resumen:** En este trabajo se realiza una recopilación bibliográfica en el que se pretende relacionar la ciencia botánica con los perfumes y las fragancias. Para ello se han usado fuentes como *Web of Science* (WOS), bases de datos (*Scopus*, *Google Scholar*), libros de carácter científico y diversas páginas web (en las que aparecen datos de carácter científico-técnico). Los resultados y discusión se basan en la elección de las cincuenta especies vegetales más utilizadas en fragancias de alta calidad. Por tanto, esta publicación debe considerarse una aproximación a este tema, basado en un análisis de una muestra representativa de datos. Previamente se realizan aportaciones sobre la historia del perfume y las fragancias. Se plantean algunas características sobre los perfumes y se enumeran las plantas señalando su nombre común, nombre botánico correcto, lugar geográfico de procedencia, parte usada de la planta y moléculas principales. En total se han identificado 26 familias de angiospermas, que abarcan gran parte del árbol filogenético de la sistemática botánica. Las más significativas son Rutaceae, Lamiaceae y Fabaceae. El 84 % de los extractos tienen su origen en Asia y en regiones con clima mediterráneo. Las partes más usadas para obtener los extractos son las flores (34 %) y las hojas (30 %). Según la bibliografía, se han encontrado más de 100 moléculas orgánicas, siendo las más frecuentes: linalool, limoneno, geraniol, pineno y cineol.

**Abstract:** This work is carried out in a bibliographic compilation in which it aims to relate botanical science with perfumes and fragrances. For this, sources such as *Web of Science* (WOS) and databases (*Scopus*, *Google Scholar*), scientific books and various web pages (in which scientific-technical data

appear) have been used. The results and discussion are based on the choice of the fifty most used plant species according to the literature. Therefore, this publication should be considered an approximation to this topic, based on an analysis of a representative sample of data. Previously, contributions are made on the history of perfume and fragrances. Some characteristics about perfumes are raised and the plants are listed indicating their common name, correct botanical name, geographical place of origin, used part of the plant and main molecules. In total, 26 families of angiosperms have been identified, covering a large part of the phylogenetic tree of botanical systematics. The most significant are Rutaceae, Lamiaceae and Fabaceae. 84 % of the extracts originate in Asia and in regions with a Mediterranean climate. The most used parts to obtain the extracts are the flowers (34 %) and the leaves (30 %). According to the literature, more than 100 organic molecules have been found, the most frequent being: linalool, limonene, geraniol, pinene and cineole.

**Palabras clave:** Botánica Farmacéutica; Fragancias; Historia de la Farmacia.

**Keywords:** Fragrances; History of Pharmacy; Pharmaceutical Botany.

## 1. Introducción

El ser humano ha considerado necesario mejorar el aspecto y propiedades visibles del cuerpo para mejorar su autoestima, tener éxito afectivo, bélico o social. De ahí que haya puesto su interés en la elaboración de cosméticos y fragancias para mejorar el aspecto físico. Las distintas civilizaciones han usado y usan plantas para lograr esta finalidad [1]. El olfato es una herramienta imprescindible para los animales, pues es empleado para vincular señales químicas o sustancias de diferentes orígenes con emociones y recuerdos. Es comprensible pensar en la perfumería como el arte de componer fragancias empleando sustancias olorosas procedentes de la naturaleza [2]. Siguiendo las consideraciones Helicon [3], el término perfume procede de la alianza de dos palabras del latín: *per*, "por" y *fumare*, "a través del humo", pues se consideraba en sus orígenes un vapor odorífero. Abundando en este argumento, la *International Fragrance Association* (IFRA) define el concepto de fragancia como combinación de sustancias químicas que poseen aroma u olor, pero es mucho más, abarca valores culturales, históricos, sociales, económicos y emocionales. Debemos entender con ello que la fragancia es el alma misma del perfume [4].

En la actualidad, el impacto económico que genera la necesidad del cuidado del organismo y el uso de fragancias es muy importante y recae sobre la industria químico-farmacéutica. Según el diario de negocios *Cinco días* [5], España fue en 2018 el segundo exportador del mundo en fragancias y cosméticos (por detrás de Francia y

por delante de Alemania o Estados Unidos) por un valor de 1820 millones de euros, fortaleciendo su posición como exportador de esencias y aromas. Los hábitos de autocuidado suponen en nuestro país una inversión individual de unos 150 euros anuales frente a la media europea de 137 euros. Los españoles apuestan cada vez más por perfumes y cosméticos sofisticados como el resto del conjunto. Además, están predispuestos a recibir recomendaciones por parte de un prescriptor. Según el diario citado con anterioridad, los canales de distribución de estos productos son las farmacias y centros de estética.

Resulta imprescindible destacar en las siguientes páginas la evolución del uso del perfume en diversas épocas y civilizaciones. Y es que las fórmulas de los perfumes han cambiado drásticamente según sus usos y composición, requiriendo para ello un gran nivel de conocimiento de botánica y química, a medida que se iban desarrollando dichas ciencias.

Ya en los albores de la humanidad existía un cierto interés por el empleo de sustancias aromáticas para la caza, ahuyentar insectos, e incluso en ritos religiosos en forma de incienso [6].

Los sumerios comenzaron a fabricar los primeros perfumes para uso personal, medicinal y ceremonial. La primera constancia química de la historia, en la que se indica que se fabricaban fragancias con flores, aceites, mirra y bálsamos mediante cocción, enflorado sublimaciones, filtraciones y pseudo-destilaciones podemos atribuirlos a Tapputi-Belatekallim (s. IV a. C) [7].

La importancia del perfume alcanzó cotas altas durante el Antiguo Egipto, considerado un significativo símbolo de estatus y contaba con su propia deidad, *Nefertum*. En los templos se quemaban sustancias tres veces al día: incienso por la mañana, mirra a mediodía y *Kyphi* por la noche. En esta época se desarrollaron técnicas como la maceración en grasas animales y el prensado de plantas aromáticas. Fue así como se elaboraron fragancias a base de rosa (*Rosa* L.), violeta (*Viola odorata* L.) y azafrán (*Crocus sativus* L.), en las que incluso Cleopatra bañaba su piel [8].

Según Homero, los dioses del Olimpo enseñaron a los mortales la fabricación y uso de los perfumes, y deidades como Afrodita confirieron olor y color a muchas plantas aromáticas. Grecia y Roma tomaron prestado de Egipto los numerosos usos de los perfumes, siendo un estigma social según la calidad y cantidad que se empleara. Era habitual usar fragancias para la higiene personal, repeler insectos, ceremonias de culto y festividades. No escatimaban en envases, que eran fabricados de cristal, alabastro o marfil. Autores como Teofrasto, Plinio y Dioscórides escribieron protocolos para la fabricación de perfumes y descripciones de aromas de *romatis* [9]. Durante la expansión del imperio romano el perfume fue muestra de estatus social, incluso Calígula llegaba a derrochar ingentes cantidades de perfume para sus baños tras las intensas orgías [10].

En la época islámica se tienen registros del uso del perfume por los árabes desde el siglo VI y era considerado su empleo como deber religioso por palabras del Profeta Mahoma. Su uso era popular también por sus propiedades medicinales de acuerdo con la teoría de los humores de Hipócrates. Médicos como Avicena lo usaban para fines terapéuticos a modo de precursor de la aromaterapia actual. También recogía técnicas como la filtración y destilación, e incluso destacaban efectos secundarios de aceites esenciales. Las fragancias, conformadas por aquel entonces por aguas aromáticas, aceites y ungüentos, eran fabricadas a escala reducida en pequeños laboratorios y boticas. Se emplearon plantas como: jazmín (*Jasminum officinale* L.), clavo [*Syzygium aromaticum* (L.) Merr & L.M.Perry)], alcanfor [*Cinnamomum camphora* (L.) J.Presl)], narciso (*Narcissus* L.), alhelí [*Erysimum cheiri* (L.) Crantz] y rosas (*Rosa* L.) [11].

Con la expansión del cristianismo, la relación de los aromas con el culto se vio disuelta al considerarse que los perfumes estimulaban deseos impuros. La reconciliación habría de venir más tarde, siempre trazando una línea imaginaria

entre aromas “permitidos” y los sensuales. Desde entonces las fragancias podían ser polvos, pastas y resinas, recayendo su producción en monasterios y boticas por su uso terapéutico [12].

En el siglo XIV, la reina Isabel Piast de Hungría popularizó el Agua de la Reina o Agua de Hungría, una fragancia con supuestas propiedades rejuvenecedoras y curativas a base de alcohol, agua de romero (*Rosmarinus officinalis* L.), agua de rosas, azahar, cedro (*Cedrales odorata* L.) y tremen-tina [1,13]. También, consecuencia de las epidemias de peste y la idea de que los aromas esquivan a las enfermedades, aparece la costumbre de perfumar ropajes y accesorios causando furor entre las clases acaudaladas -Catalina de Médicis por ejemplo-, quienes además de elaborar fragancias, eran hábiles en el arte del envenenamiento [14,15].

Durante los siglos XVII y XVIII la manufactura de perfumes estuvo en manos de Italia y Francia. Un gran progreso en la época fue el *Aqua Mirabilis*, de Gian Paolo *Feminis*, un perfume cítrico con alcohol, bergamota (*Citrus x bergamia* Risso & Point.), limón [*Citrus x limon* (L.) Osbeck] y naranja (*Citrus aurantium* L.). Su nieto, Giovanni Maria Farina, creó a base de aceites esenciales y alcohol el popular perfume *Aqua de Cologne* [1]. En esta época aparecieron leyes que regulaban las fragancias, diferenciándolas de medicamentos, haciendo que las aguas de colonia no fueran bebibles [16].

La Edad Moderna coincide con la expansión mundial de la industria del perfume convirtiendo a Grasse, -sureste de Francia- capital del perfume desde el Renacimiento hasta mediados del siglo XIX. Los avances en química orgánica hallaron su hueco en el mundo de la perfumería, incluyendo moléculas sintéticas en los perfumes a manos de las casas Guerlain y Houbigant. Esta última desarrolló *Fougère Royale* en 1884, surgiendo con él la familia de perfumes Fougère, la cual simula el supuesto olor que habría de tener un helecho [14].

En 1921 nace Chanel nº5, un perfume que incluía cinco tipos de aldehídos, jazmín, azahar, rosa, sándalo (*Santalum album* L.) y vetiver [*Crypsopogon zizanioides* (L.) Roberty] que aportan una frescura única que ha llegado hasta nuestros días. La segunda mitad del siglo XX estaría marcada por el uso del pachuli (*Pogostemon cablin* Benth), aguas frescas y perfumes masculinos en la rutina diaria de los hombres [13]. En los últimos años se prioriza en la producción de fragancias, la cantidad y

el *marketing* frente a la calidad, invirtiendo especialmente en publicidad a manos de rostros famosos que fundan sus propias líneas como Justin Bieber, Kim Kardashian, David Beckham o Lady Gaga entre otros [17].

Como suma a estas consideraciones, nos parece interesante recordar la definición de salud por la Organización Mundial de la Salud, que en parte puede estar relacionada con perfumes y fragancias: La salud es un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades. El cuidado adecuado del aspecto externo del cuerpo contribuye a alcanzar ese estado completo de bienestar. De ahí la creciente demanda de información sobre el tema [1]. En este sentido, el objetivo de este trabajo es ofrecer al farmacéutico información útil sobre los perfumes y fragancias para que pueda ser interesante en sus diversas actividades profesionales. Para ello, se ha escogido la Botánica aplicada como uno de los pilares sobre los que se asienta el contenido de perfumes y fragancias.

## 2. Metodología

Se procedió a la búsqueda en internet de material bibliográfico relativo a la historia del perfume, al igual que su relevancia a nivel cultural y social en diferentes civilizaciones del mundo, hallando libros que recopilasen información necesaria. Se consultaron la *Web of Science* (Fecyt) y las bases de datos de *Scopus*. El número de documentos encontrados fue ingente con las palabras clave *Fragrances* en el título, por lo que hubo que acotar la búsqueda con el término *Review*. Los resultados iniciales fueron 12.114 documentos vs. 88 (WOS) y 33.984 vs. 3.548 (*Scopus*). Ante esta cantidad de documentos, se analizaron los 20 artículos más recientes. Cuando se realizó esta prospección se pudo comprobar que la gran parte de los documentos eran monografías de moléculas concretas sobre perfumes y fragancias que trataban sobre la síntesis química, análisis químico, toxicidad y carácter alergénico. Se encontraron trabajos duplicados que se alejan un poco del carácter sintético de esta publicación que pretende ofrecer características generales sobre este tema tan amplio. Sólo se han tenido en cuenta los documentos necesarios para cumplir nuestro objetivo.

Para tener una muestra representativa de los extractos de plantas en los perfumes y fragancias, se buscó información de manera exhaustiva sobre cincuenta plantas relevantes en la elaboración de perfumes, siguiendo la información que aportan

en sus páginas webs distintas empresas de productos como Calvin Klein, Gucci, Chanel, Christian Dior y Guerlain.

Los nombres científicos de las especies y familias de las plantas fueron revisados en la web *WFO Theplantlist* [18] y *eFloras* [19]. En cada especie también se detalla su origen geográfico, parte utilizada en perfumería y composición principal de su aceite esencial sustentada en la bibliografía como *Fitoterapia.net* [20], *Mobot* [21] y en otros artículos especializados que se irán citando a lo largo del trabajo.

## 3. Resultados y discusión

### 3.1 Consideraciones previas sobre el perfume y fragancias

El perfume es un producto destinado a proporcionar un olor agradable en el cuerpo principalmente, y es una combinación de aceites esenciales naturales y/o con moléculas sintéticas, disueltas en alcohol (a veces con agua) [22].

No existe una clasificación homogénea acerca de estos productos. Para ello hay que basarse en el tipo de notas que permanecen en el tiempo [23], concentración de esencias [24] y la composición de la rueda de notas olfativa [25] (Figura 1). Las notas altas o notas de salida son debidas a moléculas más volátiles y de menor peso molecular (perduran 15-20 minutos después de su aplicación). Su efecto se atribuye a cítricos (*Citrus*) y notas de frutales como fresa (*Fragaria* L.), mango (*Mangifera indica* L.), cereza o melocotón (*Prunus* L.). Algunos ejemplos de plantas que encajan en estas notas son: lavanda (*Lavandula angustifolia* Mill), geranio (*Pelargonium graveolens*), romero (*Rosmarinus officinalis* L.), laurel (*Laurus nobilis* L.), albahaca (*Ocimum basilicum* L.), rosa (*Rosa*) y pepino (*Cucumis sativus* L.). Las notas bajas poseen carácter "soporífero y afrodisíaco". Perduran varias horas y es difícil no percibir su perfume. Sus componentes suelen extraerse de la savia, raíces, habas o madera. Algunas notas de esta categoría son: sándalo (*Santalum album*), cananga o ylang-ylang [*Cananga odorata* (Lam.) Hook.f. & Thomson], *Fragaria*, pachuli (*Pogostemon cablin* Benth.), vainilla (*Vanilla planifolia*), chocolate (*Theobroma cacao* L.), haba tonka [*Dipteryx odorata* (Aubl.) orsyth f.].



Figura 1. Pirámide olfativa. Elaboración propia a partir de cita 23.

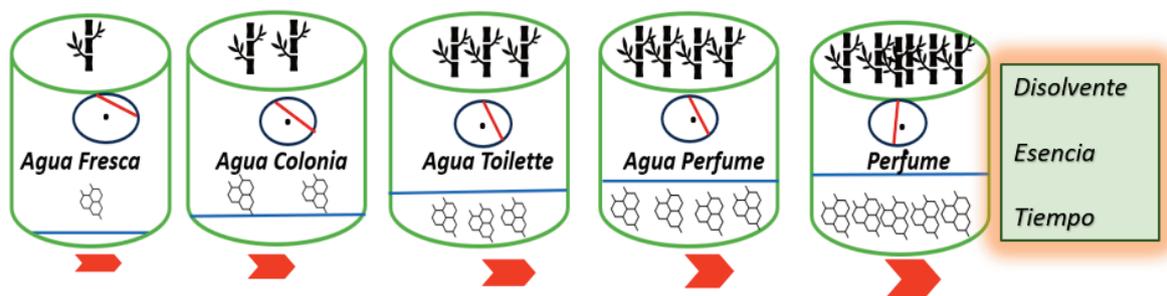


Figura 2. Tipos de fragancias en función de su concentración de esencias y duración de su efecto. Elaboración propia a partir de cita 24.

Como se verá más adelante, la relación de materia prima de origen vegetal es muy amplia y resulta complejo establecer una clasificación de perfumes según su composición vegetal, dado que con frecuencia los extractos pueden combinarse entre sí para obtener características y notas diferentes. Esta complejidad se ilustra en la figura 3, en la que se superponen a partir de círculos concéntricos toda una arquitectura de notas florales y fragancias. La figura 3 es una simplificación que se tiene en

cuenta para fabricar todo un catálogo de fragancias basadas en las plantas, que parte de cuatro notas florales básicas (floral, fresca, amaderada y oriental), las que a su vez se subdividen en categorías más pequeñas. En esta figura, y a modo de ejemplo, se indican algunas asociaciones de plantas que son las responsables científicas de las propiedades de la rueda de fragancias utilizada para demostrar la complejidad de un perfume y derivados, y quizás, con finalidades de mercadotecnia.

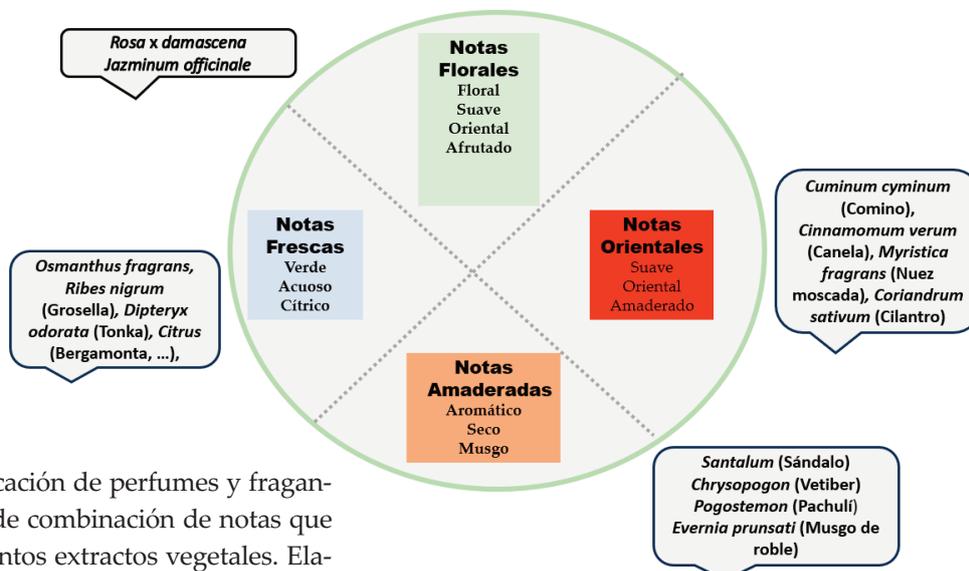


Figura 3. Clasificación de perfumes y fragancias en función de combinación de notas que aportan los distintos extractos vegetales. Elaboración propia a partir de cita 25.

### 3.2 Consideraciones botánicas sobre perfumes y fragancias

Como puede deducirse de lo desarrollado hasta este punto, la "Ciencia Botánica" es un factor inexcusable para elaborar o al menos comprender en su totalidad el significado que tienen los productos para obtener un olor de buena calidad, ya sea del cuerpo como del resto de las cosas para suprimir los aromas poco agradables. Este *desideratum* está al alcance de un botánico farmacéutico. Por ello dedicamos este epígrafe para realizar consideraciones botánicas sobre este tema, en la que se tendrán en cuenta, como ya se ha dicho, una cantidad razonable y representativa de plantas,

que son componentes esenciales de los productos que estamos tratando.

Se ha construido una tabla extensa (Tabla 1) en la que se presentan de forma ordenada alfabéticamente las 50 plantas consideradas en este trabajo. Para mejor comprensión del lector, aparecen por su nombre común en español, seguido por su nombre científico correcto y completo (tan defectuoso en muchas ocasiones en etiquetas y prospectos), origen geográfico primigenio (aunque muchos de estos vegetales pueden cultivarse lejos de su cuna inicial), familia botánica según la sistemática actual y parte u órgano utilizado.

**Tabla 1.** Compendio botánico de plantas como fuente de extractos y fragancias. Elaborado a partir de: [18-21, 26-27].

Nombre común	Nombre científico	Origen	Familia Botánica	Parte Utilizada
<b>Abedul</b>	<i>Betula pendula</i> Roth	Europa	Betulaceae	Corteza
<b>Albahaca</b>	<i>Ocimum basilicum</i> L	África, Asia	Labiatae	Hoja, Tallo
<b>Anís verde</b>	<i>Pimpinella anisum</i> L.	Oriente Próximo	Apiaceae	Semilla
<b>Bálsamo de Perú</b>	<i>Myroxylon balsamum</i> L.	América del Sur	Fabaceae	Resina
<b>Bálsamo de Tolú</b>	<i>Myroxylon toluiferum</i> Harms	América del Sur	Fabaceae	Resina
<b>Bergamota</b>	<i>Citrus bergamia</i> (Risso) Risso et Poit	Italia	Rutaceae	Flor y fruto
<b>Cananga (Ylang-Ylang)</b>	<i>Cananga odorata</i> (Lam.) Hook.f. & Thomson	Sureste de Asia	Anonaceae	Flor
<b>Canela</b>	<i>Cinnamomum verum</i> J. Presl	Asia	Lauraceae	Corteza
<b>Cardamomo</b>	<i>Elettaria cardamomum</i> L. Maton	Asia	Zingiberaceae	Semilla
<b>Cedro</b>	<i>Cedrela odorata</i> L.	América del Sur	Meliaceae	Hoja
<b>Cilantro</b>	<i>Coriandrum sativum</i> L.	Mediterráneo	Apiaceae	Hoja, Semilla
<b>Citronela</b>	<i>Cymbopogon nardus</i> L.	Asia	Poaceae	Tallo, Hoja

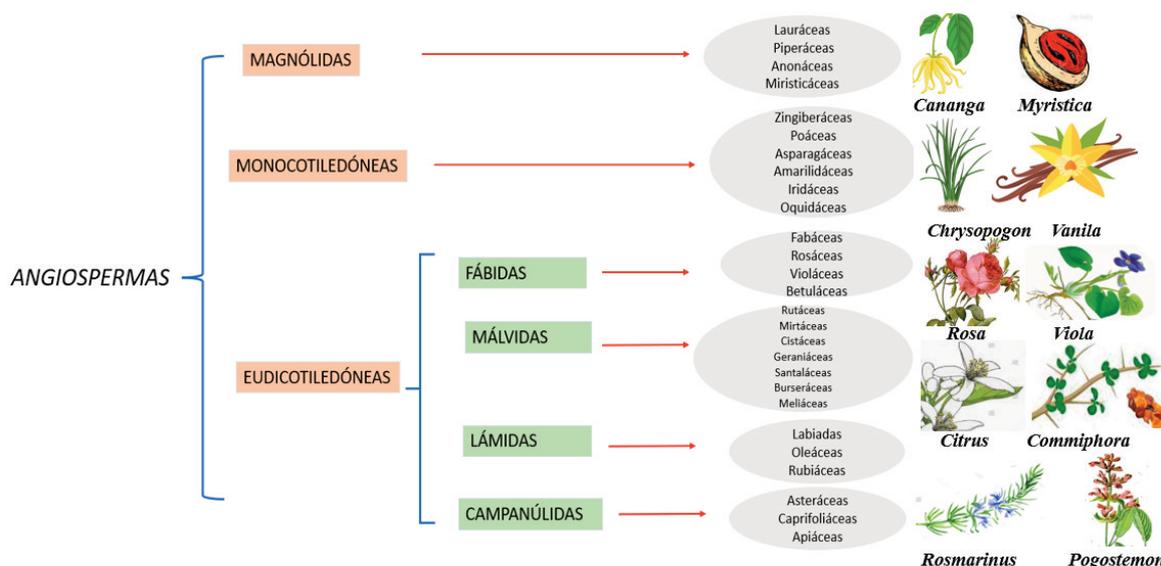
<b>Clavo de olor</b>	<i>Syzygium aromaticum</i> L. Merr. & L. M. Perry	Indonesia	Myrtaceae	Botón floral
<b>Estragón</b>	<i>Artemisia dracunculus</i> L.	Asia central	Asteraceae	Tallo, Hoja
<b>Eucalipto</b>	<i>Eucalyptus globulus</i> Labill	Australia	Myrtaceae	Hoja
<b>Gálbano</b>	<i>Ferula gummosa</i> Boiss	Oriente medio	Apiaceae	Resina
<b>Gardenia</b>	<i>Gardenia jasminoides</i> J. Ellis	Sureste de Asia	Rubiaceae	Hoja
<b>Geranio</b>	<i>Pelargonium graveolens</i> L'Hér	Sudáfrica	Geraniaceae	Hoja, Flor
<b>Tonka</b>	<i>Dipteryx odorata</i> (Aubl.) Forsyth f	América del Sur	Fabaceae	Semilla
<b>Jazmín</b>	<i>Jasminum officinale</i> L.	Asia	Oleaceae	Flor
<b>Jengibre</b>	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	India	Zingiberaceae	Rizoma
<b>Ládano</b>	<i>Cistus ladanifer</i> Stokes	Mediterráneo	Cistaceae	Resina
<b>Laurel</b>	<i>Laurus nobilis</i> L.	Mediterráneo	Lauraceae	Hoja
<b>Lavanda</b>	<i>Lavandula angustifolia</i> Mill.	Europa	Lamiaceae	Inflorescencias
<b>Lima</b>	<i>Citrus x aurantiifolia</i> (Christm.) Swingle	Asia	Rutaceae	Fruto
<b>Limón</b>	<i>Citrus x limon</i> (L.) Osbeck	Asia	Rutaceae	Fruto
<b>Lirio</b>	<i>Iris germanica</i> L.	Europa	Iridaceae	Raíz
<b>Mandarino</b>	<i>Citrus reticulata</i> Blanco	China	Rutaceae	Fruto
<b>Menta</b>	<i>Mentha x piperita</i> L.	Europa	Lamiaceae	Hoja
<b>Mimosa</b>	<i>Acacia dealbata</i> Link	Australia	Fabaceae	Flor
<b>Mirra</b>	<i>Commiphora myrrha</i> T. (Nees) Engl	Asia	Burseraceae	Resina
<b>Mirto</b>	<i>Myrtus Communis</i> L.	Mediterráneo	Myrtaceae	Hoja, Flor
<b>Musgo de roble</b>	<i>Evernia prunastri</i> L.	Europa Norteamérica	Parmeliaceae	Talo
<b>Naranja amargo</b>	<i>Citrus aurantium</i> L.	Asia	Rutaceae	Flor, Fruto
<b>Naranja dulce</b>	<i>Citrus sinensis</i> L.	Asia	Rutaceae	Flor, Fruto
<b>Narciso</b>	<i>Narcissus poeticus</i> L.	Asia Mediterráneo	Amarilidiaceae	Flor
<b>Nardo</b>	<i>Nardostachys jatamansi</i> (D. Don) DC.	Asia	Caprifoliaceae	Flor
<b>Nuez moscada</b>	<i>Myristica fragrans</i> Houtt	Asia tropical	Myristicaceae	Semilla
<b>Pachuli</b>	<i>Pogostemon cablin</i> Benth	India	Lamiaceae	Hoja
<b>Pimienta negra</b>	<i>Piper nigrum</i> L.	India	Piperaceae	Fruto
<b>Pomelo</b>	<i>Citrus x paradisi</i> Macfad	Caribe	Rutaceae	Fruto
<b>Romero</b>	<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	Mediterráneo	Lamiaceae	Tallo, Hoja, Flor

<b>Rosa de Damasco</b>	<i>Rosa × damascena</i> Mill.	Asia	Rosaceae	Flor
<b>Salvia</b>	<i>Salvia officinalis</i> L.	Mediterráneo	Lamiaceae	Hoja
<b>Sándalo</b>	<i>Santalum album</i> L.	Asia	Santalaceae	Tallo
<b>Tomillo</b>	<i>Thymus vulgaris</i> L.	Europa	Lamiaceae	Hoja, Flor
<b>Tuberosa</b>	<i>Polianthes tuberosa</i> L.	Sudáfrica	Asparagaceae	Flor
<b>Vainilla</b>	<i>Vanilla planifolia</i> Andrews	Centroamérica	Orchidiaceae	Fruto
<b>Vetiver</b>	<i>Chrysopogon zizanioides</i> (L.) Roberty	India	Poaceae	Raíz
<b>Violeta</b>	<i>Viola odorata</i> L.	Europa, Asia	Violaceae	Flor

Las especies botánicas recogidas en la tabla anterior están distribuidas en 26 familias botánicas diferentes. Las más frecuentes son Lamiaceae y Rutaceae con 6 especies descritas de cada una, conformando juntas el 24 % del total. Las especies e híbridos del género *Citrus* son las más repetidas. La familia Fabaceae *sensu lato* es la tercera en importancia cuantitativa con el 8 % del total. Las Mirtaceae y Apiaceae aportan 3 especies cada una (6 % de la totalidad), seguidas

de otras que suponen un porcentaje menor como Poaceae.

Como puede verse en la figura 4, las 50 plantas están distribuidas a lo largo del árbol filogenético botánico, una nueva sistemática de las plantas, que las agrupa en función de su parentesco genético [21], no existiendo ningún gran grupo botánico en especial en las que estén concentradas las plantas productoras de esencias.



**Figura 4.** Sistemática Botánica (APGIV, Mobot) [21] en forma de árbol filogenético de las familias encontradas en este trabajo agrupadas en grandes grupos vegetales. Elaboración propia.

Si analizamos la procedencia geográfica inicial de estas plantas (Figura 5) se observa una asimetría en el origen de las mismas, dado que una gran mayoría son oriundas de Asia central y tropical y de la región en la que se encuentra el mar Mediterráneo (84 %). Esta cifra casi coincide con el origen de las plantas o sus derivados medicinales

que aparecen en la Farmacopea Española (Europea) [28] con 83 %. Se podría deducir entonces que el ser humano a la vez que ha buscado plantas medicinales, también ha recalado en plantas productoras de esencias para perfumarse, no en vano muchas de los fitoquímicos responsables de los aromas tienen también acción terapéutica.

Para concluir este epígrafe sobre consideraciones botánicas, es importante saber la parte de la planta utilizada para extraer las esencias, sobre todo con el fin de evitar fraudes y tener un conocimiento científico profundo sobre este tema. En la figura 6 se muestran en forma de porcentajes los órganos más empleados. Se puede observar que todas las partes (según la planta, como es lógico) pueden ser fuentes de esencias, aunque predomina el uso de la flor (34 %) y de la hoja (30 %). Este hecho puede tener múltiples significados biológicos en los que no vamos a abundar. Sólo señalar algún dato, las plantas son organismos inmóviles y están sujetas a la agresión por fitófagos o a variaciones climáticas a lo largo de su desarrollo vegetativo, de ahí que produzcan metabolitos secundarios como forma de protección. Un alto porcentaje de plantas aquí consideradas provienen de climas cálidos, con altas temperaturas estacionales. Tomando el ejemplo de las Labiadas -Lamiaceae- (*Rosmarinus*, *Lavandula*, *Thymus*, *Mentha*,...), vemos que son plantas eminentemente mediterráneas, muy aromáticas y ricas en esencias. Estas esencias se evaporan con las altas temperaturas y ayudan a enfriar a la planta [29].

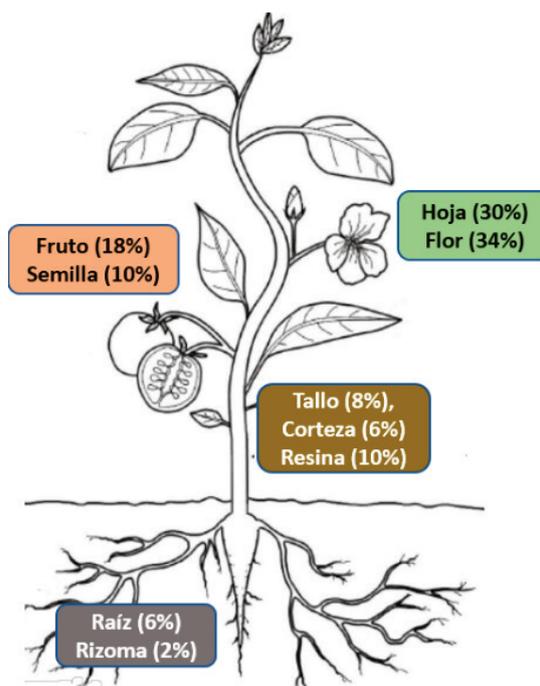


Figura 6. Órgano de la planta utilizado para la obtención de extractos. Elaboración propia.

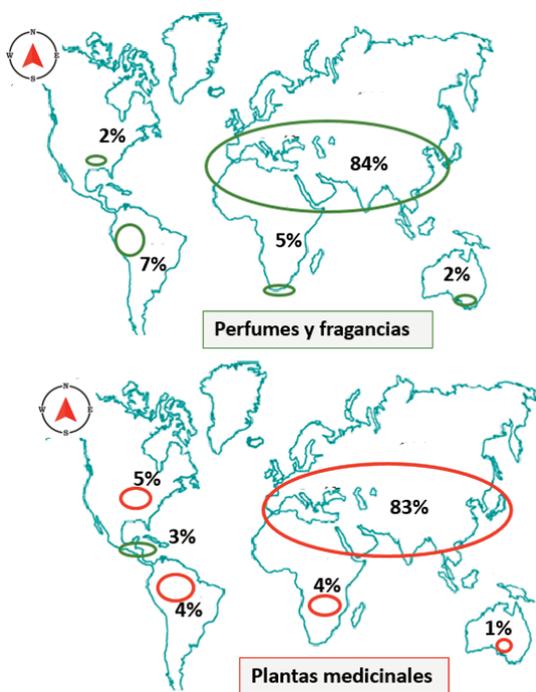


Figura 5. Origen regional de las plantas usadas en perfumes y fragancias según este trabajo y origen de las plantas medicinales que aparecen en la Farmacopea Española V edición [28]. Elaboración propia.

### 3.3. Consideraciones químicas sobre extractos en los perfumes y fragancias

En la actualidad más de 3000 sustancias químicas, ya sean de fragancias naturales o productos químicos sintéticos, pueden ser responsables de las propiedades olorosas de los productos perfumados, mientras que un perfume puede estar compuesto por una mezcla de 20 a más de 200 de ellas [30]. El perfume o similares está regulado por la legislación dentro del apartado de cosmética [31], en la que se hace incidencia sobre el carácter tóxico o alergógeno de algunos de los componentes [32], tienen un carácter de confidencialidad, aunque están sujetos a análisis por cromatografía, espectroscopía, espectrometría de masas y métodos de nariz electrónica [33].

En este trabajo se han encontrado más de 100 moléculas que forman parte de las esencias de perfumes y fragancias [20, 27]. En la tabla 2 aparecen las más frecuentes: linaool limoneno, geraniol, etc. En general predominan derivados del isopreno (terpenoides), acompañados por compuestos fenólicos como la vainillina y quercetina, entre otros.

**Tabla 2.** Principales moléculas que forman parte de perfumes y fragancias. Los porcentajes se refieren a la cantidad de plantas donde aparecen. Elaboración propia.

Molécula	Porcentaje %	Molécula	Porcentaje %
Linalool	4.82	Alcanfor	1.61
Limoneno	3.85	Nerol	1.61
Geraniol	3.21	Canfeno	1.61
Pineno	3.21	Terpineno	1.29
Cineol	2.89	Citral	1.29
Borneol	2.25	Hesperidina	1.29
Mirceno	2.57	Vainillina	1.29
Eugenol	1.93	Kaempferol	1.29
Terpineol	1.93	Estragol	0.96
Quercetina	1.61	Ácido cinámico	0.96

#### 4. Conclusiones

La composición de los perfumes es muy compleja, en la que se emplean múltiples extractos vegetales combinados entre sí, unidos con moléculas producidas mediante síntesis química. Este estudio parte de una muestra representativa de plantas utilizadas en perfumes y fragancias a través de la historia y en la actualidad, cuando alcanza su *summum*, en la medida en

que son productos muy demandados por la sociedad y pueden ser de alta calidad gracias al mayor conocimiento científico en las diversas ramas que participan en su elaboración y contribuyen al mejor conocimiento de las plantas, a la interpretación de la composición de los extractos naturales como materia prima y a tener seguridad en su uso. Esto supone una gran oportunidad para seguir profundizando en este tema.

#### Referencias bibliográficas

1. González-Minero FJ, Bravo-Díaz L. The Use of Plants in Skin-Care Products, Cosmetics and Fragrances: Past and Present. *Cosmetics*. 2018;5:50. <https://doi.org/10.3390/cosmetics5030050>
2. Herz R, Eliassen J, Beland S, Souza T. Neuroimaging evidence for the emotional potency of odor-evoked memory. *Neuropsychol*. 2004;42(3):371-8.
3. Helicon. Hutchinson Dictionary of Word Origins. Abingdon: Helicon Publishing; 2006.
4. Cinco días. [Consultado 24 junio 2023]. Disponible en: [https://cincodias.elpais.com/cincodias/2019/04/09/fortunas/1554833448\\_143388.html](https://cincodias.elpais.com/cincodias/2019/04/09/fortunas/1554833448_143388.html)
5. International Fragrance Association (IFRA). [Consultado 23 abril 2023]. Disponible en: <https://ifrafragrance.org/home>
6. Boy de García M. Historia del perfume, origen y evolución. [Consultado 20 septiembre 2023]. Disponible en: <https://dossierinteractivo.com/historia-del-perfume-origen-y-evolucion/>
7. Muñoz-Páez A, Garritz A. Mujeres y química. Parte I. De la antigüedad al siglo XVII. *Edu Quím*. 2013;24(1):2.

8. Cimmino F. Vida cotidiana de los egipcios. Madrid: Edaf; 2002.
9. Voudouri D, Tesseromatis C. Perfumery from Myth to Antiquity. *Int J Med Pharmacy*. 2015;3(2):41-55.
10. Fadel RD. History of the Perfume Industry in Greco-Roman Egypt. *IJHCS*. 2020;6(4):26-45.
11. King A. Medieval islamicate aromatherapy: medical perspectives on aromatics and perfumes. *The Senses and Society*. 2022;17(1):37-51.
12. Davis P. Aromaterapia de la A a la Z. 10ª ed. EDAF: Madrid. 1993.
13. Academia del perfume. [Consultado 20 septiembre 2023]. Disponible en: <https://www.academiadelperfume.com/>
14. Reinartz J. Past scents: historical perspectives on smell. 1ª ed. Illinois: University of Illinois Press; 2014.
15. Pybus D, Sell C. The chemistry of fragrances. Cambridge: RSC; 1999.
16. Burger P, Plainfossé H, Brochet X, Chemat F, Fernandez X. Extraction of Natural Fragrance Ingredients: History Overview and Future Trends. *Chem Biodivers*. 2019 Oct;16(10):e1900424. doi:10.1002/cbdv.201900424.
17. Gilbert K. Perfume: the art and craft of fragrance. 1ª ed. New York: Ryland Peters & Small; 2013.
18. WFO The Plant List. [Consultado 20 de abril 2023]. Disponible en: <http://www.theplantlist.org/>
19. eFloras. [Consultado 20 de abril 2023]. Disponible en: <http://www.efloras.org/>
20. Fitoterapia. [Consultado 01 diciembre 2023]. Disponible en: <https://www.fitoterapia.net/vademecum/>
21. Angiosperm Phylogeny Website. [Consultado 01 junio 2023]. Disponible en: <http://www.mobot.org/MOBOT/research/APweb/>
22. Dove R. The essence of perfume. London: Black Dog; 2014.
23. Hornsey S. Make your own perfume. Oxford: Begbroke, Spring Hill; 2011.
24. Denominación de fragancias. [Consultado 01 septiembre 2023]. Disponible en: <https://www.imer.mx/tropicalisima/tipos-de-perfumes/>
25. Rueda cosmética europea. [Consultado 01 septiembre 2023]. Disponible en: <https://www.perfumecosmetics-eu.com/es/la-rueda-de-las-fragancias-de-michael-edwards/>
26. Devesa-Alcaraz JA, Carrión-García JS. Las plantas con flor. Córdoba: Universidad de Córdoba; 2012.

27. Bravo-Díaz L. Farmacognosia. Barcelona: Elsevier; 2006.
28. Real Farmacopea Española V ed. [Consultado 23 junio 2023]. Disponible en: <https://extranet.boe.es/farmacopea/>
29. González-Minero FJ, Bravo-Díaz L, Ayala-Gómez A. Rosmarinus officinalis L. (Rosemary): An Ancient Plant with Uses in Personal Healthcare and Cosmetics. *Cosmetics*. 2020;7:77. <https://doi.org/10.3390/cosmetics7040077>
30. Abedi G, Talebpour Z, Jamechenarboo F. The survey of analytical methods for sample preparation and analysis of fragrances in cosmetics and personal care products. *Trends Anal Chem*. 2018;102:41-59.
31. Regulación legislativa sobre sustancias perfumantes (B.O.E). Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1997-23067>
32. Joulain D, Tabacchi R. Lichen extracts as raw materials in perfumery. Part 1: oakmoss. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ffj.1916>
33. Saint-Lary L, Roy C, Paris JP, Martin JF, Thomas OTh, Fernandez X. Metabolomics for the Authentication of Natural Extracts Used in Flavors and Fragrances: the Case Study of Violet Leaf Absolutes from *Viola odorata*. *Chem Biodivers*. 2016;13(6):737-47.

Este trabajo debe ser citado como:

Martínez-Mena M, Moreno-Toral E, Bravo-Díaz L, González-Minero FJ. La Botánica en el perfume y las fragancias. *Historia y actualidad. Rev Esp Cien Farm*. 2023;4(2): 111-122.

Artículo original

## Desarrollo de un servicio farmacéutico para la revisión de botiquines domiciliarios

### Development of a pharmaceutical service for review of home aid kits

Gaitán A<sup>1\*</sup>, Palma SD<sup>1</sup>, García-Agudo O<sup>2</sup>

Facultad de Farmacia, Universidad de Granada

<sup>1</sup> Departamento de Ciencias Farmacéuticas. Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina

<sup>2</sup> Director de Servicios Asistenciales Farmacéuticos y Formación. Muy Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Valencia, España

\* Correspondencia: farm.agustinagaitan@gmail.com

Recibido: 04.06.2023; aceptado: 26.11.2023

**Resumen:** El objetivo principal de este trabajo ha sido desarrollar e implementar un servicio para la revisión de botiquines domiciliarios en el ámbito de la farmacia comunitaria. Se realizó la intervención en adultos mayores de 60 años, en un total de 50 botiquines. Con cada paciente se realizó una entrevista, y la revisión de los mismos se llevó a cabo en la farmacia comunitaria, en el domicilio de los pacientes, en centros municipales de jubilados y de manera telemática. El número total de medicamentos revisados fue de 464, siendo la media por individuo de 9,28 (8,17 DE) medicamentos; de estos se identificó que el 46,6 % correspondía a medicamentos de su tratamiento habitual, siendo la media 4,32 (2,19 DE), 48,9 % a medicamentos de botiquín, siendo la media 4,54 (7,65 DE), y un 4,5 % a medicamentos de uso exclusivo de otra persona. Un 28 % de los pacientes entrevistados tenía su botiquín de medicamentos ubicado en un lugar inadecuado. De los medicamentos revisados que corresponden al botiquín de los pacientes (227), el 33,48 % fueron retirados por estar caducados. El 28,19 % desconocía cómo utilizar los medicamentos del botiquín, y un 17,18 % desconocía cuál era la indicación. El 86 % respondió que estaría interesado en un servicio de revisión de botiquines domiciliarios ofrecido por la farmacia comunitaria, sin embargo, el 32,6 % no pagaría por dicho servicio. La revisión de botiquines domiciliarios es un servicio necesario, debido a que los adultos mayores utilizan y acumulan un gran número de medicamentos, lo que puede conducir a problemas de seguridad. El servicio de revisión del botiquín domiciliario pretende solucionar dichos problemas a través de una adecuada educación sanitaria una vez que los medicamentos abandonan la farmacia.

**Abstract:** The main objective of this work was to develop and implement a service for the review of home medicine cabinets in the field of community pharmacy. The intervention was carried out in a total of 50 first-aid kits, for adults over 60 years of age. An interview was conducted with each patient, and their review was carried out in the community pharmacy, at the patients' homes, in municipal retirement centers and electronically. The total number of medications reviewed was 464, with the mean per individual being 9.28 (8.17 SD) medications; Of these, it was identified that 46.6 % corresponded to medicines of their usual treatment, with the mean being 4.32 (2.19 SD), 48.9 % to first-aid medicines, with the mean being 4.54 (7.65 DE), and 4.5 % to medicines for the exclusive use of another person. 28 % of the patients interviewed had their medicine cabinet located in an inappropriate place. Of the medicines reviewed that correspond to the patients' first-aid kit (227), 33.48 % were withdrawn because they were expired. 28.19 % did not know how to use the medicines in the medicine cabinet, and 17.18 % did not know what the indication was. 86 % responded that they would be interested in a home medicine cabinet review service offered by the community pharmacy, however 32.6 % would not pay for said service. The review of home medicine cabinets is a necessary service, since older adults use and accumulate a large number of medications, which can lead to safety problems. The home medicine cabinet review service aims to solve these problems through adequate health education once the medicines leave the pharmacy.

**Palabras clave:** botiquín domiciliario, farmacia comunitaria, automedicación, servicio farmacéutico, polifarmacia.

**Keywords:** home first aid kit, community pharmacy, self medication, pharmaceutical service, poly-pharmacy.

## 1. Introducción

El autocuidado es y ha sido la forma más utilizada para el mantenimiento de la salud a lo largo de la historia [1].

Antiguamente, la humanidad utilizó hierbas medicinales o preparaciones elaboradas a base de ellas para tratar o prevenir enfermedades.

Con el avance científico y tecnológico, la industria farmacéutica desarrolló medicamentos estandarizados, con uno o varios principios activos y excipientes, para ser comercializados en establecimientos habilitados para tal fin, es decir las farmacias.

Hoy en día, es muy común que la población tenga acceso a medicamentos sin prescripción médica o de venta libre para tratar dolencias menores, síntomas leves y de corta duración, bajo la supervisión de un profesional farmacéutico. Esta situación implica que las personas vayan acumulando en sus domicilios medicamentos, en algún recipiente, o lugar, al que todos conocemos comúnmente como botiquín.

El principal objetivo de un botiquín es disponer de los elementos necesarios para tratar pequeñas heridas, dolencias leves o mantener controlada la situación mientras se espera la asistencia de un facultativo. En ningún caso debe concebirse como un almacén de medicamentos capaz de sustituir a la oficina de farmacia [2].

Sin embargo, es habitual que en él se almacene un elevado número de medicamentos, prescripciones actuales, remanentes de tratamientos anteriores y medicamentos de venta libre de toda la unidad familiar. Este almacenamiento conlleva una serie de riesgos en la seguridad por el uso inadecuado de los mismos favoreciendo la automedicación [3, 4].

Esta problemática se hace más evidente cuando existen miembros de la familia con enfermedades crónicas y/o adultos mayores [5], ya que la edad avanzada, con su consiguiente aumento en la prevalencia de enfermedades crónicas, está muy asociada con el número de medicamentos administrados diariamente y las cantidades almacenadas en los domicilios [6].

El empleo de múltiples medicamentos de manera simultánea, se denomina polifarmacia [7], y aunque no existe un acuerdo definitivo sobre su definición, la mayoría de los autores coinciden en que se trata de la utilización de cinco o más medicamentos por persona [8].

La polifarmacia se asocia a un aumento de interacciones entre medicamentos, entre medicamento y enfermedad, a una disminución de la adherencia al tratamiento, y, en general, a la aparición de efectos adversos [7].

A efectos de este trabajo, aquellos medicamentos y/o productos sanitarios que, estando presentes en el botiquín del paciente, pueden suponer un riesgo para su salud debido a precauciones, contraindicaciones con su situación actual o interacciones con su medicación habitual, y se los identificó como marca de riesgo (MR). Algunos ejemplos de estos casos se pueden observar en la tabla 1.

**Tabla 1.** Ejemplos de marcas de riesgo [9].

Medicamentos/estado de situación del paciente	Consecuencias
ANTICOAGULANTES ORALES + AINE	Mayor riesgo de hemorragias gastrointestinales. Algunos AINE pueden alterar los parámetros farmacocinéticos de warfarina o acenocumarol.
AINE + ACIDO ACETILSALICÍLICO	Incremento de riesgo de lesiones gastrointestinales. El ácido acetilsalicílico podría disminuir los niveles plasmáticos de ciertos antiinflamatorios. Los AINE no selectivos por la COX-2 podrían antagonizar los efectos antiagregantes plaquetarios del ácido acetilsalicílico a dosis cardioprotectoras, con el consiguiente aumento del riesgo de infarto de miocardio y/o ictus.
AINE + HIPERTENSIÓN ARTERIAL	Los AINE podrían dar lugar a retención de líquidos (especialmente con el uso prolongado), debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras, lo que podría dar lugar a la aparición o agravamiento de hipertensión arterial.
CAFEÍNA + HIPERTENSIÓN ARTERIAL	La cafeína produce alteraciones cardiovasculares graves. En el caso de pacientes con hipertensión arterial se debe de controlar ya que podría haber un posible aumento de la misma.
ÁCIDO ACETILSALICÍLICO + ASMA	Puede dar broncoespasmo y disnea.

### Material de acondicionamiento de los medicamentos

Uno de los aspectos fundamentales de los medicamentos es el material de acondicionamiento, ya que constituye uno de los elementos esenciales que brinda información para el paciente, garantiza la identificación inequívoca de los medicamentos, y proporciona la información necesaria para su correcta administración y uso [10, 11, 12].

El almacenamiento de medicamentos, sin su correspondiente prospecto y/o acondicionamiento (primario o secundario), puede ser una causa de problemas relacionados con los mismos, ya que el paciente y los convivientes con él pueden confundirse, desconocer la información mínima necesaria para su utilización, o utilizar medicamentos que no estén en condiciones aptas [11].

### Almacenamiento, conservación y descarte de los medicamentos

Otros aspectos a considerar en relación a los medicamentos que se encuentran en los botiquines domiciliarios son su almacenamiento, conservación, y descarte.

Con respecto al almacenamiento y conservación, es importante tener en cuenta la estabilidad de los mismos, y cuáles son los factores que pueden modificarla.

Es por ello que las condiciones de almacenamiento recomendadas por los fabricantes sobre la base de los estudios de estabilidad deben garantizar el mantenimiento de la calidad, la inocuidad y la eficacia a lo largo del tiempo de conservación del producto y hasta su fecha de vencimiento [6, 13, 14, 15]. Las condiciones adecuadas de conservación y almacenamiento de los medicamentos se indican en la figura 1.

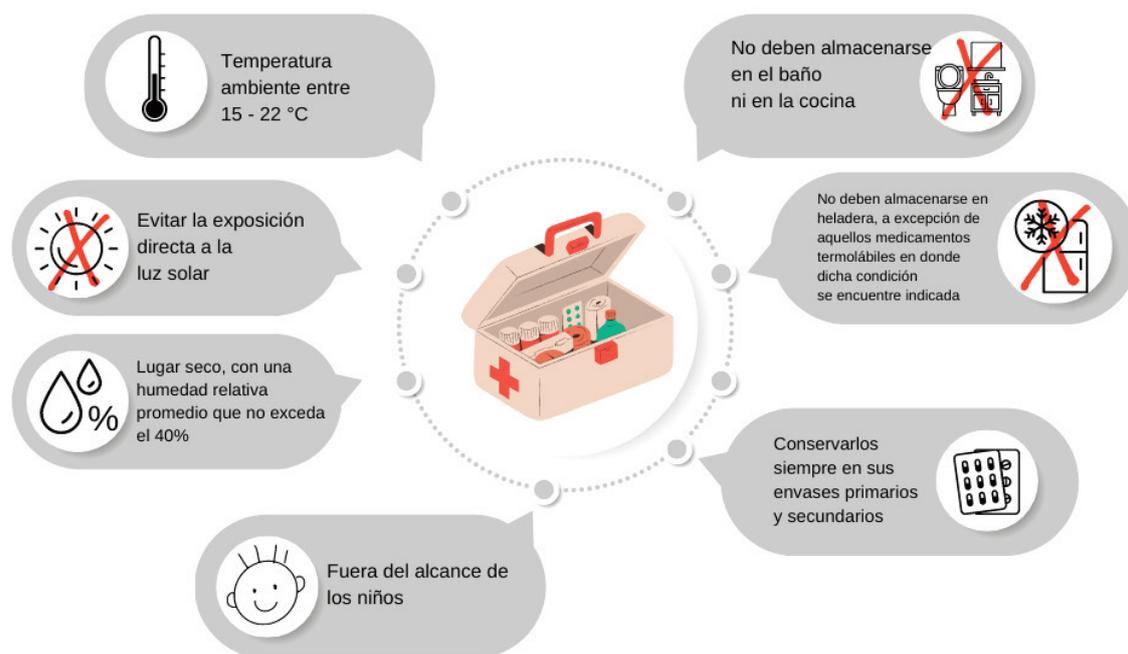


Figura 1. Condiciones adecuadas de almacenamiento de los medicamentos

En cuanto al descarte, los medicamentos sobrantes o caducados deben ser eliminados de una manera que se garantice la salud y la seguridad de la población, y que implique el mínimo impacto negativo en el medio ambiente [5].

La correcta disposición final de productos farmacéuticos vencidos o en desuso en el ámbito domiciliario es de elevada importancia, ya que

un mal manejo de los mismos trae múltiples consecuencias [11,16].

### Rol del farmacéutico comunitario y desarrollo de servicios profesionales

Las nuevas expectativas de la sociedad con un mayor nivel de información y participación en las decisiones, se están traduciendo en una mayor demanda de servicios profesionales. El presente y futuro de la farmacia comunitaria

pasa por cubrir esas necesidades sanitarias, por ofrecer una serie de servicios que aporten valor añadido y para los que sea imprescindible la actuación profesional del farmacéutico [17].

Es por esta razón que el rol del farmacéutico comunitario ha ido cambiando a lo largo de los años [18], tendiendo a una orientación profesional más clínica y asistencial, que lo acerca a la comunidad a la que atiende, e incluye el desarrollo de servicios profesionales farmacéuticos asistenciales (SPFA). La principal misión del farmacéutico consiste en atender las necesidades de los pacientes en relación a los medicamentos que utilizan, garantizándoles el acceso a estos y ayudándoles en el uso racional de los mismos.

La realidad indica que algunos pacientes no cumplen o finalizan sus tratamientos. Esto desemboca en el almacenamiento de medicamentos en los hogares o en una mala eliminación de los residuos de estos.

Ante esta situación, el farmacéutico debe intervenir de forma activa siempre, para prevenir posibles riesgos asociados a la medicación y para asegurar el máximo beneficio del paciente. El farmacéutico puede aconsejar qué medicamentos y productos sanitarios se han de incluir en el botiquín, para solucionar o aliviar patologías menores. También puede informar al paciente sobre aspectos como su revisión y adecuada conservación [2,19].

Por todo lo antes expuesto el objetivo general del presente trabajo fue desarrollar e implementar un servicio para la revisión de botiquines domiciliarios en el ámbito de la farmacia comunitaria analizando como primera medida los patrones de almacenamiento y descarte de medicamentos y productos sanitarios que las personas mayores de 60 años poseen en su botiquín domiciliario.

## 2. Materiales y métodos

### 2.1 Reclutamiento de pacientes.

Se reclutaron pacientes mayores de 60 años, a través de dípticos, en formato papel para ser entregados en la farmacia comunitaria, como así también en formato electrónico para ser distribuidos a través de diversas tecnologías de la información y comunicación.

### 2.2 Intervención del botiquín domiciliario de los pacientes reclutados.

Se realizó la revisión de los botiquines domiciliarios de los pacientes de tres maneras diferentes:

a- Revisión del botiquín domiciliario en la farmacia comunitaria. El paciente fue citado en la farmacia en un día y hora determinado. Para la realización de la entrevista el paciente acudió con sus medicamentos.

b- Revisión del botiquín domiciliario en el domicilio del paciente o en centros de jubilados municipales. Se acordó un día y hora de la visita tanto para realizar la intervención en los domicilios, como así también en centros de jubilados municipales. En el caso de estos últimos, los pacientes llevaron a la entrevista sus medicamentos.

c- Revisión del botiquín domiciliario de manera telemática. En algunos casos en donde los pacientes no accedieron a la entrevista presencial, se llevó a cabo una revisión de manera telemática. Cada paciente envió una foto de su botiquín. Luego se acordó un día y horario para realizar una videollamada, en la cual se realizaron las preguntas pertinentes sobre los medicamentos para realizar el registro de los mismos.

Debido a que el servicio de revisión del botiquín se realizó a pacientes de forma individualizada, se clasificaron los medicamentos y productos para la salud encontrados en tres categorías: botiquín del paciente, tratamiento habitual, y medicamento de uso exclusivo de otras personas.

### 2.3 Registro informático de las intervenciones realizadas.

Luego de realizar las entrevistas, la información recabada fue registrada en el programa informático AL DÍA desarrollado y provisto por el Muy Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Valencia (MICOF). Dicho software tiene incorporado en su base de datos todos los medicamentos comercializados en Argentina, según la página oficial de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), lo cual facilitó su uso.

### 2.4 Análisis estadístico.

Todos los análisis estadísticos se realizaron mediante SPSS 25.0 (SPSS, Chicago, IL, EE. UU). Las variables cuantitativas se expresan como medias y desviación estándar (DE) y se calcularon las frecuencias relativas para las variables categóricas.

### 3. Resultados

La revisión de botiquines domiciliarios se llevó a cabo a 50 pacientes, mayores de 60 años, los

cuales tenían una edad media de 70,82 (6,2 DE) años y en su mayoría eran mujeres (82 %). En la figura 2 podemos observar el algoritmo del PNT del Servicio de Revisión de Botiquín.

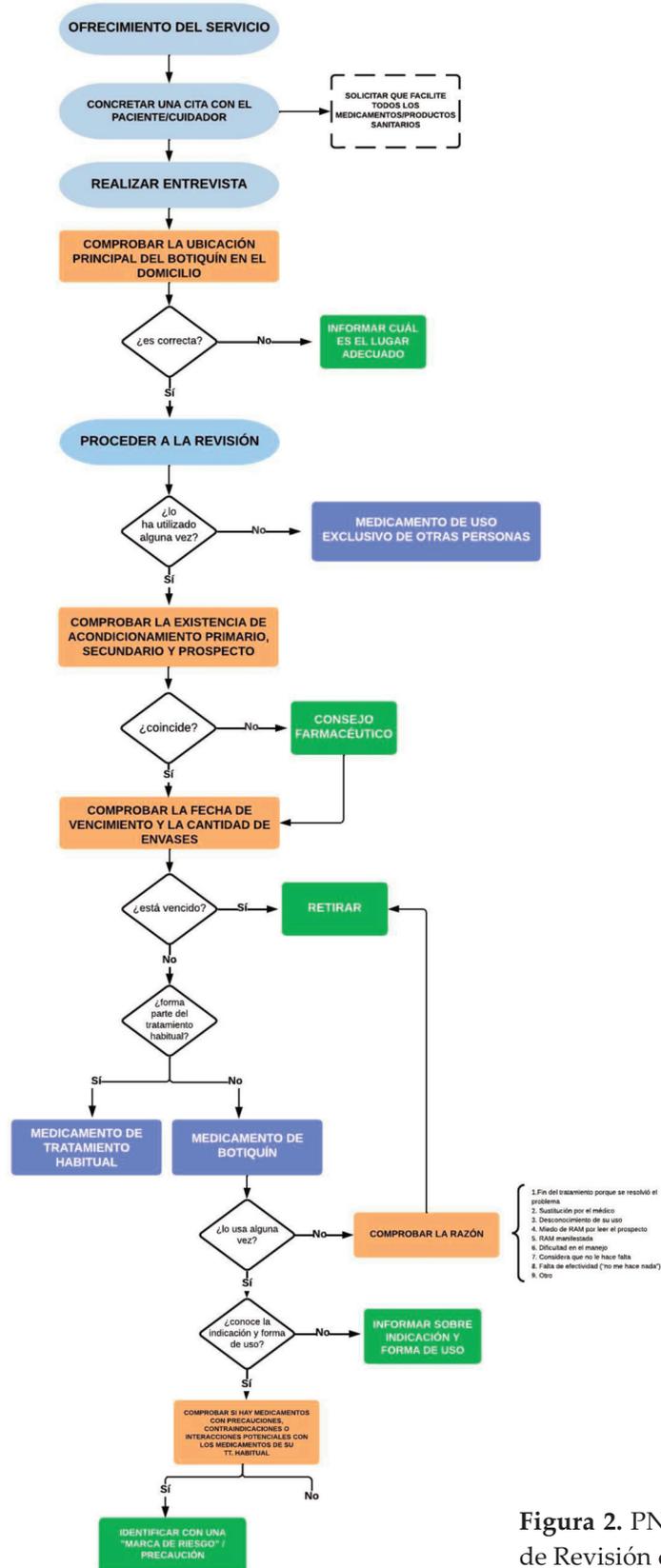


Figura 2. PNT del Servicio de Revisión de Botiquín

El número total de medicamentos revisados fue 464, siendo la media por individuo de 9,28 (8,17 DE) medicamentos; de estos se identificó que el 46,6 % correspondía a medicamentos de su tratamiento habitual, siendo la media 4,32 (2,19 DE), 48,9 % a medicamentos de botiquín, siendo la media 4,54 (7,65 DE), y un 4,5 % a medicamentos de uso exclusivo de otra persona.

Un 28 % de los pacientes entrevistados tenía su botiquín de medicamentos ubicado en un lugar inadecuado del domicilio.

Utilizando la Clasificación Internacional Anatómica Terapéutica Química (ATC) recomendada por la OMS, se determinó cuáles eran los grupos terapéuticos más prevalentes de los medicamentos que pertenecen al botiquín estrictamente. En la tabla 2 se muestran los resultados.

**Tabla 2.** Grupos ATC principales de medicamentos del botiquín

GRUPO ATC	%
Tracto Alimentario y Metabolismo	25,11 %
Sistema Musculoesquelético	22,03 %
Sistema Nervioso	16,30 %
Sistema Respiratorio	9,25 %
Dermatológicos	7,49 %
Antiinfecciosos para uso sistémico	6,17 %

De los medicamentos revisados que corresponden al botiquín de los pacientes (227), fueron retirados 36,12 % por diversas causas,

siendo el 33,48 % por estar vencidos. En la tabla 3 se muestran los grupos ATC que fueron retirados.

**Tabla 3.** Grupos ATC principales de medicamentos del botiquín

GRUPO ATC	%
Sistema Musculoesquelético	17,86 %
Sistema Nervioso	15,48 %
Tracto Alimentario y Metabolismo	15,48 %
Sistema Respiratorio	14,29 %
Dermatológicos	13,10 %

Sumado a lo antes descrito, los pacientes desconocían cómo debían utilizarlos (posología y pauta posológica) en un 28,19 % y cuál era la indicación en un 17,18 %. Además, un 9,25 % fueron identificados con MR. En la tabla 4 se muestran los grupos ATC que corresponden a medicamentos con MR. Al finalizar la entre-

vista y la intervención en los botiquines, se les preguntó a los pacientes si les resultaría interesante si en la farmacia a donde acuden habitualmente se les ofreciera un servicio como éste. El 86 % respondió que sí, sin embargo, cuando se les preguntó si pagarían por dicho servicio, el 32,6 % respondió negativamente.

**Tabla 4.** Grupos ATC principales de medicamentos del botiquín

GRUPO ATC	%
Sistema Musculoesquelético	71,43 %
Sistema Nervioso	19,05 %
Sistema Respiratorio	4,76 %

A los pacientes que sí les interesó el servicio, se les preguntó, además, cuál o cuáles actividades

dentro de la revisión del botiquín les resultaría de mayor importancia. Resultados en la tabla 5.

**Tabla 5.** Actividades de mayor interés a realizar en el servicio en orden decreciente

ACTIVIDAD A REALIZAR			
Descarte correcto de medicamentos vencidos o sin uso	Sí	Recuento	38
		% de N totales de columna	88,4 %
	No	Recuento	5
		% de N totales de columna	11,6 %
Identificación de medicamentos que podrían suponer un riesgo	Sí	Recuento	32
		% de N totales de columna	74,4 %
	No	Recuento	11
		% de N totales de columna	25,6 %
	Sí	Recuento	26

<b>Control de fecha de vencimiento</b>		% de N totales de columna	<b>60,5 %</b>
	No	Recuento	17
		% de N totales de columna	39,5 %
<b>Explicación sobre el uso y posología de los medicamentos del botiquín</b>	Sí	Recuento	11
		% de N totales de columna	<b>25,6 %</b>
	No	Recuento	32
		% de N totales de columna	74,4 %
<b>Organización de los medicamentos</b>	Sí	Recuento	9
		% de N totales de columna	<b>20,9 %</b>
	No	Recuento	34
		% de N totales de columna	79,1 %
<b>Facilitar prospectos</b>	Sí	Recuento	4
		% de N totales de columna	<b>9,3 %</b>
	No	Recuento	39
		% de N totales de columna	90,7 %

#### 4. Discusión

De acuerdo a lo mencionado en el apartado de resultados, casi un 30 % de los pacientes entrevistados tenía sus medicamentos ubicados en un lugar inadecuado del domicilio, como la cocina o el baño. Un estudio realizado por Funk O. G et al. [20] sobre el almacenamiento de medicamentos en los hogares de EE. UU arrojó que un 46,6 % de los pacientes almacenaba inapropiadamente sus medicamentos, siendo el baño y la cocina los principales sitios.

Otro estudio realizado en Nueva Zelanda, determinó que los medicamentos se almacenaban en

la cocina o el baño de acuerdo a la conveniencia de tenerlos cerca para no olvidar las tomas, y también teniendo en cuenta la seguridad frente a los niños. Todas estas razones expresadas demuestran que las personas no consideran factores como temperatura, humedad y exposición a la luz a la hora de elegir dónde almacenar sus medicamentos, sino que priorizan otras cuestiones [21].

Teniendo en cuenta la media de medicamentos de tratamiento habitual por paciente, se puede afirmar que los mismos están polimedcados. Un estudio realizado en Argentina por Chiapella L.C et al. [22] determinó que mensualmente se

dispensaron de uno a quince medicamentos por paciente adulto mayor, con una media de  $4,35 \pm 2,18$  medicamentos.

Haciendo foco en los medicamentos que corresponden al botiquín, los principales grupos ATC hallados fueron: tracto alimentario y metabolismo como, por ejemplo: omeprazol, propinox, metoclopramida; sistema musculoesquelético como, por ejemplo: ibuprofeno, diclofenac, etoricoxib; sistema nervioso: principalmente paracetamol; sistema respiratorio y dermatológicos. Además, se encontró que un 6,17 % correspondían a antiinfecciosos de uso sistémico. Este valor muestra la presencia de antibióticos (ATB) almacenados innecesariamente en los botiquines domiciliarios, situación que resulta altamente problemática debido a la resistencia a ATB. En el año 2022 en Argentina, se sancionó la Ley 27.680, denominada "Ley de prevención y control de la resistencia a los antimicrobianos" la cual establece la creación de un Plan Nacional de acción para la prevención y control de la resistencia a los antimicrobianos. Uno de los objetivos de esta Ley es promover el uso apropiado de estos medicamentos para minimizar la utilización innecesaria [23].

También se retiraron medicamentos de los botiquines por diversas razones, dentro de las cuales el 90 % fue por encontrarse vencidos.

En el presente trabajo se encontró que los pacientes, en un 28,19 % y 17,18 % respectivamente, desconocían cómo utilizar los medicamentos de su botiquín y para qué estaban indicados, situaciones ambas que conllevan a un uso inadecuado. Según un informe publicado por la Organización Mundial de la Salud sobre promoción del uso racional de los medicamentos, un 50 % de los pacientes toma sus medicamentos de manera inapropiada [24], coincidiendo prácticamente con los resultados de las intervenciones.

Siguiendo con la descripción, se identificaron como marcas de riesgo un 10 % de medicamentos presentes en los botiquines. El principal grupo ATC correspondió a sistema musculoesquelético.

En el caso de sistema musculoesquelético la principal marca de riesgo se debe a la presencia de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) como diclofenac, ibuprofeno y etoricoxib presentes en botiquines de pacientes hipertensos, siendo etoricoxib el más predominante.

Según una publicación sobre toma de posición sobre uso de AINES en pacientes hipertensos de

la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial [25], los AINES son los responsables del 88 % de la hipertensión secundaria a drogas, y son los analgésicos más utilizados tanto por prescripción médica, como por automedicación.

Esta Sociedad recomienda que, para minimizar el riesgo de un evento cardiovascular adverso, los AINES se deben prescribir solo cuando el dolor sea secundario a un proceso inflamatorio, a la dosis efectiva más baja, seleccionando el AINE con mejor perfil de seguridad, y durante el menor tiempo posible. En el caso de tener que utilizar AINES, considerar el riesgo cardiovascular previamente, evitando los coxibs.

Con respecto al ofrecimiento del servicio, casi un 90 % de los pacientes resultaron interesados en él, y dentro de las actividades propuestas a realizar las tres más elegidas fueron: descarte correcto de los medicamentos vencidos o sin uso, identificación de medicamentos que podrían suponer un riesgo para la salud, y control de la fecha de vencimiento.

La explicación de un correcto descarte de medicamentos vencidos o sin uso dentro de las actividades a realizar en el servicio de revisión de botiquines, fue elegida en casi un 90 %. En el año 2015, la Federación Internacional de Farmacéuticos (FIP) elaboró un documento llamado Green Pharmacy Practice, en donde se señala que los farmacéuticos son los expertos en el uso adecuado de los medicamentos, y que por lo tanto deben asumir la responsabilidad que implica todo el proceso de uso de estos, incluyendo su correcta eliminación y descarte. De esta manera se reducirán los desechos farmacéuticos que impactan en el medio ambiente por un manejo incorrecto por parte de los consumidores [26].

En cuanto a si los pacientes estarían de acuerdo con pagar por este servicio, un 32,6 % no pagaría. En el caso de los que respondieron afirmativamente, algunos manifestaron que pagarían, pero según el precio, mientras que otros dijeron que sí siempre y cuando los costeara su obra social o prepaga.

Según Gastelurrutia M.A. el problema más inmediato que debe atravesar la farmacia comunitaria en el camino hacia la generación de los SPFA es conseguir su remuneración. Como ocurre en cualquier actividad humana, si un servicio no genera una rentabilidad a quien lo realiza no se sostiene en el tiempo y al final deja de proveerse, con lo que los usuarios que pueden beneficiarse de sus efectos no lo hacen. Además, dice, que en el

campo de los servicios farmacéuticos hay pocas experiencias en las que el farmacéutico obtenga una remuneración por el servicio que presta. El servicio debe generar rentabilidad a quien lo presta en términos económicos y de satisfacción profesional, a quien lo recibe en términos de salud y calidad de vida, y a quien lo paga [27].

## 5. Conclusiones

La revisión de botiquines domiciliarios es un servicio necesario debido a que los adultos mayores utilizan y acumulan un gran número de medicamentos, de los cuales en muchas ocasiones desconocen cuál es su indicación, posología, conservación y almacenamiento adecuado, eliminación y descarte correcto.

Además, el uso esporádico de medicamentos y/o productos para el cuidado de la salud, que se guardan y no se utilizan habitualmente, puede conducir a problemas de seguridad con el uso de los mismos.

El servicio de revisión del botiquín domiciliario pretende solucionar dichos problemas con el

fin de que los medicamentos que constituyen el botiquín permanezcan en condiciones adecuadas, y que los pacientes tengan la información necesaria sobre ellos, para lograr un uso seguro y racional de los mismos.

Este escenario demuestra que los pacientes precisan más información y seguimiento a través de una adecuada educación sanitaria, una vez que los medicamentos abandonan la oficina de farmacia, situación en donde deben actuar los profesionales farmacéuticos.

Queda demostrado que la farmacia comunitaria debe reorientarse hacia el desarrollo de servicios profesionales farmacéuticos, ya que a través de éstos se puede lograr una mejora en el cuidado de la salud de la población.

## Agradecimientos

Se agradece a la Especialización en Farmacia Comunitaria de la Universidad Nacional de Córdoba, al Muy Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Valencia (MICOV), y a los pacientes que participaron de la intervención.

## Referencias bibliográficas

1. Vacas E et al. Automedicación y ancianos. La realidad de un botiquín casero. *Aten Primaria* [Internet]. 2009;41:269-74. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-automedicacion-ancianos-la-realidadun-S0212656708000565>
2. Arias J, Ruiz M, Gallardo V. El futuro farmacéutico y el botiquín familiar: aprendiendo a realizar educación sanitaria. *Ars Pharm* [Internet]. 20 de junio de 2009;50(3):118-23. Disponible en: <https://revistaseug.ugr.es/index.php/ars/article/view/4893>
3. Núñez C, Gallego M, Villa A. Acumulación de medicamentos en el botiquín domiciliario de pacientes polimedcados mayor de 64 años. Acercamiento multidisciplinar a la salud en el envejecimiento [Internet]. 2013; 1:367-372. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/255729157\\_Acumulacion\\_de\\_medicamentos\\_en\\_el\\_botiquin\\_domiciliario\\_de\\_pacientes\\_polimedcados\\_mayor\\_de\\_64\\_anos](https://www.researchgate.net/publication/255729157_Acumulacion_de_medicamentos_en_el_botiquin_domiciliario_de_pacientes_polimedcados_mayor_de_64_anos)
4. Hernández EB, Llamas JM, Orenes M, Salmerón J, Tomás E. Educación sanitaria: el botiquín casero. *Pharmacy Practice*. 2004;2(1):46-9.
5. Calderón JM, Tarapués M. Medicamentos sobrantes y caducados en el hogar ¿su almacenaje y desecho representan un problema de salud pública? *Salud Colectiva*. 2021;17:e3599. doi: 10.18294/sc.2021.3599.

6. Martins RR, Farias AD, Oliveira YMC, Diniz RS, Oliveira AG. Prevalence and risk factors of inadequate medicine home storage: a community-based study. *Rev Saude Publica*. 2017;51:95.
7. Gutiérrez-Valencia, M. et al. Prevalencia de polifarmacia y factores asociados en adultos mayores en España: datos de la Encuesta Nacional de Salud 2017. *Revista Medicina Clínica*. 2019; 141–50.
8. Arriagada, L. et al. Polifarmacia y deprescripción en personas mayores. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2020;204–10.
9. Base de Datos del Conocimiento Sanitario. Bot PLUS Web. Disponible en: <http://botplusweb.portalfarma.com>
10. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. La información oficial de medicamentos. Punto farmacológico nº 53. 2010. Disponible en: [http://www.portalfarma.com/Profesionales/comunicacionesprofesionales/monograficosprof/Documents/Informe\\_Inf\\_Medicamentos\\_PF53.pdf](http://www.portalfarma.com/Profesionales/comunicacionesprofesionales/monograficosprof/Documents/Informe_Inf_Medicamentos_PF53.pdf).
11. Hernández F, Navascués I. Notas galénicas: el acondicionamiento de los medicamentos. *Panacea* [Internet]. 2004;5(17-18):186-7. Disponible en: [http://www.medtrad.org/panacea/IndiceGeneral/n17-18\\_tradyterm-Navascues.pdf](http://www.medtrad.org/panacea/IndiceGeneral/n17-18_tradyterm-Navascues.pdf)
12. Farmacopea de los Estados Unidos de América. General Chapter (1177) Buenas Prácticas de Envasado. 2022.
13. U.S. Food and Drug Administration FDA [Internet]. Center for Drug Evaluation and Research. No caiga en la tentación de usar medicinas vencidas. [actualizado el 25 enero 2016]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/special-features/no-caiga-en-la-tentacion-de-usar-medicinas-vencidas>
14. Comité de Expertos de la OMS. Directrices para las pruebas de estabilidad de productos farmacéuticos que contienen sustancias medicamentosas bien establecidas en formas farmacéuticas corrientes. [Internet]. 34. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2000. Disponible en: [https://paho.org/hq/dmdocuments/2008/5\\_Anexo\\_5\\_del\\_informe\\_34.pdf](https://paho.org/hq/dmdocuments/2008/5_Anexo_5_del_informe_34.pdf)
15. Rendón LM, Lopera S, Valencia NY. Estabilidad de los medicamentos después del primer uso [Beyond use date of drugs]. *J Pharm Pharmacogn Res*. 2018; 6(5):412–23.
16. Garrido A.A. Metodología para la eliminación de medicamentos en el hogar. Universidad de Belgrano, Buenos Aires. 2010.
17. Consejo Andaluz de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Curso de Sistemas Personalizados de Dosificación. 5ta Edición. Sevilla. 2022.
18. Prats Más R. La Adherencia Del Paciente: Más Allá Del Siglo XXI. El Rol Del Farmacéutico Comunitario. [Internet]. Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana. 2019. Disponible en: <https://afcv.es/public/Attachment/2020/1/29-11-19DiscursoRosaPrats.pdf>

19. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Buenas Prácticas en Farmacia Comunitaria en España. Madrid. 2013.
20. Funk O.G. Medication Storage Appropriateness in US Households. *Innovations in Pharmacy*. 2021;12(2). DOI: <https://doi.org/10.24926/iip.v12i2.3822>
21. Hewson C, Shen CC, Strachan C, Norris P. Personal medicines storage in New Zealand. *Journal of Primary Health Care*. 2013;5(2):146-50.
22. Chiapella LC, Montemarani-Menna J, Marzi M, et al. Prevalencia de medicamentos potencialmente inapropiados en adultos mayores en Argentina. *Int J Clin Pharm*. 2019;(41)913-9. <https://doi.org/10.1007/s11096-019-00858-8>
23. Prevención y control de la resistencia a los antimicrobianos. Ley Nacional 27.680, 24/08/2022. Boletín Oficial N° 66113/22. Publicada el 24/08/2022.
24. Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales [Internet]. Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS. Organización Mundial de la Salud; 2002. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67532/WHO\\_EDM\\_2002.3\\_spa.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67532/WHO_EDM_2002.3_spa.pdf?sequence=1)
25. Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA). Toma de posición. Uso crónico de antiinflamatorios no esteroides en pacientes con HTA; 2020:3-10. Disponible en: <http://saha.org.ar/files/documents/Toma-de-posicion-AINE-SAHA.pdf>
26. Declaración de política de la FIP: Práctica de farmacia verde. Asumir la responsabilidad por el impacto ambiental de los medicamentos. [Internet]. Federación Farmacéutica Internacional (FIP), 2015. Disponible en: <https://fip.org/files/fip/publications/2015-12-Green-Pharmacy-Practice.pdf>
27. Gastelurrutia M.A. Remuneración de los servicios profesionales farmacéuticos [Internet]. El farmacéutico. 2017. Disponible en: <https://www.elfarmacéutico.es/uploads/s1/16/88/ef544-profesion.pdf>

Este trabajo debe ser citado como:

Gaitán A, Palma SD, García-Agudo O. Desarrollo de un servicio farmacéutico para la revisión de botiquines domiciliarios. *Rev Esp Cien Farm*. 2023;4(2):123-135.

Revisión

## Prevención y detección precoz del cáncer cutáneo. Avance para una farmacia asistencial. Comunicación interprofesional: teledermatología.

Prevention and early detection of skin cancer. Advances for a care  
pharmacy. Interprofessional communication: teledermatology.

Rodríguez-Dalí I

Farmacia Comunitaria

\* Correspondencia: inmadali@hotmail.com

Recibido: 04.10.2023; aceptado: 21.12.2023

**Resumen:** Objetivo: presentar la viabilidad de incluir la Teledermatología dentro de los servicios asistenciales de la Farmacia Comunitaria. Así como su integración en la sanidad pública y privada. Examinar los medios de comunicación interprofesionales existentes hoy en día que prioricen al paciente. Método: se realizó una revisión bibliográfica en bases de datos y páginas web profesionales sobre Teledermatología y la importancia en la detección precoz de cánceres cutáneos. Resultados: se exponen resultados de estudios que muestran la eficacia, conveniencia e instrumentos disponibles para el empleo de Teledermatología. Conclusiones: la Teledermatología desde la Farmacia Comunitaria racionaliza el sistema para la detección precoz de lesiones malignas en la piel.

**Abstract:** Objective: To present the feasibility of including Teledermatology within the care services of the Community Pharmacy. As well as its integration in public and private health. Examine the interprofessional means of communication that exist today giving priority to the patient. Method: A bibliographic review was carried out in databases and professional web pages on Teledermatology and its importance in the early detection of skin cancers. Results: Results are presented showing the efficacy, convenience and tools available for practicing Teledermatology. Conclusion: From the Community Pharmacy, Teledermatology rationalises the system for the early detection of malignant skin lesions.

**Palabras clave:** Teledermatología, Farmacia Asistencial, Farmacia Comunitaria, Cáncer Cutáneo Melanoma, Cáncer Cutáneo No Melanoma.

**Keywords:** Teledermatology, Healthcare Pharmacy, Community Pharmacy, Cutaneous Melanoma Skin Cancer, Non-Melanoma Skin Cancer.

## 1. Introducción

La red de farmacias españolas cuenta con 22.198 establecimientos sanitarios donde se asiste aproximadamente a 2.135 ciudadanos por farmacia (47.392.730 personas) [1], de forma que gran parte de la población del país (47.432.805 personas) [2] puede beneficiarse de los servicios profesionales farmacéuticos ofrecidos desde la Farmacia Comunitaria (FC). Por cuanto a los servicios relacionados con la salud comunitaria o la atención farmacéutica, en el primer grupo se encuentran servicios de promoción de la salud y prevención de enfermedades. En el segundo la indicación farmacéutica en síntomas menores [3]. A menudo, se trata de problemas de salud dermatológicos de diversa índole para los cuales hasta el 75 % de la población elige al farmacéutico como primer profesional sanitario al que consultar [4].

En cuanto a las lesiones cutáneas la tasa de supervivencia varía dependiendo del tipo, evolución y momento de su diagnóstico. El cáncer cutáneo melanoma (CCM) es el causante de la mayoría de las muertes por cáncer de piel. Tiene una tasa de supervivencia a 5 años tras su detección del 99 %, si se descubre a nivel incipiente local, o del 30 %, si ocurre una vez producida metástasis [5].

Un retraso prolongado en más de 2 meses en acudir al médico se ha asociado con una baja o nula conciencia de enfermedad [6]. En este sentido, las campañas de promoción de la salud realizadas desde la FC tienen especial impacto, creando empoderamiento y alerta en los participantes del evento.

La exigencia en el diagnóstico precoz del carcinoma de células basales, un tipo de cáncer cutáneo no melanoma (CCNM), en pacientes con daño actínico tiene como consecuencia una menor morbilidad, con cirugías más simples y un menor coste asociado a su tratamiento [7]. Además, los pacientes diagnosticados de CCNM tienen un riesgo aumentado de desarrollar una segunda neoplasia cutánea del 25 % [8], por lo que la prevención/detección de nuevas lesiones es importante.

Las Tecnologías de Información y Comunicación (TIC) a nivel sanitario en farmacia cuentan con bases de datos de medicamentos como BotPlus o plataformas como Nodofarma, e-EXPERT, AxonFarma (en Andalucía) o Farmaserveis (en Cataluña). Nodofarma, impulsada por

el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), permite conectar en red a todas las farmacias de España. Con ella, los farmacéuticos pueden prestar Servicios Profesionales (SP) asistenciales de forma protocolizada, homogénea e interoperable. También desarrolla proyectos como ConciliaMed (conciliación de la medicación de los pacientes tras el alta hospitalaria), CISMED o Farmahelp (en el ámbito de las incidencias de suministro) o SEVEM (Sistema de Verificación de medicamentos). e-XPART, de la Sociedad Española de Farmacia Clínica, Familiar y Comunitaria (SEFAC), es una plataforma digital de SP Integral, da un giro asistencial en la FC que pasa a centrarse en resolver los problemas de salud del paciente y en cómo mejorar su calidad de vida, de forma que el medicamento pasa a ser una herramienta para ello [9-11]. También han desarrollado una app, Patient e-EXPERT, para el seguimiento y comunicación con los pacientes [12]. Entre estas herramientas en la asistencia a los pacientes, se incluye la consulta de teledermatología (TD) que establece una comunicación rápida y eficaz con el dermatólogo [13]. Permite el cribado y detección precoz de lesiones por CCM o CCNM, lo que aumenta la posibilidad de éxito en sus tratamientos. La TD puede abastecerse de la red territorial cubierta por las farmacias y del farmacéutico, como profesional sanitario cercano a la población, para servir de eslabón que lleve al éxito en el diagnóstico en etapas tempranas de la lesión por parte del dermatólogo, haciéndole llegar la información de forma telemática.

La TD es una tecnología emergente que comienza su fase de consolidación en España, donde más del 25 % de los centros de dermatología la han puesto en práctica. El modelo predominante es TD almacenamiento (TDA) en un entorno urbano. La TDA es la modalidad de TD con foto fija, permitiendo realizar teleconsultas de forma asíncrona con mejor organización y eficiencia [14].

Las dificultades de comunicación interdisciplinar se están solucionando gracias a las TIC de manera efectiva y real. Es importante crear vínculos y redes que sean funcionales y que se incorporen a los protocolos de actuación de los sanitarios [9]. Ejemplo de ello son los estudios realizados desde las farmacias del Reino Unido [15] y Noruega [16] sobre exploración de lunares que avalan la participación de la FC en la detección precoz de lesiones malignas de piel como el melanoma. Desde España se han lle-

vado a cabo dos estudios: uno en 2011, por farmacias rurales asociadas a la Sociedad Española de Farmacia Rural (SEFAR), para validar la intervención de las farmacias con la implantación de un servicio de TD [17]. El otro, entre septiembre de 2018 y marzo de 2020, para el cribado de precáncer y cáncer de piel. Este Servicio de Telederma actualmente se presta en las FC que lo tienen implementado en su cartera de servicios [18]. Para ello, a través de las TIC se establece una comunicación directa entre farmacia y dermatólogo (privado), o médico de atención primaria (público/privado).

## 2. Objetivo

Presentar la viabilidad de la inclusión del servicio de TD en los protocolos de actuación dentro de los servicios asistenciales de la FC con el propósito de emplear este sistema como instrumento para la salud pública y privada.

Proporcionar al paciente una práctica segura que facilite y optimice las consultas dermatológicas mediante TIC existentes y/o posibles que pueden emplearse en la comunicación interprofesional entre farmacéutico, médico de atención primaria (MAP) y dermatólogo.

## 3. Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica de textos, documentos y artículos científicos publicados

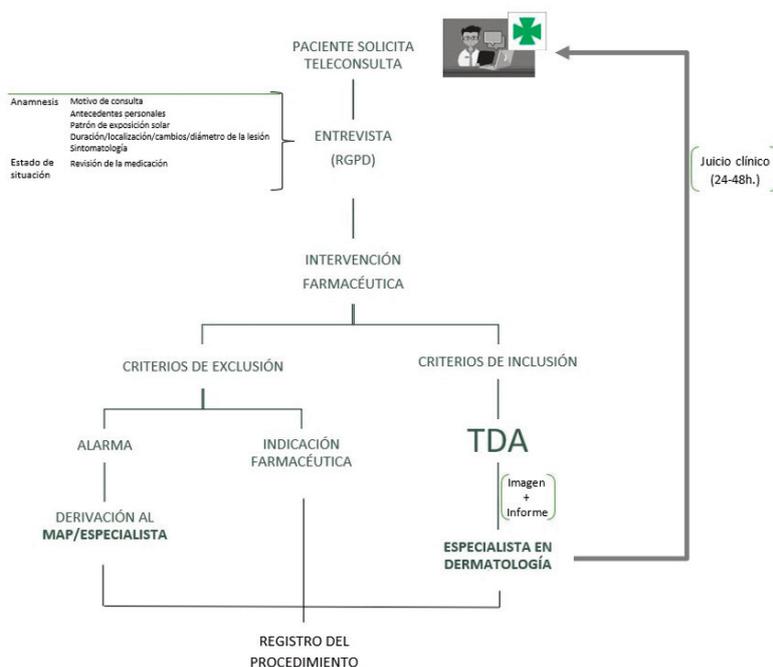
en las bases de datos Science Direct, Wiley Online Library, PubMed, Google Scholar y páginas web profesionales. Se revisó información disponible de los últimos 10 años (2012-2022) sobre TIC para la FC/TD, intervención farmacéutica/protocolos de actuación en TD en la FC y la importancia en la detección precoz del CCNM y CCM.

## 4. Resultados y Discusión

La TD utiliza la dermatoscopia como técnica diagnóstica in vivo, no invasiva y reproducible, desarrollada para estudiar las lesiones cutáneas [19, 20] que mejora la accesibilidad a la atención especializada, lo que se traduce en el diagnóstico y pronóstico temprano del cáncer de piel.

El triaje de las lesiones a través de la TD reduce las consultas presenciales hasta en un 70 %; así los especialistas pueden dedicar más tiempo y recursos a las consultas necesariamente presenciales [13]. Estudios como los de Massone et al. (2014) y Whited (2015) confirman la precisión diagnóstica de la TD en comparación con las consultas presenciales, considerándola adecuada para el triaje de cánceres de piel [21, 22]. Por otro lado, la aceptación y uso de la TD en los meses de confinamiento por SARS-CoV-2 avanzó más que en los últimos 20 años [13].

El flujo de trabajo llevado a cabo en los modelos de TD implementados en la FC (Figura 1) hoy en día es:



**Figura 1.** Flujo de trabajo llevado a cabo en los modelos de teledermatología implementados en farmacia comunitaria

-> Una vez que el paciente solicita una teleconsulta en su farmacia: se le notifica sobre el documento de consentimiento informado que debe rellenar y firmar al ser de obligado cumplimiento según el Reglamento Europeo 2016/679 (Reglamento General de Protección de Datos) [23]. El farmacéutico evalúa la lesión sobre la base de múltiples criterios de exclusión y una breve anamnesis, que incluye obtener información del paciente (edad, sexo, antecedentes personales, patrón de exposición solar, motivo de consulta, cambios de la lesión, tipo de cambios, sintomatología, duración, diámetro y localización de la lesión).

La plataforma Telederma asegura la protección de los datos del paciente. Aquí el farmacéutico es el facilitador de una teleconsulta asincrónica con el equipo del Servicio de Dermatología del Hospital Viamed Santa Ángela de la Cruz (Sevilla). Esto ocurre desde septiembre de 2017; se emplea el modelo de TDA con dermatoscopia, en el marco privado del hospital en colaboración con Bidafarma [18].

-> El farmacéutico/a hace la teleconsulta y realiza al menos 2 fotos de cada lesión. En el caso de Telederma se emplea para la toma de imágenes el Handyscope FotoFinder® (FotoFinder Systems GmbH), dispositivo que permite realizar una dermatoscopia móvil, gracias a la combinación con un iPod touch de 32 Gb (Apple Inc.), transformándose en un dermatoscopio digital portátil. En este caso se envía una foto macro y otra con dermatoscopia de inmersión utilizando la citada herramienta. Las fotografías son enviadas a dos dermatólogos que realizan un diagnóstico sobre la imagen.

El dermatoscopio es un dispositivo que también forma parte de las herramientas empleadas en la FC en el estudio farmacéutico, donde se procede a un análisis de la piel y/o anexos cutáneos del paciente, dentro del servicio profesional de dermofarmacia [24].

-> El dermatólogo responde a la teleconsulta dentro de las siguientes 48 horas laborables. Tras analizar el informe y las imágenes, emite un juicio clínico a la farmacia, que lo pone a disposición del paciente [18].

-> El farmacéutico/a explica los resultados al paciente. En caso de haber detectado una lesión que requiera consulta presencial, se cita con dermatólogos del servicio en el sector privado o se deriva al MAP en el sector público.

En el estudio del proyecto Telederma, se obtiene una detección precoz de casos de precáncer no melanoma del 23,1 %, CCNM en el 5,8 % de los casos y 0,9 % de los CCM. La recomendación de consulta presencial se hizo en el 53,8 % de los casos (basándose en la lesión). Este dato podría estar sobreestimado ya que algunos pacientes consultaron más de una lesión [18].

El algoritmo del ensayo piloto de SEFAR lleva una dinámica similar donde tras una primera evaluación se valoran los criterios de exclusión/inclusión en el ensayo. Si se detectan signos de alarma se deriva al médico con informe; si el caso no requiere dermatólogo se realiza una indicación farmacéutica o si es caso para telederma se procede a la intervención farmacéutica. En esta última situación, para la teleconsulta se envían 3 fotos realizadas con una cámara fotográfica (+ de 6 megapíxeles) a una plataforma on line de dermatólogos y se revisa el estado de situación con la revisión de fichas técnicas y estado de resultado negativo asociados a la medicación potencial. Se registra la intervención y se emite informe (si procede). En este estudio se realiza una encuesta de satisfacción del servicio [17].

En el proyecto piloto de TD en farmacias rurales de SEFAR el 54,5 % de los casos se resolvieron con éxito. El 33,3 % se derivaron al dermatólogo en consulta presencial para confirmar diagnóstico o por gravedad [17].

Todo esto solo con la participación de 125 farmacias/Telederma y 4 farmacias/SEFAR, que se traduce en el 0,57 % y 0,02 % del total de farmacias españolas a 31 diciembre de 2019 (22102).

A nivel público, el farmacéutico/a realiza la derivación mediante envío del informe a través del propio paciente, email o forma de contacto habitual que se tenga con el MAP. Si el médico lo considera oportuno realiza la derivación al especialista; para ello, el Servicio de Dermatología del Hospital Virgen Macarena (Sevilla) ha desarrollado un ecosistema digital. Se trata de un sistema de TD asincrónica que incorpora el envío de informes al paciente. Fue durante la época de confinamiento de la pandemia donde este sistema se vio perjudicado, ya que los mismos MAP se encontraban confinados. Establecieron un sistema directo entre médico-paciente, contando con el envío de imágenes directamente por este [13]. A través de la farmacia más cercana, establecimientos que permanecieron abiertos durante este periodo, se les

podría haber proporcionado las herramientas adecuadas y un asesoramiento sanitario, en caso de dificultad de movilidad o escasez de recursos, aumentando el radio de acción. De ahí la importancia de inclusión en el sistema sanitario.

Actualmente, existen herramientas de comunicación con Atención Primaria (AP): ApFarm@, que establece comunicación directa entre las oficinas de farmacia y los centros de salud. Según la Sociedad Española de Farmacéuticos de AP el programa surge para resolver las dificultades de acceso de los pacientes a los centros de salud, dificultada por la pandemia provocada por la COVID-19 y la saturación a la que se vio sometido el sistema sanitario [25].

También se están desarrollando modelos de atención compartida entre FC y AP como el "Nuevo Modelo Asistencial-NUMA". El modelo aporta sistemas de comunicación bidireccional entre AP y FC y reconoce el papel de la FC en la promoción del autocuidado y gestión de la patología crónica y la medicación, apoyados en una tecnología de gestión remota [26].

En cuanto al coste del servicio de TD desde la FC, por ahora se trabaja a nivel privado. En el Telederma el pago del servicio lo realiza el paciente en la farmacia en el momento de iniciar la consulta. Con un importe (30 €) de un tercio del de una visita con el dermatólogo (90 €). Si

una recomendación implica la visita presencial al equipo de dermatólogos del proyecto, el valor total de la consulta de la farmacia se descuenta de la visita [18].

En el estudio de la SEFAR sobre la disponibilidad del paciente para pagar el servicio, fue del 63,6 %, del que un 28 % pagaría más de 20 € [17].

Hoy las herramientas necesarias para poder ofrecer el servicio corren a cuenta de la FC que lo implemente.

En general, los pacientes están satisfechos con la TD. La accesibilidad y los viajes evitados son citados como características positivas [21]. El ensayo piloto de TD de SEFAR destaca como las farmacias rurales, por su carácter y ubicación, podrían ser el centro remoto de la TD [17].

## 5. Conclusiones

La TD de forma asincrónica desde la FC racionaliza el sistema para la detección precoz de lesiones malignas en la piel, reduciendo, de esta manera, las listas de espera a nivel sanitario. Por otro lado, la TD es una alternativa útil para pacientes con escaso acceso a la atención médica. Las TIC acercan la farmacia a la AP y/o al especialista en casos de necesidad o dificultad, como ha sido la reciente pandemia.

## Referencias bibliográficas

1. Farmaceuticos.com. Estadísticas de Colegiados y Farmacias Comunitarias [Internet]. 2022 [Consultado en septiembre 2022]. Disponible en: <https://www.farmaceuticos.com/el-consejo-general/profesion-farmaceutica-en-espana/informacion-estadistica/estadisticas-de-colegiados-y-farmacias-comunitarias/>
2. INE. INEbase / Demografía y población /Cifras de población y Censos demográficos /Cifras de población / Últimos datos [Internet]. 2022 [Consultado en septiembre 2022]. Disponible en: [https://ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736176951&menu=ultiDatos&idp=1254735572981](https://ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176951&menu=ultiDatos&idp=1254735572981)
3. Calvo B, Gastelurrutia MA, Urionagüeba A, Isla A, Pozo A, Solinís MA. Oferta de servicios de atención farmacéutica: clave para un nuevo modelo de servicios de salud. *Aten Primaria*. 2022;54(1):102198. doi: 10.1016/j.aprim.2021.102198.

4. González P, González A, Alcocer MJ, González A, Ibáñez A. Indicación farmacéutica en patologías dermatológicas. *Farmacéuticos Comunitarios* [Internet]. 2014 [Consultado en febrero 2021];6(Suplemento1). Disponible en: <https://www.farmaceticoscomunitarios.org/es/journal-article/indicacion-farmacutica-patologias-dermatologicas>
5. Cancer.Net. Melanoma - Estadísticas [Internet]. 2022 [Consultado en septiembre 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/melanoma/estadisticas>
6. Tejera-Vaquerizo A, Boada A, Nagore E. ¿Por qué no disminuye la mortalidad por melanoma cutáneo? *Actas Dermosifiliogr.* 2020;111(6):450-52. doi: 10.1016/j.ad.2019.05.006.
7. Álvarez-Salafranca M, Ara M, Zaballos P. Dermoscopia en carcinoma basocelular: una revisión actualizada. *Actas Dermosifiliogr.* 2021;112(4):330-38. doi: 10.1016/j.ad.2020.11.011.
8. Miñano R, López JL, Sanmartín-Jiménez O, Garcés JR, Rodríguez-Prieto MA, Vilarrasa-Rull E, Eusebio-Murillo E, Escutia-Muñoz B, Flórez-Menéndez Á, Artola-Igarza JL, Alfaro-Rubio A, Redondo P, Delgado-Jiménez Y, Sánchez-Schmidt JM, Allende-Markixana I, Alonso-Pacheco ML, García-Bracamonte B, Cueva-Dobao P, Navarro-Tejedor R, Ciudad-Blanco C, Carnero-González L, Vázquez-Veiga H, Cano-Martínez N, Ruiz-Salas V, Sánchez-Sambucety P, Botella-Estrada R, González-Sixto B, Martorell-Calatayud A, Gil P, Morales-Gordillo V, Toll-Abelló A, Ocerin-Guerra I, Mayor-Arenal M, Suárez-Fernández R, Sainz-Gaspar L, Descalzo MA, García-Doval I. Risk of a Second Skin Cancer in a Cohort of Patients With Nonmelanoma Skin Cancer – Basal Cell Carcinoma or Squamous Cell Carcinoma – Treated With Mohs Micrographic Surgery: A National Prospective Cohort Study. *Actas Dermosifiliogr.* 2022;113(5):451-8. doi: 10.1016/j.ad.2022.01.035.
9. Plasencia M. La telefarmacia y sus TICS. *Elfarmaceutico.es* [Internet]. Junio 2021 [Consultado en septiembre 2022]. Disponible en: <https://www.elfarmaceutico.es/uploads/s1/97/12/7/65-ef-600-tendencias-te-interesa-telefarmacia-y-tics.pdf>
10. Granda J. Plataformas digitales para una farmacia asistencial. *Elfarmaceutico.es* [Internet]. Julio 2022 [Consultado en diciembre 2022]. Disponible en: [https://www.elfarmaceutico.es/tendencias/esta-pasando/reportajes/plataformas-digitales-farmacia-asistencial\\_151265\\_102.html](https://www.elfarmaceutico.es/tendencias/esta-pasando/reportajes/plataformas-digitales-farmacia-asistencial_151265_102.html)
11. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Nodofarma, la plataforma que canaliza la información y conecta en red a las Farmacias Españolas [Internet]. 2018 [Consultado en diciembre 2022]. Disponible en: Nodofarma, la plataforma que canaliza la información y conecta en Red a la Farmacias españolas - Farmacéuticos (farmaceuticos.com)
12. SEFAC eXPERT [Internet]. [Consultado en diciembre 2022]. Disponible en: <https://www.sefacexpert.org/>
13. Pasquali P, Romero-Aguilera G, Moreno-Ramírez D. Teledermatología en tiempos de pandemia: El antes, el durante y el después. *Actas Dermosifiliogr.* 2021;112(4):324-9. doi: 10.1016/j.ad.2020.11.008.
14. Romero G, Argila D, Ferrandiz L, Sánchez MP, Vañó S, Taberner R, Pasquali P, Torre C, Alfageme F, Malveyh J, Moreno-Ramírez D. Practice models in teledermatology in Spain: longitudinal study, 2009-2014. *Actas Dermosifiliogr.* 2018;109(7):624-30. doi: 10.1016/j.adengl.2018.06.013.

15. Kirkdale CL, Archer Z, Thornley T, Wright D, Valeur M, Gourlay N, Ayerst K. Accessing Mole-Scanning through Community Pharmacy: A Pilot Service in Collaboration with Dermatology Specialists. *Pharmacy*. 2020;8(4):231. doi: 10.3390/pharmacy8040231.
16. Kjome RL, Wright DJ, Bjaeen AK, Garstad KW, Valeur M. Dermatological cancer screening: Evaluation of a new community pharmacy service. *Res Social Adm Pharm*. 2017;13(6):1214-7. doi: 10.1016/j.sapharm.2016.12.001.
17. Plasencia M, López F, Marrón E, Cabrera C. Proyecto piloto de teledermatología en farmacias rurales. XV Congreso OFIL 2012. ILAPHAR. Marzo 2012;22:46. Disponible en: <https://ilaphar.org/wp-content/uploads/2014/01/OFILn220.pdf>
18. Mendonça FI, Lorente-Lavirgen A, Domínguez-Cruz J, Martín-Carrasco P, Hoffner-Zuchelli MV, Monserrat-García MT, Jiménez-Thomas G, López-López R, Pereyra-Rodríguez JJ, Gómez-Thebaut N, García-Ramos C, Dañino-García M, Aguayo-Carreras P, Bernabeu-Wittel J. Direct-to-consumer, store-and-forward teledermatology with dermoscopy using the pharmacist as patient point-of-contact. *J Am Pharm Assoc*. 2021;61(1):81-6. doi: 10.1016/j.japh.2020.09.012.
19. Montes M, Sotolongo D, González M, Obregón PP, Noa M, Ivañez O. Utilidad del dermatoscopia en el diagnóstico del carcinoma basocelular. *MediCiego*. [Internet]. 2018 [Consultado en septiembre 2022]; 24(1):25-31. Disponible en: <http://www.revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/article/view/843>
20. Palacios-Martínez D, Díaz-Alonso RA. Dermatoscopia para principiantes (II): estructuras dermatoscópicas y métodos diagnósticos. *SEMERGEN*. 2017;43(4):312-7. doi: 10.1016/j.semerg.2015.11.010.
21. Whited JD. Teledermatology. *Med Clin North Am*. 2015;99(6):1365-79. doi: 10.1016/j.mcna.2015.07.005.
22. Massone C, Maak D, Hofmann-Wellenhof R, Soyer HP, Frühauf J. Teledermatology for skin cancer prevention: an experience on 690 Austrian patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(8):1103-8. doi: 10.1111/jdv.12351.
23. Reglamento Europeo 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de éstos [Internet]. 2016 [Consultado en mayo 2022]. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX%3A32016R0679>
24. Herrerías G, Rodríguez-Dalí I, Lucero MJ. Desarrollo e implementación de un protocolo de actuación farmacéutica en Dermofarmacia. *Rev Esp Cien Farm*. 2021;2(1):46-53.
25. AP Farma@; una alternativa para mejorar la seguridad del paciente y el acceso a medicamentos | @diariofarma [Internet]. diariofarma. 2022 [Consultado en septiembre 2022]. Disponible en: <https://diariofarma.com/2021/03/09/ap-farma-una-alternativa-para-mejorar-la-seguridad-del-paciente-y-el-acceso-a-medicamentos>

26. Pinzón S, Ferrer I, Cáceres R, Hidalgo E, Escudero C, Navarro B, Rodríguez S, López J. Más allá del COVID-19. Diseño de un nuevo modelo de atención compartida entre farmacia comunitaria y atención primaria. *Pharm Care Esp.* 2020;22(6):400-20.

Este trabajo debe ser citado como:

Rodríguez-Dalí I. Prevención y detección precoz del cáncer cutáneo. Avance para una farmacia asistencial. Comunicación interprofesional: teledermatología. *Rev Esp Cien Farm.* 2023;4(2):136-143.

*Reseña Libro*

## Reseña del libro *Botica, Despensa y Arte en los antiguos hospitales sevillanos*

### Review of the book *Old Apothecary, Pantry and Art in the old hospitals of Seville*

**Romero-Pérez M**

Farmacéutica comunitaria

#### Referencia libro:

Moreno E, Núñez F, Palomero J, Ramos A. *Botica, despensa y arte en los antiguos hospitales sevillanos*. Sevilla: Editorial Universidad de Sevilla (Colección Historia, n.º 397); 2022.

En los más de dos milenios y medio de existencia de Sevilla, por esta ciudad bañada por el Guadalquivir han pasado diversas culturas: tartesios, fenicios, romanos, visigodos, árabes y cristianos, y tuvo en el siglo XII y en el siglo XVI (principios del XVII), su momento estelar. Era una ciudad bulliciosa que atraía a mucha gente: buscadores de fortuna, comerciantes o bribones, pero donde el incremento de la población y las carencias higiénicas propiciaron la proliferación de enfermedades, en ocasiones en forma de epidemias. Derivado de lo descrito, ya desde mediados del siglo XIII se erigieron hospitales al auxilio del doliente, los cuales podían ser lógicamente sanitarios, pero también los había gremiales y de caridad.

El estudio-investigación que han llevado a cabo los autores, cuatro profesores de la Universidad de Sevilla, ha quedado plasmado en el libro *Botica, Despensa y Arte en los antiguos hospitales sevillanos*. La lectura de la obra, confeccionada con fuentes primarias de archivo, destila el am-

plio devenir investigador en el campo de la hospitalidad sevillana de estos investigadores. La temática de la obra se aborda desde un estudio histórico transversal, siendo esta la primera de sus virtudes.

Otra excelencia del libro es la manera en que está escrito, aunando la pulcritud histórico-científica, sanitaria y artística con una literatura accesible a cualquier lector, sin necesidad de que esté avezado en el tema. Está editado por la Universidad de Sevilla, editorial que en el año 2022 es Q2 en el ranquin general SPI de prestigio de editoriales, y contando la obra con el sello de calidad en edición académica (CEA-APQ).

La nota preliminar con la que el libro empieza pone al lector en antecedentes, una Sevilla moderna de nobles e indigentes, rica por fuera y desgajada en enfermedades por dentro; y, a la par, empoderada por el comercio con América. La Sevilla del siglo XVI, al comienzo de la Edad

Moderna, llegará a tener un centenar de hospitales, de los cuales muchos fueron eliminados a final de siglo.

Fundación y Gobierno es el primer capítulo, donde Esteban Moreno aborda el estudio de la creación, administración y funcionamiento de los nosocomios más importantes que tuvo la ciudad, profundizando en los seis más importantes: San Lázaro, que es el más antiguo de España, aún en funcionamiento, y el segundo de Europa, San Cosme y San Damián, San Herme-negildo, Las Cinco Llagas, Amor de Dios y Espíritu Santo.

En el segundo capítulo, *La Asistencia Farmacéutica*, Antonio Ramos describe todo lo relativo a las boticas de estos hospitales, el abastecimiento de las drogas, la elaboración de los medicamentos, los libros, las recetas, utillaje, conservación de las drogas y medicamentos, y su distribución a los enfermos. Dos de los seis hospitales principales no contaron con botica propia: San Lázaro, y San Cosme y San Damián. Los otros cuatro sí tuvieron farmacia, siendo la más importante, como es lógico, la farmacia del Hospital de las Cinco Llagas, edificio que hoy día es la sede del Parlamento de Andalucía.

El tercer capítulo *Despensa y Buen Comer en los Hospitales Sevillanos del Siglo de Oro (1510-1649)* está compuesto por Francisco Núñez, y versa sobre la alimentación en estos hospitales, sus menús, diarios o en festividades especiales. Analiza el profesor la diversa y original ingesta de comidas conforme a las creencias médicas de la época y los efectos particulares de estos alimentos. Los despenseros acudían a los mercados de la época, muchos de ellos situados en

ruidosas plazas como la de San Salvador, del Pan, Alfalfa, la de San Leandro o San Francisco.

El Arte remata el final de la obra, el título concreto del capítulo de Jesús Palomero es *El Doctor Don Celedonio de Açoça y el Retablo Mayor del Hospital de Mujeres de las Cinco Llagas*. En este apartado se explica el encargo y realización de una de las obras más importante de arte de los hospitales sevillanos como es el retablo del hospital de las Cinco Llagas, vulgo de La Sangre, que fuera encargada al administrador don Celedonio de Açoça y cuyos trabajos se iniciaron en 1601, siendo la policromía de Alonso Vázquez.

Este libro es una obra muy bien tratada, traída desde tres puntos de vista, y que conducen al lector a una visión holística del panorama hospitalario. La metodología empleada es ordenada y sistemática, y producto de una honda investigación sobre la documentación primaria en archivos, fundamentalmente el de la Diputación de Sevilla, cotejada con la bibliografía existente.

Se trata de una obra en el que la colaboración para su ejecución también ha sido transversal, a saber: la Cátedra Avenzoar, la Facultad de Farmacia, la Facultad de Historia y la editorial de la Universidad de Sevilla.

De todo lo anterior se colige que se trata de un libro indispensable en las estanterías de las principales bibliotecas, tanto universitarias como generalistas, y de cualquier persona deseosa de conocer el pasado en la forma de ciencia y arte y, como no, del farmacéutico, que con seguridad lo leerá con fruición.

Reseña Libro

## Reseña de la Guía práctica de iniciación a la investigación en Ciencias de la salud

### Review of the Practical Guide to Initiating Research in the Health Sciences

De Rojas Álvarez MA

Farmacéutica comunitaria y vocal de Docencia e Investigación del Real e Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Sevilla

La obra *Guía práctica de iniciación a la investigación en Ciencias de la salud*, publicada en 2023, es un libro clave para el desarrollo de investigaciones y publicaciones en el campo sanitario. La iniciativa parte de la Cátedra Avenzoar, órgano vinculado a la Fundación Farmacéutica Avenzoar y al Colegio Oficial de Farmacéuticos de Sevilla. Ha sido editada por la editorial viveLibro y coordinada por los profesores AM Rabasco, MT Díaz-Carmona, ML González-Rodríguez, ML Hermosa, P León, ML Moreno, y A Ramos. Consta de 350 páginas y está disponible en formato papel y en formato electrónico en el siguiente enlace:

<https://idus.us.es/handle/11441/154468>

El texto contiene prólogos de Manuel Pérez y Francisco Zaragoza, farmacéuticos vinculados a la gestión profesional farmacéutica que ensalzan la utilidad de la obra. El cuerpo está conformado por 6 capítulos o módulos que abordan los materiales de ayuda para lograr conocer los distintos aspectos de la investigación y los propósitos de la misma. Se trata, en definitiva, de una actualización que incorpora todos los cambios y novedades habidos en esta materia en los últimos años.

En el primer capítulo de Introducción se justifica la importancia de la investigación en Farmacia como esencial para el desarrollo de la innovación farmacéutica, la mejora de la atención sanitaria y de un modo genérico, en el avance de la Ciencia.

En el segundo capítulo se aborda la redacción y evaluación de artículos científicos. En relación a la redacción se explican los diferentes tipos de trabajos científicos, su estructura, cómo redactarlos, así como la elaboración de tablas, figuras y bibliografía. Con respecto a la evaluación se detalla cómo es el proceso de revisión por pares en una revista, con todas las fases del chequeo de un artículo y cómo enfrentar el rechazo o los cambios propuestos por los revisores. Finaliza este capítulo con los perfiles e identificadores de autor que permiten aumentar el grado de visibilidad de la investigación. Esta parte resulta esencial para tener éxito en el envío a la revista.

Aspectos de ofimática, con las cuestiones esenciales de los paquetes de Word, Excel y Powerpoint, son tratados ampliamente en el capítulo 3. Se completa con el conocimiento de los progra-

mas Canva y Genially. Estos programas son las herramientas más utilizadas para la elaboración de textos, gráficos, etc... en una investigación.

Le sigue el capítulo 4 con el estudio estadístico y el diseño experimental. Inicialmente se estudian aspectos básicos de la Estadística, con el análisis para una única variable y para dos variables, le sigue el análisis multivariante y la validación de resultados.

En el penúltimo capítulo se estudia detenidamente el uso de la base de datos BOT PLUS, y las técnicas y tipos de búsquedas bibliográficas, operadores booleanos, truncadores y bases de datos biomédicas como DeCS/MeSH y Pub-Med. Otras herramientas de gran utilidad para el farmacéutico son las diferentes páginas webs que se muestran para facilitar el acceso a la información.

Culmina el libro con una serie de casos prácticos. Un bloque lo constituyen los diferentes pro-

yectos de investigación en la farmacia comunitaria, le siguen sobre distintas líneas de negocio que pueden desarrollarse, la interpretación de casos clínicos, los conceptos básicos sobre atención farmacéutica y varios casos prácticos resueltos de funcionamiento en la farmacia comunitaria.

Este libro consigue claramente su propósito inicial, el ser una herramienta eficaz de ayuda en la investigación para el farmacéutico novel. Muy bien presentado, con una impresión magnífica y fácil de leer. Como cuestión negativa el ser demasiado voluminoso.

En definitiva, es una obra que se recomienda consultar para estar al día en cómo publicar correctamente. En los tiempos presentes, en los que hay convocatorias de concursos/oposiciones en diferentes administraciones públicas, convocatorias de nuevas oficinas de farmacias, etc..., tener publicaciones supone un valor añadido para aspirar a diferentes plazas.

rescifar