



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

ANAALES

2019

DISCURSOS DE INGRESO
DE LOS ACADÉMICOS

ANALES 2019. DISCURSOS DE INGRESO DE LOS ACADÉMICOS
© Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana, 2023

I.S.B.N.: -978-84-126880-7-8
Depósito Legal: V-4367-2023

Edición e impresión:
Art Gráfico, Fotografía y Artes Gráficas S.L.
C/ San Francisco de Borja, 12 bajo. 46007 Valencia
www.artgrafic.es · correo@artgrafic.es · 96 384 13 10

Impreso en España
Valencia, 2023

Este libro no podrá ser reproducido, ni total ni parcialmente, sin el permiso previo y por escrito de su autor. Ninguna de las partes de la misma puede ser reproducida, almacenada ni transmitida en ninguna forma ni por medio alguno, electrónico, mecánico o de grabación, incluido fotocopias, o por cualquier otra forma. Reservados todos los derechos.



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

ANALES 2019

DISCURSOS DE INGRESO
DE LOS ACADÉMICOS

PRESENTACIÓN

La Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana (AFCV), ve la luz con la publicación del Decreto 82/2018 de la Conselleria de Educación, Investigación, Cultura y Deporte, publicado en el Diario Oficial de la Generalitat Valenciana del 28 de junio de 2018, quedando inscrita como tal en el Registro de Academias.

Resultaba sorprendente que, hasta ese momento, la Comunitat Valenciana fuera una de las pocas autonomías sin Academia de Farmacia, a pesar del peso específico que la Farmacia y los Farmacéuticos valencianos tienen y han tenido en nuestro país. Al respecto procede recordar que “*Officina Medicamentorum*” es el nombre, por el cual se conoce la primera farmacopea conocida y que fue editada en 1603 por el Colegio “*Dels Apotecaris de la Ciutat y Regne de Valencia*”, más de 100 años antes que la “*Pharmacopoeia Matritensis*” de 1739.

La Academia comenzó su andadura constituida por una Comisión Gestora formada por sus académicos fundadores, que ya formaban parte de la Real Academia de Medicina de la Comunitat Valenciana o de alguna otra Academia de Farmacia nacional o internacional, por lo que su impulso y experiencia acumulada fueron fundamentales en la etapa fundacional de la AFCV y el inicio de su actividad andadura el 16 de enero de 2019, cuando el Dr. José Luis Moreno Frigols pronuncia el

discurso de la Solemne Sesión Inaugural de la Academia y en febrero de 2019 se constituye la primera Junta de Gobierno.

La AFCV pretende desarrollar y potenciar todas aquellas actividades o iniciativas que redunden en la difusión y visualización de la labor socio-sanitaria de los farmacéuticos en sus diferentes ámbitos de ejercicio profesional, en beneficio de la salud de la población. Una labor con enorme repercusión en nuestra sociedad y que creemos que puede ser impulsada por profesionales de reconocido prestigio que, desde ámbitos como las Academias, además de las propias instituciones de las áreas de salud, puedan contribuir a ello.

Tras casi 5 años de funcionamiento, la AFCV ha incorporado en este periodo de tiempo nuevos Académicos de Número en sus diferentes Secciones, como las de Ciencias Básicas, Farmacia Galénica y Tecnología Farmacéutica, Ciencias Farmacológicas, Farmacia Hospitalaria y Radiofarmacia, Salud Pública y Medicina, Microbiología, Parasitología y Análisis Clínicos y Oficina de Farmacia y Legislación, además de doctores en Ciencias afines a Farmacia, estando actualmente constituida por 21 Académicos de Número.

Además, la Academia ha incorporado a 40 académicos correspondientes, licenciados o graduados en Farmacia o Ciencias Afines que han destacado por su actividad científica o por sus trabajos a favor de los fines propios de la academia.

Los Anales de la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana que aquí presentamos, constituyen una compilación de las aportaciones que sus miembros han realizado a través de los preceptivos discursos de ingreso y representa un buen ejemplo del carácter “renacentista”, a la vez que “vanguardista” que caracterizan al farmacéutico. Además de temas estrictamente ligados al entorno del medicamento y la salud, se realizan aportaciones que competen al ámbito de la literatura, de la historia y hasta de la enología, por citar algunos entre otros aspectos. Pero todos ellos tratados desde un rigor científico fruto de la sabiduría y experiencia acrisoladas por muchos años de ejercicio profesional responsable y competente de sus autores. Además, la academia se enriquece con las aportaciones de otros profesionales, como médicos, veterinarios, químicos y biólogos, que complementan las potencialidades de esta institución.

Uno de los objetivos, que para mí como presidente es prioritario en los tiempos actuales de “desinformación informada” es aportar certidumbre y fiabilidad contrastadas a las aportaciones científicas cuando estas se trasladan en la teoría y en la práctica a nuestra sociedad. Las “*Fake News*”, por lo general interesadas, que se propagan asociadas a tratamientos, dietas, modos de vida, medio ambiente y otras actitudes del entorno de la salud deben tener una respuesta contundente y argumentada por parte de la ciencia independiente y no sujeta a controles, ni políticos ni económicos, y es aquí donde las Academias del siglo XXI deben jugar un papel fundamental como referentes fiables e independientes.

En este primer volumen, se recopilan los trabajos presentados por los académicos que ingresaron a lo largo del año 2019, así como todos los aspectos relacionados con la sesión inaugural de la AFCV. Esperamos continuar en los años próximos con esta iniciativa e ir publicando sucesivos volúmenes que dejen un testimonio “analógico” en el que se consoliden sobre papel las aportaciones de nuestra Academia, con independencia de la disponibilidad digital gratuita y abierta de estos contenidos en la WEB de la AFCV.

La AFCV, no cuenta en estos momentos con ninguna ayuda institucional y su actividad ha sido posible gracias al apoyo de los Colegios Oficiales de Farmacéuticos de la Comunitat Valenciana que desde el primer momento han mostrado una implicación incondicional, no solo económica, sino también logística, que ha permitido nuestro funcionamiento y consolidación. Así mismo queremos destacar la implicación y ayuda de la Universitat de Valencia, tanto de la Facultad de Farmacia como del Jardín Botánico y el apoyo de la Fundación Cañada Blanch, instituciones ambas con las que se han firmado recientemente convenios de colaboración.

Por último, queremos destacar el apoyo prestado por el patrocinador de este primer volumen de los Anales de la AFCV, el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), cuyo Presidente el Ilmo. Sr. D. Jesús Aguilar Santamaría recibió con cariño y confianza esta idea, haciendo posible la financiación del proyecto.

Confiamos en que esta publicación sirva de como carta de presentación y aval de la AFCV frente a las instituciones oficiales (Generalitat Valenciana, Ayuntamientos y Diputaciones) y la sociedad civil valenciana, para que se genere una implicación sinérgica que redunde en un beneficio para la salud y desarrollo cultural de todos los valencianos.

Gerardo Stübing Martínez

Presidente de la AFCV

PRÓLOGO

Rigor y experiencia para iluminar el futuro

Siempre es un honor y una satisfacción inaugurar un tiempo nuevo; y más aún si es prologando el primer volumen de los Anales de una institución tan joven como prometedora. Ese es el caso de la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana, nacida en la segunda década del siglo XXI, pero acreedora del prestigio y sabiduría de una profesión con una historia que se remonta más de 800 años.

Si la Farmacia continúa siendo hoy una referencia es porque siempre ha demostrado con hechos una vocación por estar a la vanguardia de la salud. Así, este prometedor proyecto que supone esta Academia de Farmacia, lejos de surgir de la nada, nace avalado por siglos de conocimiento y experiencia que iluminan un prometedor futuro.

Porque cuando nos enfrentamos a un horizonte disruptivo en el que es difícil desentrañar el impacto de las nuevas terapias o de la inteligencia artificial en la salud de las personas, son más necesarios que nunca espacios para la reflexión, el debate y el análisis sereno sobre el

papel que desempeña y debe desempeñar la Farmacia en este nuevo escenario en que el sistema sanitario debe adecuarse a nuevas realidades. Si antes su función principal era combatir la enfermedad, hoy es prevenirla; además de atender otros factores como el envejecimiento o la cronicidad.

Sabemos que cualquier camino o aventura, por largo que sea, tiene un primer paso. En el caso de esta Academia son muchos los avances conseguidos en poco más de cinco años, desde que naciera administrativamente en junio de 2018, poniendo fin a la anomalía de que, a pesar de la larga y acreditada antigüedad de la profesión, en estas tierras no se contara con su propia institución.

Además, diversas circunstancias han provocado que en este corto periodo de tiempo la Sanidad y la Farmacia hayan experimentado un salto cuantitativo y cualitativo. Entre medias de su creación y de que estos Anales vean la luz, el mundo ha experimentado la mayor crisis sanitaria de los últimos cien años.

En este contexto, la labor que desarrolla esta Academia es más necesaria que nunca. Esta afirmación no solo obedece a que sea miembro de la misma en mi condición de Académico Correspondiente; sino, también y sobre todo, porque sus objetivos coinciden y refuerzan los que persigue el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos que presido.

Tuve el honor de pronunciar mi discurso de ingreso el 23 de enero de 2020; pocos días antes de que el mundo quedará paralizado por un virus hasta entonces desconocido: la COVID-19. Dije aquel día que “los farmacéuticos somos un referente sanitario para la población y contribuimos a la corresponsabilidad de los pacientes con su enfermedad, mejorando su conocimiento sobre los medicamentos, evitando un consumo innecesario y favoreciendo un uso responsable. También desarrollamos un gran trabajo en la salud pública, en la promoción de la salud y en la prevención de enfermedades”. En esa misma línea, me referí a la vocación irrenunciable de la Organización Farmacéutica Colegial por liderar la transformación de la profesión, mediante el desarrollo de una estrategia corporativa Somos Farmacéuticos: asistenciales, sociales, digitales.

Adelanté, entonces, que “estamos innovando y mejorando día a día, porque queremos ser los profesionales sanitarios que demanda la sociedad del siglo XXI, respondiendo a los intereses de la sociedad y a los nuevos retos sanitarios. Formamos parte de la sociedad y de la sanidad y desarrollamos una labor fundamental para el conjunto de la población, llegando al 99 % de la población, con una farmacia cada 2.000 habitantes. Además, constituimos un sensor sanitario y social básico, y realizamos un servicio público de primera magnitud, la prestación farmacéutica, que en España se caracteriza por la equidad, calidad y cohesión en el acceso al medicamento”.

Los hechos han demostrado, palabra por palabra, la veracidad de todo lo dicho. Hemos sido, en los momentos más críticos, la profesión sanitaria más cercana y accesible a todos los ciudadanos; esa cruz verde que, en las calles vacías de nuestros pueblos y ciudades, nunca se apaga. Así lo avalan los informes tanto de la Comisión de Reconstrucción del Congreso de los Diputados como del Parlamento Europeo, que señalan a la Farmacia como un recurso clave para ampliar las capacidades asistenciales de nuestro Sistema Nacional de Salud.

Un futuro en que esta Academia tendrá la misión fundamental de aportar ideas a ese permanente debate entre ciencia y humanismo que permita que los avances en el campo de la Farmacia tengan una aplicación real y efectiva en el mayor número de pacientes. Porque el saber por sí solo no sirve de nada; solo adquiere pleno significado cuando consigue mejorar la vida de las personas; en este caso su salud y bienestar.

Las cerca de 1.000 páginas de este libro acreditan el carácter multidisciplinar y plural de una profesión presente en todas las fases del medicamento; desde su investigación y fabricación, hasta su distribución y dispensación, ya sea en el ámbito hospitalario o comunitario. Además, por supuesto, de dar cabida a la labor que desarrollan los farmacéuticos en otros ámbitos como la salud pública o los análisis clínicos, dónde son fundamentales tanto para el diagnóstico de la enfermedad como para valorar los resultados de los tratamientos.

Es incuestionable que la Farmacia ha tomado un nuevo impulso y, desde la Organización Farmacéutica Colegial, lejos de dar un paso atrás, queremos consolidar y ampliar esos avances. Un desafío en la

que la labor de instituciones como la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana es esencial para divulgar en la sociedad y ante las administraciones y responsables políticos las importantes funciones sanitarias y sociales que desempeña la profesión a través de las diversas modalidades de ejercicio.

De ahí, nuestro permanente apoyo a esta Academia desde sus inicios y, en concreto a iniciativas como estos Anales del año 2019, en que se recopilan los discursos de ingreso de los Académicos durante ese periodo. Todos ellos, manifestación de la vitalidad de una profesión que mira al futuro con optimismo.

Jesús Aguilar Santamaría

Presidente del Consejo General de Colegios Farmacéuticos

ÍNDICE DE CONTENIDOS

TÍTULO	AUTOR	Pag.
Presentación	- Gerardo Stübing Martínez	5
Prólogo	- Jesús Aguilar Santamaría	9
SESIÓN INAUGURAL DE LA ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA		
Discurso de Apertura de la Sesión inaugural de la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana	- Javier Hernández Haba	17
Discurso de Clausura de la Sesión inaugural de la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana	- José Luis Moreno Frígols	25
DISCURSOS DE INGRESO DE LOS ACADÉMICOS		
La importancia de los colegios profesionales: pasado, presente y futuro del Micof	- Jaime Giner Martínez	33
La literatura negra y su relación con los fármacos	- Fé Balletero Ferrer	57
Del reméis tradicionales a les ómiques actuales	- Sergio Marco Peiró	83
Influencia de los avances farmacológicos en Obstetricia y Ginecología en el último siglo	- Ricardo A. Frígols Carbonell	107
El arquetipo del phármakon en la literatura cervantina	- Francisco López Muñoz	131
Radiofármacos: diagnóstico y terapéutica en permanente evolución	- Facundo Pérez Giménez	171
Nanorobots, la terapéutica del futuro	- Oriol Valls Planells	199
Incorporación de los medicamentos biosimilares a la terapéutica hospitalaria	- Manuel Gerardo Alós Almiñana	247
Fake news en nutrición y bromatología	- José Miguel Soriano del Castillo	327
El microbioma humano: características y su influencia en el mantenimiento de la salud	- Hortensia Rico Vidal	353
Biofarmacia y farmacocinética, pioneras de las fronteras en el viaje de la píldora dorada al s.XXI	- María del Val Bermejo Sanz	397
Del azar a la razón en la búsqueda de nuevos fármacos	- Gerardo Manuel Antón Fos	467
Retos de la Parasitología en el siglo XXI	- M ^a Adela Valero Aleixandre	505
Cribado de deterioro cognitivo. Prevención en farmacia comunitaria	- M ^a Teresa Climent Catalá	545
Pasado, presente y futuro de la Formulación Magistral (Medicamento Individualizado)	- Fernando Barrachina Vicente	583
El farmacéutico valenciano en la elaboración de la fórmula magistral y el Micof	- M ^a José Llopis Clavijo	617
Liposomas en las terapias del s.XXI	- Octavio Díez Sales	679
Historia del uso medicinal de los hongos en la Comunidad Valenciana	- Ricardo Folgado Bisbal	731
La adherencia del paciente.. mas allá del siglo XXI. Papel del farmacéutico comunitario	- Rosa Prats Mas	769
Microbiota intestinal: El órgano olvidado.	- Santiago Vega García	835
Aerosol atmosférico: Bases teóricas. Algunos datos sobre la materia particulada en Cartagena	- Stella Moreno Grau	911

**SESIÓN INAUGURAL DE LA
ACADEMIA DE FARMACIA DE
LA COMUNITAT VALENCIANA**

Valencia, 16 enero 2019

DISCURSO DE APERTURA DE LA SESIÓN INAUGURAL

ILMO. SR. SECRETARIO GENERAL D. JAVIER HERNÁNDEZ HABA

Excmo. Sr. Director General de Farmacia y Productos Sanitarios

Rector Magfco. de la UPV

Excma. Vicerrectora de la UV

Excmas. Sras. Presidentas de la Real Academia de Medicina de la CV y de la Academia de Farmacia Santa M^a de España de la Región de Murcia.

Excmos. Sres. Presidentes de la Real Academia de Farmacia de Cataluña, de la Academia Iberoamericana de Farmacia y de la Academia de Farmacia del Reino de Aragón

Ilmas. Sras. e Ilmos. Sres. Académicos

Sra. Presidenta y Sres. Presidentes de los Colegios Oficiales de Farmacéuticos de Alicante, Castellón y Valencia

Sra. Decana de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Univ. CEU Cardenal Herrera

Sres Decanos de la Facultad de Farmacia de la UV y de la Facultad de Ciencias Experimentales y Veterinaria de la Univ. Católica de Valencia

Autoridades, Amigos y familiares, Compañeros Farmacéuticos

En el transcurso de su historia, la Academia Española de Farmacia ha ido sufriendo diversos cambios en su denominación, hasta el año 2003 donde adquirió su nombre actual de Real Academia Nacional de Farmacia, para dejar constancia de su ámbito de acción, a diferencia de otras Academias autonómicas, como las actualmente existentes en Cataluña (1956), Galicia (1996), Región de Murcia (2002), Reino de Aragón (2004), Castilla y León (2010) y la Academia Iberoamericana de Farmacia con sedes en Granada y Sevilla (1990).

La ausencia de esta corporación en nuestra CV hizo que, hace ahora 5 años, un grupo de 10 académicos farmacéuticos, nos constituyéramos ante notario como miembros fundadores de la Comisión Gestora Pro-Academia de Farmacia de la CV.

Desgraciadamente, en el transcurso de esos años, se produjo el fallecimiento de nuestro querido y admirado Víctor Jiménez Torres, Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia, quien tuvo que ser reglamentariamente sustituido por un nuevo farmacéutico fundador.

El pasado 28 de junio fue, finalmente, publicado en el Diario Oficial de la Generalitat Valenciana el Decreto por el que se aprueba la creación de la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana y su inscripción en el Registro de Academias.

Según recogen sus estatutos, la Academia de Farmacia es una corporación de derecho público, dotada de personalidad jurídica y capacidad de obrar, siendo su ámbito de actuación toda la Comunitat Valenciana.

Se sede queda establecida en el Muy Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Valencia.

Y sus fines son:

- a) Fomento de la investigación y estudio de las ciencias farmacéuticas.
- b) Asesoramiento a los organismos públicos oficiales e instituciones privadas que lo soliciten.
- c) Elaboración de estudios e informes sobre materias vinculadas con la profesión farmacéutica.
- d) Fomento de las relaciones con otras instituciones.
- e) Creación y conservación de fondos materiales y documentales.
- f) Divulgación científica y formación permanente de los profesionales de la Farmacia.
- g) Reconocimiento mediante premios, diplomas o distinciones de las actividades que redunden en beneficio de la Farmacia.

Se establecen 5 clases de Académicos:

- Académicos de Número. Hasta un máximo de 40.
- Académicos Correspondientes
- Académicos de Honor
- Académicos de Número Eméritos
- 10 Académicos Fundadores

Según establece la disposición transitoria 4ª de los Estatutos “*Los académicos fundadores serán convocados por la presidencia para celebrar la sesión constitutiva de la nueva Academia*”, acto que celebramos en el día de hoy.

Nombramiento de Académico Fundador a título póstumo y honorífico al Excmo. Sr. D. Víctor Jiménez Torres

En el artículo 10 de los Estatutos, relativo a los Académicos Fundadores, se dice textualmente:

“Se nombra al Dr. Víctor Jiménez Torres, Académico Fundador de la Academia a título póstumo y honorífico, como justo y merecido homenaje a su memoria.”. Recoge el diploma acreditativo su hijo D. Víctor Jiménez Arenas

Nombramiento de los Académicos Fundadores como Académicos de Número

En el mismo artículo 10 se indica:

“Serán académicos fundadores, exclusivamente, los miembros de la Comisión Gestora Pro-Academia actualmente integrados en alguna Academia de Farmacia o de Medicina y residentes en la Comunitat Valenciana”

En cumplimiento de lo establecido en el apartado 1 de la Disposición Transitoria, el pasado 24 de octubre, se remitió a la Conselleria d'Educació, Investigació, Cultura i Esport la relación de esos diez nombres, todos ellos del máximo prestigio científico, académico o profesional, para cubrir las 10 plazas de Académicos Fundadores.

En esa misma fecha, y según indica el apartado 2 de la Disposición Transitoria, también se remitió, a la Secretaría General de esa misma Conselleria la relación de Académicos Fundadores que ostentan la titulación de Doctor y manifiestan de modo fehaciente la aceptación de su nombramiento como Académico de Número, con cuyo trámite se entenderá que dicho Académico ha tomado posesión de su plaza. Únicamente renunció a ello nuestro compañero farmacéutico y académico fundador D. Joaquín Ronda Beltrán.

La relación, por tanto, de Académicos Fundadores que han aceptado su nombramiento como Académicos de Número y que van a recibir la medalla y el diploma correspondiente, ordenados según la fecha de lectura de su discurso de recepción en las Reales Academias de Farmacia o Medicina, son:

Académicos de Número de la Real Academia de Medicina y CA de la CV

Sillón nº 1 -	Dr. D. José Luis Moreno Frigols	1996
Sillón nº 2 -	Dr. D. Agustín Llopis González	1998
Sillón nº 3 -	Dr. D. Javier Hernández Haba	2007

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

Sillón nº 4 -	Dr. D. Rafael Sentandreu Ramón	2013
---------------	--------------------------------	------

Académicos Correspondientes de la Real Academia de Medicina y CA de la CV

Sillón nº 5 -	Dr. D. Fernando Rius Alarcó	2012
Sillón nº 6 -	Dr. D. Gerardo Stübing Martínez	2013
Sillón nº 7 -	Dr. D. Juan Bautista Peris Gisbert	2013
Sillón nº 8 -	Dr. D. Diego Miguel Cortes Martínez	

Nombramiento de Académico de Honor al Ilmo. Sr. D. Enrique Hernández Giménez

D. Enrique Hernández Giménez fue premio extraordinario de licenciatura en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada en 1957, y 8 años más tarde, en 1965, consiguió por oposición la Cátedra de Microbiología de la UPV.

Fue profesor en los primeros estudios de Farmacia que se establecieron en Valencia en 1970 por iniciativa de los herederos del ideario del Cardenal Herrera Oria aprovechando las instalaciones docentes del viejo seminario de la calle Trinitarios y posteriormente en el CEU de Moncada.

En verano de 1974 se publica el Decreto del Ministerio de Educación y Ciencia por el que se crea la Facultad de Farmacia de Valencia, y para la implantación de los estudios, el entonces rector D. Rafael Báguena Candela, nombra primer decano-comisario al Prof. Hernández, con el encargo de dotarla de profesorado. Gracias al acuerdo que alcanzó con los rectores de la UPV y UV, las clases de primer ciclo se pudieron impartir en las aulas y laboratorios de la antigua ETSIA, y en unos comedores universitarios reconvertidos en aula, en la parte posterior

del CM Luis Vives. Estuvo al frente del decanato de la Facultad hasta 1978, cuando cambió su sede al edificio del hoy Rectorado de la UV.

Además de Académico Fundador de esta corporación, el Prof. Hernández es, desde 1968, Académico de Número de la Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana, y también pertenece a la Real Academia Nacional de Farmacia y de la de Ciencias Veterinarias de Cataluña.

Por sus actividades docentes, científicas, académicas y farmacéuticas, la Comisión Gestora para la constitución de la Academia, según consta en el acta de su reunión de 29 de junio de 2018, tomó el siguiente acuerdo:

“Por su especial relevancia en la farmacia valenciana, se acuerda por unanimidad nombrar Académico de Honor al Ilmo. Sr. D. Enrique Hernández Giménez. Dicho nombramiento tendrá efecto en la sesión constituyente de la AFCV”. Recoge la medalla de Académico de Honor y el diploma acreditativo su esposa D^a M^a Delia Pérez Miranda, farmacéutica.

DISCURSO DE CLAUSURA DE LA SESIÓN INAUGURAL

EXCMO. SR. PRESIDENTE D. JOSÉ LUIS MORENO FRÍGOLS

Excelentísimas Autoridades:

Ilustrísimos Señores, queridos amigos, que habéis recibido hoy vuestra medalla como Académicos Fundadores:

Queridos Compañeros Farmacéuticos:

Señoras y Señores:

Hemos asistido hoy a un acto que nos llena de alegría como Farmacéuticos y Valencianos: la solemne inauguración de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana. Y ante esto cabe preguntarse: ¿Por qué una Academia de Farmacia en la Comunidad Valenciana? A este interrogante trataré de dar respuesta mediante las consideraciones que siguen.

El origen de la profesión farmacéutica en España, las funciones y primeras disposiciones para los entonces boticarios, otorgan a Valencia un lugar relevante en la Historia de la Farmacia. Alfonso IV, en 1329, dio un privilegio a los boticarios valencianos para que su Gremio pudiese examinar a los que desearan ejercer en Valencia o en su Reino, Tal Gremio fue el germen del Colegio de Boticarios de Valencia, que en el año 1441, quedó constituido como el primero del mundo, como nos ha relatado Jaime Giner, nuestro primer Académico Correspondiente en su discurso de ingreso.

En 1952 la Organización Mundial de la Salud (OMS) dictaminó que, para que un código medicinal pueda alcanzar el rango y la categoría de Farmacopea, en el sentido moderno de la palabra, debería cumplir dos requisitos: ser promulgada oficialmente por la autoridad pública competente y ser redactada con ese fin.

Por tanto, si se aceptan estos criterios, se puede dictaminar como primera Farmacopea Oficial del mundo impresa el Dispensatorio de Valerius Cordus editado en 1546, ya que se promulgó oficialmente en la ciudad de Nüremberg y había sido redactado con ese fin. Siendo en España, la primera Farmacopea oficial impresa la primera edición de *Officina Medicamentorum* publicada por el Colegio de Farmacéuticos de Valencia en 1601.

Con motivo de mi ingreso en la Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana, declaraba mi absoluta identificación con la frase *“Hágase según arte”* por considerar que:

Esta antigua forma de concluir las prescripciones magistrales resume todo cuanto de auténtico y primitivo puede encontrarse en la relación profesional Médico-Farmacéutico, que debe ser un vínculo de amistad e incluso de “complicidad” en lo tocante a la consecución del fin primordial de ambos: La curación o, como mínimo, el alivio de la enfermedad. Desde este punto de vista, la citada fórmula representa todo un homenaje de la Medicina a la Farmacia, al cual sólo podemos corresponder demostrando ser merecedores de la confianza depositada en nosotros.

El Presidente de la Academia, Dr García Conde, en sus palabras de cierre del acto, dijo que *“Arte, sí, pero sobre todo, “Hágase según Ciencia”*. Me permito recurrir a mi experiencia personal (y con total seguridad, todos los presentes pueden relatar experiencias parecidas) como ejemplo para poner de manifiesto que la Farmacia necesita a la Ciencia (es más, ambas se necesitan mutuamente, pues la historia nos muestra una gran cantidad de avances científicos debidos a fármacos). Y en mi caso concreto he visto cómo el *“Ars Pharmaceutica”* ha llegado a alumbrar una especialidad de gran contenido científico, la Radiofarmacia, que surge como consecuencia de la necesidad de aplicar el “arte” a la preparación y control de un tipo muy especial de medicamentos, los radiofármacos, de cuya existencia se hacía ya eco el diario Pueblo de Madrid, en cuyo número de 4-5-50 aparece un artículo con un titular en el que puede leerse: *“Farmacias atómicas: Se inicia la aplicación terapéutica en gran escala de las sustancias radiactivas”*.

Remontándome a mi primer curso de la carrera, recuerdo que el Prof. Catalá, cuyo libro todavía se usa en la enseñanza de la Física, nos habló de la antimateria. La lección resultó fascinante, pero de dudosa aplicabilidad en mi caso concreto. Eso creía yo, pues con mi mentalidad de alumno aspirante a boticario, si alguien me hubiera dicho entonces que yo iba a manejar antimateria con fines farmacéuticos, lo hubiera tenido por un iluminado. Y sin embargo, en la actualidad existe una técnica, vigente desde hace ya unos cuantos años, la Tomografía por Emisión de Positrones (PET), en la que se utilizan radiofármacos marcados con emisores de estas partículas, y por tanto supone una aplicación farmacéutica de la antimateria. La consecuencia que puede extraerse es que la formación universitaria no puede ni debe limitarse al aprendizaje de lo que parezca estrictamente necesario para el desarrollo de una actividad profesional.

En el comienzo de *“La verbena de la Paloma”*, D. Hilarión, un boticario vejete, pero que se las da de conquistador (un auténtico “viejo verde”) está charlando con un amigo suyo (D. Sebastián) y le dice: *“El aceite de ricino ya no es malo de tomar. Se administra en pildoritas y el efecto es siempre igual. ¡Hoy las ciencias adelantan que es una barbaridad!”*. La frivolidad de la cita es, o al menos pretendo que sea, sólo aparente. En efecto: A propósito de ella, me gustaría destacar el hecho de que lo grotesco del personaje no debe enmascarar algo tan importante

como su capacidad para la divulgación de los avances científicos ante los no iniciados. Los farmacéuticos de Oficina conocen bien esta labor de portavoces, pues entre sus funciones está la de explicar al paciente en forma asequible los efectos que puede esperar de los fármacos, así como, en la medida de lo posible, su mecanismo de acción.

La Ciencia Farmacéutica se imparte en las Universidades. y es sabido que la Facultad de Farmacia fue durante muchos años la gran ausente de la Universidad de Valencia. Por tanto, los estudiantes valencianos que deseábamos seguir esta carrera debíamos emigrar a otras ciudades, concretamente, Madrid, Barcelona, Granada y Santiago, que se nos habían adelantado. A comienzos de los años 70 del pasado siglo hubo un grupo de alumnos que urgían a las autoridades académicas para que los estudios de Farmacia pudieran cursarse en esta Universidad. Como anécdota, no me resisto a relatar que el más activo de ellos era Ricardo Sanchis González, un estupendo estudiante que no quería abandonar Valencia por no separarse de su novia. Luego se casó con otra.

Este que os habla, que entonces era muy joven, pero tenía ya una estimable experiencia docente adquirida en la Facultad de Farmacia de Granada, me uní a ellos, así como algunos profesores farmacéuticos: el entonces Decano de Ciencias Prof. Bosch Ariño, el Prof. Bedate de Farmacología, el Catedrático de Botánica Prof. Mansanet y nuestro compañero el Prof. Hernández Giménez, de la UPV. Los tres primeros están, con toda seguridad, en el lugar al que se accede después de pasar con nota la prueba ante el Gran Examinador. Al cuarto lo tenemos con nosotros, y ha sido nombrado Académico de Honor en esta misma sesión. Pensábamos: *“Si somos Profesores, Farmacéuticos y Valencianos, es una lástima que no exista la Facultad de Farmacia de Valencia”*. Y con gran decisión, por no decir atrevimiento, organizamos un grupo al que dábamos las clases, y luego se examinaban como alumnos libres en la Facultad de Farmacia de Madrid. Aquel grupo fue el embrión primero del Colegio Universitario C.E.U. San Pablo y después de la actual Facultad de Farmacia de Valencia. En la actualidad, nuestra Comunidad cuenta además con las Facultades de Farmacia de la Universidad San Pablo C.E.U (fundada a partir del mencionado Colegio Universitario) y de la Universidad Miguel Hernández.

La transformación histórica en aspectos sociales, económicos y culturales, incide en el desarrollo de la Ciencia, y la Farmacia no es una excepción. De aquel h.s.a. (hágase según arte) expresión vinculada a la formulación y preparación de medicamentos, tan simple de escritura como compleja de materializar, han transcurrido más de quinientos años. Hoy significa elaborar medicamentos de modo que los pacientes los reciban y utilicen de forma adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis precisas según sus requerimientos individuales, durante el periodo de tiempo adecuado, con la información para su correcto uso y al menor coste posible.

Si bien la preparación de medicamentos ha sido, y continúa siendo, la actividad que identifica la labor profesional del farmacéutico, actualmente hay que considerar otras posibilidades dada la formación recibida a través de los conocimientos, en constante desarrollo, adquiridos en las actuales Facultades de Farmacia.

Hace algo más de treinta años, se publica el Real Decreto por el que se regulan los Estudios de Especialización y la Obtención del Título de Farmacéutico Especialista. Quedan así establecidas las bases para materializar en un marco legal los conocimientos adquiridos durante la amplia formación académica.

Así, mediante el desarrollo del citado Real Decreto se determinan los criterios para acceder al Título de Farmacéutico Especialista en Análisis Clínicos, Bioquímica Clínica, Farmacia Hospitalaria y Microbiología y Parasitología.

Posteriormente se regula el acceso al Título de Farmacéutico especialista en Radiofarmacia, Farmacia Industrial y Galénica y Análisis y Control de Medicamentos y Drogas por parte de los Licenciados en Farmacia.

Con la creación, hace diez años, del título de Farmacéutico Especialista en Inmunología, como los anteriores de carácter oficial y con validez en todo el territorio español, queda reconocida la preparación y conocimientos del farmacéutico que justifican en la actualidad su protagonismo en otros variados aspectos científicos, además del que la historia, de modo justificado le ha otorgado, esto es, de la elaboración de medicamentos.

La Comunitat Valenciana cuenta en la actualidad con las bases necesarias para contribuir al desarrollo de la Farmacia española en su mayor extensión. Tres Facultades de Farmacia, más de 6.000 colegiados en los correspondientes Colegios oficiales de Farmacéuticos de Alicante, Castellón y Valencia, Colegios estos integrados en el Consejo Valenciano de Colegios de Farmacéuticos y cerca de 3.000 oficinas de farmacia distribuidas en las tres provincias permiten afirmar que la farmacia valenciana, por su historia y por su aportación presente, adquiere notable protagonismo en el desarrollo de la Farmacia española.

Es indiscutible que, con la creación de corporaciones de base científica, se fortalece la satisfacción del interés general puesto que se instauran organizaciones cuyo objetivo es el fomento de la investigación y del estudio, así como la difusión de los conocimientos obtenidos, en un ámbito del saber, como es la ciencia farmacéutica, que afecta de plano a las necesidades esenciales del ser humano y su calidad de vida.

Con este motivo, a la Real Academia Nacional de Farmacia (RANF), cuya existencia se remonta a 1737, se añadieron las Reales Academias de Cataluña y Galicia, y en tiempos más recientes, la Iberoamericana (con sede en Granada y Sevilla) y las de Castilla-León, Aragón y Murcia.

Si anteriormente he señalado las vicisitudes por las que pasó la creación de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia, ha sido con el propósito de destacar un cierto paralelismo con la Academia. También, como hemos visto, en este caso nos habíamos quedado rezagados con respecto a otras Comunidades Autónomas. Y como entonces, un grupo de farmacéuticos valencianos, entre los que nos encontrábamos algunos de los que contribuimos a la creación de la Facultad, quisimos llenar este vacío, pues pertenecíamos algunos a la Academia Nacional de Farmacia, también a la de Medicina de Valencia, y a otras Academias españolas. Pensábamos: "Si somos Académicos, Farmacéuticos y Valencianos, es una lástima que no exista la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana". Y, con la colaboración del Colegio, nos pusimos manos a la obra para su creación. Fue importante la ayuda que recibimos del Inspector de Farmacia D. José Clérigues, que nos facilitó una entrevista con el entonces Presidente del Consell Juridic Consultiu D. Vicente Garrido, el cual nos recomendó que nos

constituyéramos ante notario como Comisión Gestora, y se brindó a presentar nuestros Estatutos ante la Generalitat. Fue un paso decisivo, del que resultó el descubrimiento de la ausencia de legislación autonómica adecuada, por lo que hubo que promoverla, lo cual supuso un considerable retraso en las gestiones.

He señalado también la colaboración del Colegio, que, en la persona de su entonces Presidenta, Ilma. Sra. D^a María Teresa Guardiola, nos acogió en los primeros tiempos. Con el avance de las gestiones se convirtió en fundamental, ya que, en un momento dado, se nos requirió por parte de la Generalitat para que aportáramos los medios de que disponíamos: local, despachos, biblioteca, etc. Naturalmente, no teníamos nada de esto, y aquí intervino decisivamente el actual Presidente Ilmo. Sr. D. Jaime Giner, nuestro primer Académico Correspondiente, el cual nos brindó desde el principio todo su apoyo, poniendo a nuestra disposición los locales del Colegio, así como el asesoramiento necesario por parte de sus gabinetes jurídico, informático, etc. Puede decirse que, si hoy tenemos la Academia, y estamos celebrando este acto en este lugar, es gracias a él, y desde aquí deseo expresarle nuestro más profundo agradecimiento, extensivo a la Ilma. Sra. D^a Fe María Ballestero, Presidenta del Colegio de Alicante y al Ilmo. Sr. D. Sergio Marco, Presidente del de Castellón, que también han acogido con entusiasmo la idea de la Academia. Como muestra de la vocación autonómica con que nace esta, celebraremos próximamente sendos actos inaugurales en los respectivos Colegios.

La Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana (AFCV) tendrá como finalidad esencial el fomento de la investigación y el estudio de la ciencia farmacéutica, junto con las actividades que podrá realizar para alcanzarla, tales como la promoción de avances científicos, el asesoramiento a entidades públicas y privadas, o la formación permanente. La Academia precisará de miembros para poder alcanzar sus fines, de personas que, en todo caso, habrán de destacar en el ámbito científico o técnico por sus aportaciones a la Farmacia o ciencias afines. Este núcleo humano constituirá el auténtico motor de la actividad de la Academia.

Se aportan los Estatutos que habrán de regir la Academia y en los que se regula, entre otras cuestiones, la actividad que realizará para alcanzar su finalidad esencial, las distintas clases de académicos, y los

derechos y deberes derivados de tal condición, la gestión y el gobierno de la Academia, o el régimen jurídico de su patrimonio, así como el proceso inicial de constitución, en el que se ha contado con la participación de representantes de los tres Colegios oficiales de Farmacéuticos de la Comunitat Valenciana.

Datos:

1. La Comunidad Valenciana fue adelantada, e incluso pionera, en los aspectos de carácter administrativo-profesional, como la creación del primer Colegio y la primera Farmacopea.
2. La Comunidad se quedó rezagada en los aspectos docentes, pero lo superó hace ya tiempo.
3. La Comunidad también se había quedado rezagada en cuanto a la disposición de la Academia.
4. La Comunitat Valenciana cuenta en la actualidad con las bases necesarias para contribuir al desarrollo de la Farmacia española en cuanto al número de Facultades de Farmacia cuya producción científica es relevante, así como los resultados obtenidos por sus Licenciados en las pruebas de FIR , número de colegiados y de oficinas de Farmacia

Conclusión:

La Comunidad Valenciana merecía una Academia de Farmacia.

Y aquí tenemos ya la Academia. Si antes he indicado que nace con la finalidad de llenar un vacío, hay que resaltar que lo hace por voluntad de un grupo de farmacéuticos que deseamos prestar un servicio a nuestra Profesión y a nuestra Tierra, como consecuencia del gran amor que sentimos por ambas.

He dicho.



-2019-

**DISCURSOS DE
LOS ACADÉMICOS**



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

LA IMPORTANCIA DE LOS
COLEGIOS PROFESIONALES.
PASADO, PRESENTE Y
FUTURO DEL MICOF

Jaime Giner Martínez

Leído el 16 de enero de 2019

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL ACADÉMICO DE NÚMERO

ILMO. SR. D. FERNANDO RIUS ALARCÓ

Exmo. Sr. Presidente de la AFCV

Excmos. e Ilmos. Señoras y Señores Académicos,

Exmas. e Ilmas. Autoridades

Queridos compañeros y amigos todos

Señoras y Señores:

Establece el Artículo 7 de los estatutos de la AFCV, que “*serán académicos correspondientes Natos, los presidentes de los Colegios Oficiales de farmacéuticos de la Comunitat Valenciana, estando así mismo obligados a pronunciar su discurso de ingreso*”. Es costumbre en estas Instituciones que los académicos correspondientes sean presentados por uno de Número. Así, mis primeras palabras serán para expresar mi agradecimiento a los Académicos Numerarios de la Comi-

sión Gestora constituida para promover la Academia, por designarme para la presentación del nuevo Académico, al Ilmo. Sr. D. Jaime Giner Martínez.

Se convertirá de este modo en el primer Académico que nombrará la referida Comisión Gestora. Es para mi un honor proceder en tan señalado día a dicha presentación a la vez que me supone una especial satisfacción tras cuarenta y tres años colegiado en este Muy Ilustre Colegio.

Hoy ve la luz la AFCV, comienza la historia de esta Institución a la que deseamos una larga y fructífera vida que lo será si responde a los objetivos y fines que justifican su aparición. Ante un hecho histórico como el que hoy se inicia, siempre podremos preguntarnos por qué, cuando y donde tiene lugar, y por qué no en cualquier otro momento o en algún otro lugar. Para dar respuesta a estos interrogantes debo retroceder al mes de septiembre del año 2013, cuando coincidí, en una de las excelentes sesiones que lleva a cabo la RAMCV, con el profesor Moreno Frigols quién, como yo, recientemente se había jubilado de su labor universitaria. ¿Y qué harás ahora? fue mi pregunta que por la rapidez en responder pareció que estaba esperando: “pertenezco a varias Academias, me contestó, pero me falta la de mi profesión y en mi Comunidad”, haciendo así referencia a la ausencia y a la vez deseo de la existencia de la AFCV. Ciertamente no era lógico que una Comunidad con la notable tradición farmacéutica como la valenciana, careciese de dicha Academia.

No es que la memoria me permita precisar dicha fecha sino que me valgo del Acta de la primera reunión que tuvo lugar en el MICOV de Valencia para la constitución de la AFCV, que sería un mes después, concretamente el 17 de octubre del año 2013. Dicha acta recoge en su punto 5 el nombramiento de los farmacéuticos que integran la Comisión Gestora constituida para promover la Academia que actuarán como Fundadores. Se propone al respecto como criterio designar a los farmacéuticos residentes en la C.V., actualmente integrados en alguna Academia, bien de Farmacia o de Medicina, relación esta de farmacéuticos ya referida por el Sr. Secretario General.

Dicha Comisión Gestora estará integrada además por D. Jaime Carbonell Martínez, D^a. María Teresa Guardiola Chorro y D. Jesús Bellver

Roses, Presidentes de los Ilustres Colegios Oficiales de Farmacéuticos de Alicante, Valencia y Castellón respectivamente, conscientes desde el primer momento de que la futura Academia debería de representar a la C.V. También formaría parte de dicha Comisión Gestora D. Enrique Granda Vega, Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia, en calidad de experto asesor que aquellos días se encontraba en Valencia y nos ofrecería las primeras orientaciones para desarrollar nuestro proyecto.

Decía Ortega y Gasset que *“no hay nada más fecundo que la ignorancia consciente de sí misma”* y así asumimos nuestro absoluto desconocimiento en este sentido, pues nuestras vidas académicas habían transcurrido en las aulas y en los laboratorios, desde donde ni siquiera podíamos imaginar que algún día nos planteásemos este ilusionante objetivo.

Desde los tres Colegios Oficiales de Farmacéuticos de la CV, ya con las correspondientes nuevas Juntas de Gobierno; de la Conselleria de Educación, Cultura y Deporte, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, de la Dirección General de Universidad, Investigación y Ciencia recibimos, como desde otras entidades administrativas, una amable acogida, información y sugerencias que condujesen a dicha constitución. Pronto comprobamos que corriendo se alcanza antes la meta, pero paso a paso pueden alcanzarse objetivos más lejanos como el que nos habíamos propuesto.

Fueron decisivas las orientaciones iniciales, dada su experiencia en la administración, del Ilmo. Sr. D. José E. Clérigues y más tarde del Profesor Hble Sr. D. Vicente Garrido Mayol, Presidente del Consell Juridic Consultiu de la Comunitat Valenciana quién nos propone que en la C.V., y a falta de regulación expresa sobre creación de Academias, la forma de proceder podría contemplar la Constitución de la Comisión Gestora promotora de la creación de la Academia, por comparecencia ante Notario. Al mismo tiempo convendría protocolizar un proyecto de Estatutos que contuviera, entre otros, la referencia de la denominación de la Academia y domicilio. Finalmente, la presentación de una instancia suscrita por los promotores dirigida a la Conselleria de Educación, Cultura y Deportes, interesando la creación de la Academia, adjuntando el proyecto de Estatutos, que podrían tener como referencia los ya existentes de otras Academias afines y el curriculum vitae de sus promotores.

Y ahora que es momento de escribir recuerdos, es de justicia reconocer la dedicación del profesor Hernández Haba, al comienzo de la constitución, a la redacción del borrador de los estatutos que más tarde serían debatidos hasta darles forma definitiva por los Académicos Fundadores así como, ya finalizando esta constitución, las aportaciones del profesor Stübing Martínez en el diseño de los símbolos como medalla y escudo que caracterizarán a la Institución. La ilusión y predisposición de todos los Académicos Fundadores fue constante durante estos cinco años transcurridos.

Era comienzos del año 2014 cuando se llevan a cabo estas primeras ya orientadas actuaciones. No obstante, habría que esperar hasta el 28 de junio del pasado año 2018, esto es cuatro años, para que se publicase en el DOGV el Decreto por el que se crea la AFCV, aprobándose por otra parte sus estatutos los cuales figuran como anexos de este Decreto.

Durante estos años sería fundamental la implicación del MICOF de Valencia, en la persona de su Presidente, a donde acudíamos con frecuencia para llevar a cabo diferentes gestiones, asesorados por la letrada Dña. Beatriz Nebot Marzal cuya actuación perseverante y eficaz desde los Servicios Jurídicos del MICOF sería decisiva y a ella nuestro más sincero reconocimiento.

Tenemos el privilegio de ser testigos del amanecer de esta AFCV, amanecer que contrasta, razonablemente, con el atardecer de la vida académica de sus Académicos Fundadores. Nuestros mejores deseos a la misma.

El nuevo Académico, Jaime Giner Martínez nació en el municipio valenciano de Manuel el 7 de enero de 1956. Es Licenciado en Farmacia por la Facultad de Farmacia de la Universitat de Valencia, promoción 1974-1979. Al finalizar los correspondientes estudios continuó un tiempo vinculado a la Facultad de Farmacia, concretamente al Departamento de Farmacognosia y Farmacodinamia en donde realizó, bajo la dirección del Profesor Cortes Martínez, la Tesina de Licenciatura, titulada “ Estudio farmacognóstico de la corteza de Annona Cherimolia mill”, presentada el 23 de junio de 1980 obteniendo la calificación de sobresaliente . Fue profesor de clases prácticas en dicho Departamento desde 1979 hasta 1982.

Amplió su formación académica con el Título oficial de Especialista en Análisis Clínicos en el año 1990. Más tarde, ya en el año 1994-1995, centró su formación profesional en el campo de la Óptica Oftálmica y Acústica Audiometría en la Escuela de Óptica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona. Es asimismo Diplomado en Óptica y Optometría por la Universidad de Alicante, título este expedido en el año 1996.

Esta formación continuada la ha compatibilizado desde el año 1980 con el ejercicio en la oficina de Farmacia; primero en Senyera, después en Llanera de Ranos y en la actualidad en Aiello de Malferit. Desde el año 1982 desarrolló la actividad de análisis clínicos en la oficina de Farmacia de la Senyera, hasta el año 2006.

Es colegiado del MICOV desde el año 1979, y ha pertenecido a la Junta del mismo desde el año 2001, primero como vocal, en 2002 como vicepresidente. Desde el año 2014 hasta la actualidad ostenta el cargo de Presidente de este Muy Ilustre Colegio y desde junio de 2017 es Presidente del Consell Valencià de Col·legis de Farmacèutics.

Esta AFCV se congratula y se enriquece hoy con la entrada de un nuevo e ilustre Académico, decía al comienzo de mi intervención que es una satisfacción tanto a nivel institucional como personal tener la oportunidad de darle la bienvenida a esta Institución.

Muchas gracias

**DISCURSO DE RECEPCIÓN COMO
ACADÉMICO CORRESPONDIENTE**

**LA IMPORTANCIA DE LOS
COLEGIOS PROFESIONALES.
PASADO, PRESENTE Y
FUTURO DEL MICOF**

Jaime Giner Martínez

Ilustrísimo Señor Director General de Farmacia,

Excelentísimo Señor Rector Magnífico de la Universitat Politècnica de València,

Excelentísima Señora Vicerrectora de la Universitat de València,

Señor Presidente de la Academia,

Señoras y señores académicos, queridos compañeros y amigos...

Quisiera que mis primeras palabras sean de agradecimiento hacia los académicos por su generosa acogida y espero corresponder con mi trabajo a favor de esta corporación.

Hoy es un gran día. Un día de orgullo para todos los profesionales farmacéuticos valencianos porque tras muchos AÑOS de trabajo ve la luz nuestra Academia, LA ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNIDAD VALENCIANA. Una corporación que nace de la convicción de ser

un referente científico, de divulgación, investigación y consulta para los profesionales farmacéuticos de nuestra comunidad.

La creación de esta Academia pone de manifiesto la importancia que ha tenido nuestra Comunidad en el desarrollo y evolución de la farmacia española tal y como la conocemos en la actualidad, así como en la atención sanitaria.

Dicho lo cual, a continuación, me gustaría hablarles, desde mi humilde experiencia profesional, de la evolución que ha experimentado y experimenta la profesión farmacéutica, desde mi punto de vista, y por tanto del relevante papel que ha ejercido al respecto el Muy Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Valencia, claro ejemplo de la importancia de la existencia de los Colegios Oficiales de Farmacéuticos en nuestra profesión.

Dando un salto en el tiempo, nos situamos en el 20 de marzo de 1441, que independientemente de ser la fecha de creación del “Col.legi de Apotecaris de Valencia”, tiene una importancia trascendental para los Colegios en general, en cuanto a su pasado, presente y futuro, ya que por primera vez se da potestad para que una organización profesional tenga la autoridad delegada de organizar su profesión, determinando quién es farmacéutico, cómo se consigue ese título, cómo y dónde se establece y cuáles son sus obligaciones... es decir, nuestras normas tanto de acceso a la profesión como del régimen de funcionamiento.

Es el “Llibre dels Furs, Privilegis i Capitols”, el que determina que nuestro Colegio quede regido por unos estatutos de 24 capítulos. De los cuales destacan dos fundamentales que desarrollan la colegiación obligatoria y la potestad de establecer nuevas normas para el Colegio, sin la intervención de la Administración, convirtiéndose de este modo en el primer Colegio del mundo realmente autónomo.

Es el 22 de diciembre de 1443 cuando los boticarios valencianos celebraron su primer Capítulo de elección de rectores en la que entonces era su sede. Sede que estuvo ubicada en la capilla del Monasterio de Santa María Magdalena, por el respeto y admiración que le profesaban a esta santa y que fue proclamada su patrona.

Es también en esta época cuando el Colegio, a través de sus MAYORALES, impulsa numerosas iniciativas como una tarifa de medicamentos; las funciones de inspección; o la creación de los examinadores de farmacéuticos. Y es a partir de aquí cuando se estipula que para la práctica de la profesión eran necesarios seis años de estudios y prácticas en una Oficina de Farmacia, si bien más tarde se extendió el periodo de aprendizaje a ocho años.

Tal y como queda reflejado en el “Llibre dels Furs, Privilegis i Capítols” del *Colegi dels Apothecaris de la ciutat i Regne de Valencia*, en el siglo XV queda documentada por primera vez la preparación de la *Triaca*. El uso de las víboras vilafranquinas consiguió que las triacas valencianas alcanzaran gran notoriedad. Su comercio se mantuvo hasta bien entrado el siglo XVIII, época en la que entró en crisis debido, principalmente, a la competencia del Colegio de Zaragoza y de Boticarios de Madrid.

Ya en el siglo XVI, Felipe II amplía el Colegio a todo el Reino de Valencia, si bien no será hasta principios del siglo XVII (1601) cuando nace aquí en Valencia, y de la mano de nuestro Colegio, la Primera Farmacopea Oficial Española “*Officina Medicamentorum*”. El gran valor de esta Farmacopea radica en su obligado cumplimiento, volviendo a ser referente en el mundo. Y es en 1698 cuando se publica la *Officina Medicamentorum II*.

El 3 de octubre de 1906 el Rey Alfonso XIII, en reconocimiento a su antigüedad y por su labor social, le concede al Colegio de Valencia el título de Muy Ilustre, dándole el derecho a los farmacéuticos valencianos de utilizar una medalla con el escudo de España en su cara y el de la provincia en su anverso. Este título es el único entre todos los colegios de farmacéuticos de España. Desde entonces se le concede el nombre de **Muy Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Valencia**, y en la actualidad MICOF, como marca registrada.

En este recorrido por la historia llegamos a 1931, año en el que se crea el que será el laboratorio colegial de análisis más antiguo de España. Bajo la dirección del farmacéutico Salvador Clariana, el centro se dedica a ofrecer formación a los farmacéuticos valencianos. Es aquí de donde salen prácticamente todos los Farmacéuticos Analistas de Valencia y otras provincias hasta el Real Decreto 2708/1982, de 15 de

octubre, por el que se regulan los estudios de especialización y la obtención del título de Farmacéutico especialista.

Más tarde, en 1963 se crea la 'Unión de Técnicas Españolas Farmacéuticas' (U.T.E.F.), referente nacional de la formación continuada farmacéutica, destacada por sus cursos, revistas, fichas, publicaciones, etc.

Desde 1979, cuando me licencié comenzaron mis primeros trabajos de investigación en el departamento de Farmacognosia, de la mano de Diego Cortes miembro de esta Academia, donde realicé la Tesina, y luego en 1980, al abrir una Oficina de Farmacia en el municipio de Senyera, fue cuando el ejercicio de la profesión me fascinó, sobre todo por ese particular sentimiento del oficio que se obtiene con el ejercicio desde la farmacia rural, sensación que me acompañará siempre.

No obstante, en aquellos momentos mi relación con el Colegio era nula, más allá de la obligación que tenía de colegiarme para poder abrir una farmacia.

Dos años más tarde, en 1982, tuvo lugar un hecho terrible, que me hizo percibir el valor social del Colegio y del profesional farmacéutico respecto a la sociedad: 'LA PANTANÀ DE TOUS'.

Los farmacéuticos respondieron en el acto a esta catástrofe; primero mediante la creación de depósitos de medicamentos en todas las poblaciones vecinas a través de los medicamentos que entregaban voluntariamente los vecinos y los almacenes de distribución, que entonces había muchos. Las medicinas eran llevadas a los centros sanitarios para tratar a los ciudadanos que conseguían salir de las zonas afectadas. Durante este suceso los farmacéuticos dedicaron todo su tiempo y esfuerzo para contribuir a la labor sanitaria necesaria en esos momentos de incertidumbre para la ciudadanía.

El apoyo prestado ante la catástrofe mostró la cara más sanitaria y solidaria del MICOF que lideró y coordinó las diversas actuaciones que se realizaron "*in situ*" desde una gran Oficina de Farmacia de campaña, ya que todas las instalaciones sanitarias, habían quedado inutilizadas. La labor realizada se vio reconocida el 24 de junio de 1983 cuando el Rey D. Juan Carlos I concedió a nuestro colegio la Gran Cruz de la Orden Civil de Sanidad.

Volviendo a mi relación con la institución colegial, he de precisar que mis primeros conocimientos de la misma fueron a través de la formación ofertada: los cursos sobre enfermedades prevalentes y sobre todo de análisis clínicos, donde adquirí unos conocimientos excelentes para el ejercicio y que luego me sirvieron para abrir un laboratorio y conseguir la especialización como analista clínico.

Los continuos contactos con el Colegio impulsaron mi incorporación a una comisión para estudiar el convenio de prestaciones de la Comunidad Valenciana. Esta comisión fue llamada “Comisión de Convenio”, y conocida posteriormente como “La gran Comisión”, no solo por el número de componentes, sino por tratarse en ella todos los temas importantes para la profesión. Es en esa época en la que tomé contacto con el entonces Presidente Salvador Ibañez, del cual aprendí dos valores fundamentales: Honradez y Dedicación.

Fue en ese tiempo en el que se vio la necesidad de romper con lo establecido y cambiar el convenio, por lo que se pidió su denuncia, al fin tras múltiples conversaciones se produjo la denuncia por parte de Consellería creándose una comisión entre la Conselleria y los tres colegios, para la negociación del Convenio de prestaciones farmacéuticas en la Comunidad Valenciana con competencias en sanidad ya transferidas a la Comunidad, pero la firma de un acuerdo entre el Consejo General con el Ministerio de Sanidad de Ángeles Amador marcó un punto de inflexión en la colaboración con la Administración, ya que se obligaba a las oficinas de farmacia a realizar un descuento “voluntario” del 2%. La negativa del Colegio al descuento propició su no aplicación en toda la comunidad. Este hecho produjo la ruptura de negociaciones y como consecuencia la ausencia de un convenio hasta 2004. Consiguiéndose así un hito importante: la pérdida al temor de no contar con un convenio.

Otro suceso relevante, en este repaso cronológico, tuvo lugar en 1994, con la consecución de un acuerdo con la Universidad para la realización de un diploma propio de capacitación para el ejercicio de Ortopedia de los licenciados/graduados en Farmacia, a través del cual se ofrece una nueva salida para el ejercicio profesional. Cabe destacar que en la actualidad dicha formación sigue vigente.

Cuatro años más tarde, en 1998, Con la Conselleria de Sanitat, a cargo del Conseller Joaquín Farnós, se inició la utilización de “teóricos genéricos” en la dispensación farmacéutica. En este sentido, para colaborar con la contención del gasto y ante la no existencia de genéricos, los Colegios llegaron a un acuerdo que permitía la libre sustitución en un grupo determinado de principios activos, siempre y cuando fuera por otro de precio más bajo. Esto produjo una importante reducción del gasto que mostró la eficiencia de la medida. Sin embargo, fue denunciado por todos; Consejo General, Ministerio, Laboratorios y otros agentes implicados produciendo su suspensión, también por la inmediata legalización de los medicamentos genéricos.

Cabe destacar que esta iniciativa fue pionera en todo el ámbito sanitario español y supuso una gran revolución en relación con la optimización del gasto farmacéutico y la capacidad de sustitución por el profesional farmacéutico.

Otro tema crucial en estos años fue, sin duda, la ley de ordenación farmacéutica autonómica. Con relación a la misma fueron, una vez más, los colegios quienes lideraron la negociación convocando a sus colegiados libremente a diferentes sesiones, para recibir opiniones, tanto de los propietarios de oficina de farmacia como del resto. Esta negociación dio pie, el 22 de junio de 1998, al anuncio de la Ley de Ordenación farmacéutica de la Comunidad Valenciana.

Ante la pérdida de valor de los medicamentos como bien esencial y la amenaza de la salida de los medicamentos sin prescripción del control de los farmacéuticos, el Colegio asumió la tarea de solicitar una Ley de Iniciativa Popular a nivel nacional que suponía la recogida de más de 500.000 firmas, en las condiciones que marca la legislación y en documentos sellados por las cortes, comprometiéndose 4.000 fedatarios debidamente registrados. En total se recogieron casi un millón y medio de firmas reconocidas en las cortes. No obstante, siempre me preguntaré cuantos millones de firmas se hubieran recogido si no hubiese existido la oposición y el boicot del Consejo General y de muchos colegios. Y aunque el tema no fue debatido en las mismas, el reconocimiento en las Cortes supuso un freno a la salida de los medicamentos sin prescripción.

Después de 8 años sin convenio, la Conselleria solicitó la negociación de un Convenio en donde además se sentaran las bases para el desarrollo de la receta electrónica. Por ello los tres colegios comenzaron a trabajar, firmando un convenio novedoso del que podemos afirmar que era el mejor en ese momento a nivel nacional. Al mismo tiempo se diseñó un sistema de receta electrónica que persiste en la actualidad y es el más extendido y aceptado.

Durante muchos años hemos tenido como espada de Damocles sobre nuestras cabezas la amenaza de la liberalización, pero el verano de 2006 llegó el dictamen motivado por medio de la comisión europea de mercado interior, exigiendo al estado español liberalizar el sector y eliminar la exigencia de la propiedad y titularidad de un farmacéutico.

Esto supuso una verdadera crisis que atentaba en la línea de flotación de nuestro modelo, y que también podía causar efectos no deseados en nuestro sistema sanitario. Pero una vez más la unión de los colegios, con el propio estado español y en particular con los movimientos y defensa llevada por el Colegio de Farmacéuticos de Valencia resultaron decisivos para salir airosos de este lance, aunque somos conscientes de que siempre estará presente la amenaza. Por ello, el Colegio mantiene una relación directa y estrecha con Bruselas para estar al corriente de las tendencias y directrices que emanan de tan alto estamento y que pueden influir en el ejercicio de nuestra profesión.

En el convenio de prestaciones del año 2004 se afrontó la atención farmacéutica sociosanitaria, con la inclusión, venciendo la resistencia de la Administración, de un anexo para la creación de una comisión que regulara este sector. Tras la creación de la comisión y después de distintos desacuerdos y sin el consenso de los sectores implicados, se promulgó el Decreto 94/2010, que ponía negro sobre blanco cómo se debía establecer y prestar este servicio. Asimismo, se desarrolla y reconoce y legaliza la atención farmacéutica domiciliaria, firmándose entre los tres colegios y la Conselleria un acuerdo para pilotar este esencial servicio en 2011. El acuerdo fue presentado en Bruselas en el Comité de las Regiones por los tres colegios junto con la Conselleria, representada por el Conseller Manuel Cervera. Esto supuso que comenzaran a inscribirse las oficinas de farmacia en un registro habilitado por Conselleria para vincular las oficinas de farmacia a los diversos centros sociosanitarios y pacientes domiciliarios. Pero la llegada de la crisis y los años de impagos dieron al traste con su desarrollo.

Esta crisis hizo que los colegios se unieron nuevamente, para intentar paliar las consecuencias, pudiendo solo poner parches ante una situación de impotencia.

Desde 2011, la farmacia española y la valenciana, en especial, sufrieron la voracidad de la crisis económica, que supuso hasta 5 meses acumulados de retraso en el pago de la factura farmacéutica a las Oficinas de Farmacia. No obstante, y a pesar de los impagos, no se escatimó en esfuerzos para que los ciudadanos, y sobre todo los enfermos, no sufrieran sus consecuencias, volviendo a demostrar la labor social de la profesión y de los Colegios, aunque no se supo o pudo evitar que muchos de nuestros compañeros se quedaran en el camino.

Nuevamente, los colegios tomaron la iniciativa y comenzaron la reclamación de intereses de demora. Reclamaciones que suponían una presión importante para solucionar este último escollo, ya que, con el pago de proveedores, quedó un mes de pendiente.

En marzo de 2013 llegó el Decreto 2/2013, un decreto que intentaba amordazar a los colegios y a las oficinas de farmacia, al más estilo dictatorial, si me permiten la expresión, por su inconstitucionalidad. Dada la gravedad de la situación se formó una comisión bilateral formada por Gobierno Nacional y Autonómico y que supuso la modificación del decreto. Sin embargo, quedaron artículos cuyo desarrollo atentaba contra los derechos de los farmacéuticos y por tanto hacían este decreto de inviable aplicación, tal y como quedó demostrado al denunciar la Conselleria el convenio del 2004 e intentar negociar otro.

Las negociaciones del Convenio de 2016 se centraron en una faceta más profesional, en la que se reivindicaba un cambio en la regulación de servicios de urgencia, una participación más activa dentro del sistema sanitario, y en el desarrollo de los Servicios Profesionales Farmacéuticos. No obstante, nos encontramos con el escollo del DL 2/2013 que impedía cerrar el convenio, ya que había que renunciar a ciertos derechos que teníamos como ciudadanos y como profesionales. Finalmente se consiguió modificar este DL en la ley de medidas fiscales de 2016, pudiendo realizarse su firma en julio de ese mismo año.

Una reivindicación que quedó pendiente con la firma de este convenio se hizo realidad después de arduas negociaciones con la publicación el 31 de octubre de 2018 del decreto de Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales Concertados, donde se reconoce a la “Farmacia Comunitaria” y su capacidad de realización de estos servicios. Aunque aún estamos pendientes de la modificación de los servicios de urgencias.

En este repaso de la legislación y de cómo esta ha afectado a nuestro Colegio y a la farmacia valenciana quisiera destacar el anuncio en marzo de 2017 de Resi-EQIFar y la modificación de la Ley de Ordenación, que eliminaba la prestación farmacéutica desde las Oficinas de Farmacia en el ámbito sociosanitario. A través de este proyecto se dejaba al Farmacéutico Comunitario como profesional residual para la prestación de un servicio que desde los colegios profesionales habían denunciado y reivindicado su regulación con el Decreto 94/2010. Al mismo tiempo, se pretendía crear una plataforma logística gestionada por una empresa multinacional para la distribución de los medicamentos a estos centros que además era inviable.

Como en otras ocasiones, los colegios se sumaron a la lucha en defensa de los intereses profesionales. Sin embargo, y aunque no se pudo evitar la publicación de la modificación de la Ley de Ordenación, el MICOF no abandonó nunca su compromiso y convicción y después de una dura lucha legal, al fin el 27 de diciembre pasado con la publicación de la LEY 27/2018, de medidas fiscales de la Generalitat, se ha corregido la Ley de Ordenación Farmacéutica volviendo a dar al farmacéutico comunitario las competencias que se merece.

Estos hechos, y otros muchos que se han sucedido a lo largo de esos años demuestran la necesidad de los Colegios Oficiales de Profesionales y su colegiación obligatoria, para que la actuación de sus profesionales se pueda desarrollar de forma correcta en beneficio del ciudadano y la sociedad.

La evolución histórica de los Colegios Profesionales ha consolidado como fin propio y fundamental, la defensa del interés social y su vocación protectora de la sociedad en su conjunto, especialmente de los usuarios de los servicios profesionales, que a través de las corporaciones colegiales encuentran garantías de una práctica profesional ética y que cumple los fines que la sociedad le asigna.

Por ello, si analizamos la legislación y los estatutos, así como el código deontológico, recién aprobado por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España, deja patente que a diferencia de Sociedades, Federaciones, Sindicatos, etc., los Colegios tienen la importante función de no solo proteger la Profesión en todos sus ámbitos, sino de proteger a la sociedad de la mala praxis, vigilando que se cumplan sus funciones, además de anteponer el servicio sanitario a nuestros propios intereses, como se ha visto en este resumen de la historia del MICOF.

Así, hemos pasado de un concepto medieval de los Colegios Profesionales, los llamados entonces gremios, gildas o congregaciones, que eran puramente asociativos de base privada, cuya única razón era la defensa de los intereses de sus profesionales asociados frente al poder público, a un concepto de Colegio Profesional que encuentra su razón de ser en la función social que cumple, cuyos intereses no son ya potencialmente antagónicos a los del poder público sino que se integran en los de éste, lo que se materializa de hecho por la vía de delegación de competencias públicas desde la Administración al Colegio Profesional.

A esa misión se supeditan los fines básicos de las entidades colegiales, así como la ordenación del ejercicio de la profesión, la representación exclusiva de la misma y la defensa de los intereses profesionales de los colegiados.

En concreto, la ordenación del ejercicio de la profesión garantiza y protege los derechos de los ciudadanos frente al ejercicio profesional por el titulado colegiado, para lo cual se asumen distintas funciones como velar por la ética y la dignidad profesional, cumplir y hacer cumplir a los colegiados las leyes generales y especiales, los estatutos profesionales y los reglamentos, adoptar medidas contra el intrusismo profesional y la competencia desleal, y ejercer, en definitiva, cuantas funciones le sean encomendadas por la Administración.

Esa es la realidad de los Colegios Profesionales hoy, su vocación última, porque solo esta función pública justifica la adscripción o colegiación obligatoria a los mismos de quienes ejercen una determinada profesión, y sobre los que el Colegio Profesional tiene así una capacidad de supervisión, por vía deontológica y sancionadora, lo que redundará en la calidad y eficiencia de los servicios prestados a los ciudadanos.

Como figura en el preámbulo del código deontológico recién aprobado por el Consejo General, la legislación atribuye a los colegios profesionales, entre otras, la función de ordenar en el ámbito de su competencia la actividad profesional de los colegiados, velando por la dignidad y ética profesional y por el respeto debido a los derechos de las personas. Para garantizar la calidad en la atención y el mantenimiento de los principios éticos profesionales que la sociedad demanda a la profesión farmacéutica, recogiendo el compromiso de esta profesión con la mejora de la salud y la calidad de vida de las personas, animales y medioambiente y su vocación de servicio a la sociedad, adaptando las normas deontológicas de la profesión farmacéutica a la nueva realidad legal y social.

La redacción del código deontológico de la profesión tiene presente en todo su articulado la defensa del paciente y la sociedad, anteponiendo este principio a cualquier interés personal.

El futuro por tanto de los Colegios Profesionales no solo debe ser su existencia, sino, bajo la vigilancia de la Administración, potenciar sus competencias para que la actuación de los profesionales no se banalice y se convierta en una actividad sin ética y responsabilidad. Las nuevas tecnologías, técnicas profesionales, servicios, etc..., hacen más imprescindibles en la actualidad a los colegios, para proteger al ciudadano y a la profesión, y hacia ese terreno deben evolucionar los Colegios, potenciando al Farmacéutico como un profesional de excelencia, ya que solo así va a mejorar el servicio a la sociedad, y además vigilar que se cumplan los fines de nuestra profesión.

Desde el Colegio tenemos claro que la presencia del farmacéutico en todo su ámbito profesional y por nuestra proximidad son las piezas perfectas para orientar la brújula hacia la farmacia del futuro. El éxito de este futuro será directamente proporcional a lo que aportemos en la mejora de la salud de las personas, mediante herramientas que ya se han puesto en marcha y que vamos a continuar desarrollando.

A través de los diversos proyectos e iniciativas, los Colegios ponen de manifiesto su interés y compromiso con la salud de los ciudadanos. En este sentido, tenemos una firme responsabilidad con la calidad de los servicios que se ofrecen desde las farmacias. Muchas de las iniciativas se contemplan desde una perspectiva interdisciplinaria y en

colaboración con el resto de los agentes de salud que componen el sistema nacional.

Nuestros objetivos son por tanto defender los intereses generales de nuestros miembros, así como velar por la excelencia en la actuación de los profesionales.

Estamos comprometidos con el impulso permanente de la profesión, reclamando su reconocimiento social y económico, a la vez que representamos al colectivo farmacéutico ante las autoridades, instituciones y la sociedad en general.

Tenemos retos por delante. Pero todos ellos con un denominador común: ampliar los conocimientos de los profesionales y contribuir de forma decisiva a la mejora de la salud y el bienestar de la población.

Asimismo, me gustaría terminar mi intervención destacando que con la creación y puesta en marcha de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana se abre una nueva vía de colaboración por la que el Muy Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Valencia trabajará con el objetivo de convertir a esta institución en un referente de divulgación científica en defensa de la profesión. Necesitábamos a la Academia, ya que su colaboración es básica para poder cumplir las funciones tan importantes que he expuesto y conseguir nuestros objetivos.

Muchas gracias a todos por vuestra atención.



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

LA LITERATURA NEGRA Y SU RELACIÓN CON LOS FÁRMACOS

Fé Ballester Ferrer

Leído el 15 de febrero de 2019

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL ACADÉMICO DE NÚMERO

ILMO. SR. D. JAVIER HERNÁNDEZ HABA

El Artículo 7 de los Estatutos indica que los presidentes de los colegios oficiales de farmacéuticos de la Comunidad Valencia serán académicos natos de esta corporación. Esta recién nacida Institución se siente enormemente orgullosa de recibir a la Presidenta del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Alicante, la Ilma. Sra. D^a Fé Ballester Ferrer, como Académica Correspondiente de la AFCV, quien pronunciará su preceptivo discurso de recepción sobre “La literatura negra y su relación con los fármacos”.

La incorporación de una nueva académica a esta docta institución es, sin duda, un acto de particular relevancia y, en consecuencia, debo agradecer la deferencia de la junta directiva de la Academia al designarme para presentar y glosar los notables méritos de la nueva Académica Correspondiente, la Ilma. Sra. D^a Fé Ballester Ferrer, a la vez que constituye una satisfacción personal por cuanto, aunque solo durante muy pocos años, ejercí como farmacéutico comunitario en esta provincia durante su presidencia.

La carrera de Fé Ballester es un ejemplo de la unión del talento, la vocación y el esfuerzo. Nacida en San Sebastián, en el seno de una familia numerosa, tenía como principal afición la lectura, y una especial

preferencia por leer los prospectos de los medicamentos que caían en sus manos. Es por ello que, aun careciendo de antecedentes familiares (padre juez y madre docente), se fue a Salamanca a licenciarse en Farmacia, con la enorme fortuna de conocer allí a un farmacéutico que años más tarde se convertiría en su marido.

Lleva más de la mitad de su vida por estas tierras tan hermosas, por lo que, como ella misma dice, se considera alicantina por los cuatro costados.

Fé Balletero es diplomada en óptica-optometría por la Universidad Complutense de Madrid y Diplomada en Sanidad por la Escuela Valenciana de Estudios para la Salud (EVES)

Perteneció al cuerpo de Farmacéuticos Titulares hasta el año 1995, ha sido farmacéutica titular rural en la localidad de Bussot y desde 1994 lo es en la localidad de Mutxamel.

Ha participado y presentado ponencias en numerosos congresos organizados por el Consejo General de Colegios de Farmacéuticos, por la Sociedad española de farmacia familiar y comunitaria, SEFAC y en Congresos de Atención primaria de la CV.

En los últimos años su labor farmacéutica se ha dirigido principalmente al ámbito institucional. Así, ha sido Secretaria de la Junta del COFA hasta el año 2010, y desde 2014 es la actual Presidenta del COFA.

También ha sido Presidenta y, en la actualidad, Vicepresidenta del Consejo Autonómico de Colegios Farmacéuticos de la CV.

Es Vicesecretaria de Unión Profesional Alicantina y Vicetesorera del Comité Directivo del Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España.

Estoy convencido que la calidad farmacéutica y humana de la nueva Académica, la Ilma. Sra. Fé Balletero, resultará enormemente enriquecedora.

Démosle, por tanto, la bienvenida a esta Academia de Farmacia de la CV.

DISCURSO DE RECEPCIÓN COMO ACADÉMICO CORRESPONDIENTE

LA LITERATURA NEGRA Y SU RELACIÓN CON LOS FÁRMACOS

Fé Ballester Ferrer

En primer lugar, quiero agradecer a la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana el honor que me otorgan al concederme el ingreso como académica en tal insigne institución.

Tengo que agradecer la presencia del Vicepresidente del Consejo General D. Luis Amaro, al Presidente del Colegio de Farmacéuticos de Valencia y del Consejo Autonómico Valenciano, D. Jaime Giner, al presidente del Colegio de Castellón, D. Sergio Marco, a la Presidenta del Colegio de Farmacéuticos de Murcia, D^a Isabel Tovar, así como a otros representantes colegiales.

Quisiera dar las gracias a todos los compañeros académicos que se han desplazado hasta Alicante para asistir a este acto, a D. Jaime Carbonell, ex presidente del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Alicante.

Gracias por acompañarme en este especial momento.

Gracias también a mis compañeros de Junta del COFA, mi gran equipo, y a todos vosotros, colegiados, compañeros y amigos en un día especialmente emotivo para mí.

Es indiscutible el papel del farmacéutico como agente de Salud por su preparación científica en múltiples campos, pero sobre todo en Farmacología. La palabra Farmacología, cuya definición más simple sería “la ciencia que estudia la composición, propiedades y la acción terapéutica de los medicamentos proviene del griego *PHARMAKON* (fármaco) y *LOGOS* (ciencia).

Fármaco, sustancia que sirve para prevenir, curar o aliviar una enfermedad, sus síntomas y sus secuelas, a su vez, puede significar remedio, antídoto, cura e incluso veneno. Gracias a la Farmacología es posible conocer en profundidad los fármacos y saber cómo desarrollan sus interacciones en el organismo. De esta manera se pueden determinar sus efectos sobre los seres vivos, que pueden ser positivos o resultar tóxicos.

El farmacéutico, aparte de científico, debe estar puesto en todo tipo de disciplinas. Debe ser un polímata y abarcar conocimientos sobre otros campos diversos, arte, literatura, música, cultura...

Y después de este preámbulo comienzo a enlazar el arte de la literatura (en este caso la literatura negra y no por ello género menor) y su relación con los fármacos (en este caso en su acepción como veneno).

Los clásicos de la novela negra se equivocaron poco en cuestión de venenos y fueron en general, muy escrupulosos en el relato de los efectos que causaban en sus víctimas.

En el libro del catedrático de Farmacología de la Universidad de Valladolid D. Alfonso Velasco Martín, titulado “Los venenos en la literatura policíaca”, del Servicio de Publicaciones de la Universidad de

Valladolid, se demuestra que los autores contemplaron hasta los detalles más nimios para no cometer ningún error a la hora de describir un envenenamiento o sus síntomas.

En su libro estudia diferentes autores de novela negra, *Sir Arthur Conan Doyle, Edgar Wallace, Raymond Chandler, Dashiell Hammet, John Dickson Carr, Georges Simenon* y autoras como *Dorothy Sayers* (con un ensayo publicado por el Dr. Velasco titulado “El veneno en la novelística de *Dorothy Sayers*”), *Anne Hocking* (con otro ensayo del mismo título: “El veneno en la novelística de *Anne Hocking*”) y *Agatha Christie*, de la cual, curiosamente, no he encontrado ningún ensayo similar del autor. Esta es una pequeña muestra de autores reconocidos dentro de este género.

El veneno en la novela negra ha originado una gran cantidad de argumentos y sobre todo un derroche de fantasía e imaginación en el *modus operandi* del asesino: ¿cómo administrarlo?

Un ejemplo de imaginación en un autor que no entra en el género negro, es Umberto Eco con su novela “El nombre De la Rosa”, escrita en 1980, novela de características propias de la novela gótica con un componente importante de novela de intriga. Como todos saben, esta novela ofrece una trama apasionante que narra las actividades detectivescas de Guillermo de Baskerville para esclarecer los crímenes acaecidos en una abadía benedictina.

Umberto Eco solicitó información a un amigo biólogo sobre venenos que se absorbieran a través de la piel al manipular algún objeto. Este amigo no le dio ninguna respuesta (tendría que haber preguntado a un farmacéutico) y al final se decidió por utilizar arsénico ideando una forma de penetración por vía oral impregnando las páginas de un libro, el Segundo Libro de la Poética de Aristóteles, con el veneno, de forma que al pasar la página, después de humedecer el dedo con saliva, el arsénico ejerciera su acción.

Pero aunque han sido y son numerosos los autores de literatura negra (buenos y menos buenos), podemos decir que la reina del veneno ha sido la escritora *Agatha Christie*.

El catedrático de Farmacología Alfonso Velasco en su libro antes mencionado, los venenos en la literatura policíaca, afirma que “no existe un solo error” en las obras de *Agatha Christie*.

Agatha Mary Clarissa Christie (1890-1976) fue denominada la “dama del crimen”. No voy a contar aquí una biografía de la escritora, que no viene al caso, si algunas pinceladas sobre sus conocimientos en farmacología y de qué forma los adquirió.

Durante la Primera Guerra Mundial, Christie fue enfermera voluntaria en el Hospital de Torquay. Pero cuando se abrió una farmacia en el hospital y le propusieron trabajar allí, cambió la enfermería por la farmacia. Para ello tuvo que pasar unos exámenes para capacitarse como ayudante de farmacia. Cuando se preparaba oposiciones para el *Apothecaris Hall* recibió ayuda de sus compañeros farmacéuticos de dispensario, tanto para cuestiones técnicas como prácticas de farmacia. Incluso llegó a contratar a un farmacéutico de Torquay como tutor personal para ampliar sus conocimientos.

Durante la Segunda Guerra Mundial se presentó de nuevo como Farmacéutica voluntaria en el *University College Hospital* de Londres donde completó su formación poniéndose al día de todas las novedades farmacológicas de la época. Y mientras ejercía su trabajo comenzó su carrera literaria. A lo largo de los años acumuló una gran cantidad de libros médico legales. *La Martindale Extra Pharmacopeia* fue su libro de cabecera.

Estos conocimientos le permitieron utilizar para sus asesinatos sustancias fácilmente rastreables describiendo los síntomas con exactitud, con dosis y formas de administración razonables. Sus asesinatos obtenían los venenos de manera lógica...

Así pues, utilizó venenos, digamos “normales”, como el arsénico y el cianuro, otros como el talio y el fósforo, menos normales, barbitúricos y sobre todo, alcaloides vegetales como la estricnina, la cicutina, la morfina, la eserina, los digitálicos, la atropina, la aconitina, la nicotina, la ricina...

Citaré cronológicamente algunas de las novelas en las que utilizó estos alcaloides mencionados, con una breve sinopsis del argumento, sin desvelar por supuesto quién es el asesino.

El misterioso caso de Styles

Fue su primera novela, publicada en 1920. En ella utiliza la estri-
cnicina como veneno (veneno que aparecerá en otras cuatro novelas de la
autora y en cinco relatos cortos).

En aquellos años, 1920, la estri-
cnicina se utilizaba frecuentemen-
te en preparados medicinales como amargo, como tónico muscular,
reconstituyente, digestivo e incluso como tónico cardíaco. Su elevada
toxicidad provocó, naturalmente, que cayera en desuso.

El argumento se basa en la **muerte por ingestión de estri-
cnicina** de la viuda Cavendish, casada en segundas nupcias con un hombre
veinte años menor, Albert Inglethorp, que a todas luces es un indesea-
ble. Tiene dos hijastros de su anterior matrimonio, sus esposas y varias
personas del servicio que viven bajo el mismo techo. Entre ellos hay un
experto en toxicología, una enfermera, un médico...

Como no podía ser de otra manera, además, es la víctima la que
maneja la fortuna familiar. Con lo cual, el número de sospechosos es
muy elevado.

La víctima, además de tomar como estimulante un tónico de sul-
fato de estri-
cnicina todas las noches (solución incolora con la estri-
cnicina
distribuida uniformemente por todo el frasco) se tomaba unos polvos de
bromuro de potasio, de vez en cuando, como sedante para conciliar el
sueño, que venían en papelillos que se disolvían en agua y se ingerían.

La estri-
cnicina es un alcaloide vegetal, sólido, inodoro y con un sa-
bor muy amargo. Forma cristales grandes, delgados, apenas solubles
en agua. Se obtiene a partir de las plantas del género *Strychnos*, de la
familia de las Loganacéas. Sobre todo de la planta *Strychnos nux-
vó-
mica*.

La estricnina se encuentra en las semillas y se extrae con relativa facilidad. Puede inhalarse o inyectarse pero lo habitual era su administración oral, ya fuera con objetivos médicos o criminales. Para aumentar su solubilidad en agua se la convertía en sal, que no se absorbe en el estómago por su acidez, pero sí rápidamente a través de las paredes del intestino delgado.

No todas las sales de estricnina se disuelven bien en agua. Dependiendo de esto puede que una sal soluble se convierta en insoluble. Y esto lo sabía el asesino. Añadió los sobres de bromuro de potasio utilizados como sedante al tónico estimulante de sulfato de estricnina provocando la precipitación de la estricnina como bromuro de estricnina en el fondo de la botella, de forma que la víctima se tragó prácticamente todo el veneno de golpe con la última dosis del tónico. La estricnina actúa sobre el Sistema Nervioso Central, concretamente en las sinopsis de las neuronas motoras.

No voy a explicar todo el proceso de bloqueo de los neurotransmisores pero sí que el alcaloide se une a los receptores de glicina, provocando a los 15 -30 min de su ingestión, hormigueos, espasmos musculares que se vuelven más violentos con el paso del tiempo hasta la convulsión total, llegando a arquear el cuerpo totalmente. Pueden aparecer náuseas, vómitos y seguramente otros más escatológicos, que la autora no incluyó entre los síntomas por pudor. La víctima fallece entre una y tres horas después de la ingestión y es consciente durante todo el proceso.

Muerte al acecho

Se trata de un relato corto protagonizado por el matrimonio Beresford gerentes ocasionales del despacho de detectives Blunt.

La historia comienza con la visita de Lois Hargraves (por descontado con una importante fortuna) a la agencia de detectives para solicitar que investiguen su propio intento de asesinato mediante una caja de bombones envenenados por arsénico. Pide discreción pues sospecha que es un miembro de su familia el que le ha enviado los bombones. Viven en la misma casa un primo de Miss Hargraves, Dennis Radclyffe, Miss Logan una pariente lejana además del servicio.

Quedan en acudir al día siguiente, cuando por la mañana leen en el periódico el siguiente titular: “*Caso misterioso de envenenamiento. Muertes producidas tras ingerir emparedados de pasta de higos*”.

Muere Lois Hargraves, su doncella Esther Quant (que se comió un emparedado a escondidas) y están gravemente enfermos su primo Dennis Radclyffe (que fallece poco después) y Miss Logan, que sobrevive.

Se determina que ha sido un **envenenamiento por ricina** (aunque no especifica en el relato el método utilizado para reconocer el tóxico).

En la época en la que se escribió el relato no se había empleado nunca ni existían casos reales de intoxicación conocidos. Fue una adelantada a su tiempo.

La ricina es una de las toxinas más potentes que se conocen. Se extrae de las semillas del ricino, *Ricinus communis*, planta de la familia de las Euphorbiaceas. Es una fitotoxina con actividad citotóxica. La

ricina forma parte del grupo de proteínas inactivadoras de ribosomas tipo 2.

Se caracteriza por presentar dos cadenas polipeptídicas: una capaz de inhibir la síntesis de proteínas y otra con propiedades de lectina capaz de unirse a los hidratos de carbono. Está constituida por una cadena A unida por un puente disulfuro a una cadena B. Este puente entre ambas cadenas se establece mediante dos cisteínas. La cadena B de la ricina se une a la superficie de la célula, permitiendo que toda la proteína atraviese la membrana y se introduzca en el cuerpo celular. Dentro de la célula, las dos cadenas se separan, lo que libera la cadena A, responsable del daño. Una sola molécula de la cadena A puede recorrer la célula, inactivando hasta 1500 ribosomas por minuto.

Los síntomas del envenenamiento por ricina aparecen a las 6 horas después de la ingesta. Comienzan con quemazón de boca, seguida de náuseas, vómitos, cianosis, diarrea, colapso circulatorio, convulsiones y coma hasta la muerte.

Como curiosidad decir que la ricina fue investigada tanto por Estados Unidos como por la Unión Soviética por su posible utilización como arma química y biológica.

Tragedia en tres actos. 1935

Es la única novela en la que Agatha Christie **emplea nicotina para matar**. Como el título indica, se cometen tres asesinatos y los tres por causa de la ingesta de nicotina. Y ninguno parece tener conexión entre sí.

La primera víctima, el reverendo Babbington, se produce en una cena a la que han sido invitados un grupo de amigos, entre los que se encuentra Hércules Poirot. El anfitrión es Sir Charles Cartwright, un actor teatral de prestigio. Se sirven cócteles a los presentes, cuando el reverendo, al que no le gusta el sabor del cóctel, se toma la copa de un trago, convulsiona, se tambalea y muere. Nadie piensa más que en una muerte natural.

Al poco tiempo, se repite la cena en la residencia de Sir Bartolomew Strange con casi todos los invitados de la anterior. Tras beber una copa de Oporto, Sir Bartolomew, muere en idénticas circunstancias que el vicario.

Es entonces cuando ya se sospecha que no son muertes naturales y se procede a la autopsia del segundo cadáver y a la exhumación del cuerpo del reverendo.

La tercera víctima es la señora Rushbridger, que resulta envenenada tras comer un bombón relleno de licor.

Muere un par de minutos después. Hay un abanico de sospechosos, un actor, un dramaturgo, una modista y un mayordomo. Hércules Poirot, como era de esperar, descubre al asesino.

¿Cómo obtuvo el asesino la nicotina? Extrayendo de los productos del tabaco, cigarrillos o puros, la cantidad necesaria. En aquella época, la cantidad de nicotina por cigarrillo era mucho mayor que actualmente, de forma que con unos 35 cigarrillos se podría obtener una dosis letal de nicotina.

La nicotina es una sustancia química, un alcaloide que se encuentra en las plantas del género *Nicotiana*, de la familia de las Solanáceas. La nicotina se encuentra en todas las Solanáceas pero en el género *Nicotiana* en mayor proporción. La especie más conocida es la *Nicotiana tabacum*.

A temperatura ambiente, la nicotina es un líquido transparente e incoloro. Se diluye completamente tanto en agua como en alcohol. Se puede absorber por la piel, los pulmones y el tracto intestinal. Es un veneno que actúa rápido. Puede matar en tan solo unos minutos. La absorción más inmediata es por inhalación ya que llega al cerebro en segundos.

El mecanismo de acción es el mismo de otros alcaloides. La nicotina actúa sobre un subconjunto de neuroreceptores. Los receptores musculares que responden a la acetilcolina se estimulan también con la nicotina. Son los llamados receptores nicotínicos (que en el cerebro son los causantes de la adicción al tabaco).

Estos provocan la contracción muscular, causando espasmos, dilatación de las pupilas, aumento del ritmo cardiaco, dilatación de los vasos sanguíneos...

Posee efecto dual: A dosis bajas es estimulante, activando los receptores nicotínicos, causando vómitos, mareos, jaquecas, diarrea, taquicardia, aumento de la presión sanguínea y sudores. La activación de los receptores nicotínicos del cerebro provoca estimulación inicial, descenso de la agresividad y reducción de la ansiedad.

En dosis elevadas, la nicotina es un depresor. La primera sensación es quemazón de boca, garganta y estómago, náuseas, vómitos, pueden darse convulsiones, respiración lenta, bradicardia y coma. La muerte llega en un máximo de cuatro horas y se debe a la parálisis de los músculos respiratorios.

Cita con la muerte. 1938

Cita con la muerte se desarrolla en Jordania dónde un grupo de turistas visita la ciudad de Petra.

El grupo está compuesto por la señora Boynton, viuda de Elmer, que fue gobernador de la cárcel donde ella ejerció de celadora, sus cuatro hijastros y la esposa de uno de ellos. Además están presentes en la comitiva la Srta. Pierce, antigua profesora e institutriz, lady Westholme, miembro del Parlamento inglés, una joven médico, Sara King y un eminente especialista en enfermedades mentales. Dr. Gerard.

La Sra. Boynton es una mujer desagradable, autoritaria y despótica que ha teñido enfrentamientos con todos los integrantes de la excursión.

La primera tarde en Petra, la Sra. Boynton, que padece una afección cardíaca que se trata con digitálicos, se queda en el campamento, bajo un sol de justicia, mientras el resto de la comitiva visitan Petra. Cuando vuelven, la encuentran muerta. Piensan que ha sido una muerte natural, dada su patología, el calor y el cansancio hasta que el Dr. Gerard descubre la huella de un pinchazo con aguja hipodérmica en la muñeca de la víctima y comprueba que el frasco de dígitoxina que acostumbra a llevar en su maletín, está prácticamente vacío.

Trasladan el cadáver a la ciudad de Amman, donde por fortuna pasa sus vacaciones Hércules Poirot. Los sospechosos son, en principio, los familiares de la Sra. Boynton, ya que la nuera es la responsable de dosificar la **mezcla de digitálicos** que toma a diario.

Sin embargo Poirot piensa que a la familia no le hacía falta tener que inyectar los digitálicos cuando podían haberlo hecho aumentando la dosis que le suministraban diariamente. Deduce por tanto que el asesino no es un miembro de la familia.

Los digitálicos agrupan una serie de compuestos similares extraídos de las plantas del género *Digitalis* sobre todo de la *Digitalis purpúrea*. Planta herbácea de la familia de las Plantagináceas. La flor, en forma de dedal, por eso también llamada dedalera, y las hojas, contienen una poderosa toxina, la digitalina que afecta al funcionamiento cardíaco.

La digitoxina y la digoxina, presentes en las hojas, flores y semillas de la digital actúan inhibiendo la bomba sodio- potasio ATPasa, por lo que se incrementa el calcio intracelular que produce un efecto inotrópico positivo.

También se produce un efecto vagal en el SN Parasimpático y por ello se utiliza en regulación de arritmias cardíacas y para enlentecer las pulsaciones del ventrículo en la fibrilación ventricular.

Los glucósidos cardiotónicos se absorben por completo a través del tracto gastrointestinal por lo que pueden administrarse por vía oral y por supuesto inyectable.

La intoxicación digitálica es el resultado de una sobredosificación y produce visión amarilla (xantopsia), aparición de perfiles desdibujados (halos) y bradicardia y puede conducir a la muerte por parada cardíaca.

Dicen que el periodo amarillo de Vincent Van Gogh en varios de sus cuadros, puede ser efecto de haber recibido tratamiento con digitálicos para controlar los brotes epilépticos que el pintor sufrió al final de su vida.

Un triste ciprés. 1939

El personaje principal de la obra es Eliñor Carlisle, sobrina de Laura Welman, una anciana enferma y acaudalada. Es la prometida de Roderick Welman, sobrino político de la anciana. Ambos residen en Londres, donde reciben un anónimo que les avisa de que su tía tiene una protegida, Mary Gerrard, por la que siente un profundo afecto, y que su herencia puede peligrar.

Deciden hacer una visita a su tía y Roderick Welman se enamora de Mary Gerrard y rompe su compromiso con Elinor. Cuando la tía fallece inesperadamente, sin hacer testamento, Elinor hereda toda su fortuna. Esta muerte es considerada muerte natural hasta que un mes después fallece, **envenenada con clorhidrato de morfina**, su protegida.

La autopsia revela que ha muerto por envenenamiento por morfina “fulminante” de acción muy rápida. La víctima se duerme profundamente a los 5-10 minutos y muere a las pocas horas. Se exhuma el cadáver de la tía y se comprueba que también ha sido envenenada con morfina. Es acusada de cometer ambos crímenes, por motivos económicos y pasionales y encarcelada Elinor Carlisle.

A instancias de un amigo de la acusada, interviene Hércules Poirot que naturalmente, desentraña todo el misterio. Descubre que la asesina ingirió la misma dosis de morfina que la víctima, disuelta en el té, pero que se inyectó el **antídoto, hidrocloreuro de apomorfina**.

La morfina es un alcaloide presente en el extracto bruto de opio que se obtiene de varias especies de amapolas, fundamentalmente de la *Papaver somniferum* que se cultiva para extraer esta sustancia por su elevada concentración.

A lo largo de los siglos, el opio ha sido el medicamento elegido para tratar el dolor, como analgésico. Además, en dosis elevadas también actúa como sedante. En la Inglaterra del siglo XIX, el opio en forma de láudano era de consumo habitual. Podía comprarse en cualquier farmacia sin tener que dar explicaciones.

El opio contiene unos cincuenta alcaloides diferentes. Los de mayor interés farmacológico son la morfina, que es el más conocido por su gran capacidad analgésica, la codeína, el segundo más abundante, también con propiedades analgésicas, la noscapina, con propiedades antitusivas y la papaverina que actúa como relájate muscular suave.

Una dosis letal de morfina está entre 100 y 300mg. Una vez absorbida por el organismo, los efectos de la morfina, la codeína y la heroína o diacetilmorfina (resultante de añadir dos grupos acetilos a la morfina) son parecidos, ya que, por procesos enzimáticos, tanto la codeína como la heroína se convierten en morfina.

Los síntomas de envenenamiento por morfina aparecen a los 5-10 minutos después de la inyección o a los 15-40 después de la ingesta. De la sedación se pasa rápidamente al coma, las pupilas se contraen y cae la frecuencia respiratoria. La muerte llega por parada cardiorrespiratoria. Solo mencionar que hoy día no se utiliza el hidrocloreuro de apomorfina como antídoto, sino la naloxona, antagonista opiáceo puro de estructura muy similar a la morfina.

Cinco cerditos. 1942

La novela trata del asesinato de Amyas Crale, un pintor de éxito, talentoso y mujeriego. La acción se desarrolla en la residencia de Amyas Crale, donde vive junto a su mujer, Caroline, su cuñada Angela, la institutriz de la hija de ambos, Carla. Se aloja también con ellos Elsa Greer, su amante y modelo en el retrato que está pintando, Philip Blake, amigo de Amyas y hermano de Meredith Blake, vecino y químico aficionado a experimentar con hierbas.

La mañana previa al asesinato, los cinco habitantes de la casa realizan una visita al laboratorio del químico haciéndoles éste hincapié en algunos de sus preparados, sobre todo en uno extraído de la cicuta manchada, y describiendo los efectos y propiedades de la coniiina, llegando a leerles un fragmento del *Fedón* de Platón, justo en el pasaje que narra la muerte de Sócrates. Por lo tanto, los 5 sospechosos adquirieron información sobre el veneno.

Encontraron al pintor, Amyas Crale, junto a su caballete, desplomado en su asiento, con la vista fija en el cuadro que estaba pintando.

El veneno había desaparecido del laboratorio de Meredith Blake y en la autopsia se probó que había muerto **envenenado por coniiina**. Consideran que su mujer Carolina es la culpable, la juzgan y la ejecutan.

Años después, la hija de ambos le pide a Hércules Poirot que investigue y busque al auténtico culpable, pues ésta está convencida de que su madre era inocente.

Entrevista a los 5 sospechosos presentes en aquel momento y el detective logra veinte años después, descubrir al verdadero asesino.

La cicuta es una planta de la familia de las Apiacéas, el *Conium maculatum*. Es una planta peligrosa pues sus hojas se confunden con el perejil, sus raíces con las chirivías y sus semillas con el anís, por lo que se han dado muchos casos de intoxicaciones accidentales.

El *Conium maculatum* contiene varios alcaloides tóxicos, (se han identificado más de 7) pero el más estudiado ha sido la coniina o cicutiina. Son alcaloides piperidínicos cuya concentración y toxicidad dependen de factores externos como la humedad, la temperatura y la época del año.

Parece ser que la gamma-coniceína es más abundante en la temporada húmeda y la cicutiina durante la seca. Es altamente tóxica, incolora, aceitosa, con un olor penetrante y desagradable. La coniina o cicutiina, como los demás alcaloides del *Conium maculatum* es una neurotoxina. Su molécula es similar a la de la nicotina y por lo tanto, actúa de modo similar.

Las interacciones de la coniina con los receptores del SN Autónomo conducen a síntomas como aumento de la salivación, dilatación pupilar y taquicardias, a la que sigue una bradicardia. También bloquea los receptores del SN somático (que forma parte del SN periférico) que conduce a una parálisis progresiva que comienza por los miembros inferiores y se expande por todo el cuerpo. La muerte, que puede tardar varias horas, llega por parada cardiorrespiratoria.

Los trabajos de Hércules 1947

El toro de Hércules

El título hace referencia a los doce trabajos de Hércules de la mitología Romana. La novela consta de doce cuentos cortos protagonizados por su famoso detective Hércules Poirot.

El relato que nos interesa es el titulado “El toro de Creta”, en el que la víctima presenta todos los síntomas de un **envenenamiento por atropina**.

Desde un año atrás, Hugh Chandler viene sufriendo alucinaciones, sueños muy intensos, horribles, despierta cubierto de sangre y no recuerda nada. Todo ello le induce a pensar que ha heredado la locura familiar.

En vez de acudir a un médico, la prometida de Chandler (con la que ha roto el compromiso) pide ayuda al detective Hércules Poirot. Este se entrevista con el enfermo y le relata su preocupación por haber heredado la locura de sus antepasados y los síntomas que padece: sequedad bucal, dificultad para tragar, sensaciones extracorpóreas, alucinaciones...

Poirot deduce por los síntomas que está siendo envenenado con atropina y se dispone a probarlo. Hugh Chandler utiliza una loción para después del afeitado y una crema para el alivio de la irritación de la piel. Poirot, coge una muestra de la crema y el análisis concluye que contiene sulfato de atropina.

El envenenador había obtenido el sulfato de atropina de unas gotas oculares de un miembro de la familia. Un preparado que se dis-

pensaba con normalidad como una solución de 260mg de sulfato de atropina en 30ml de agua, del que se podía extraer el compuesto y mezclarlo con la crema, que al ser una emulsión O/W, lo disolvía en la fase acuosa. Por lo tanto el veneno se administraba por vía tópica. El móvil del crimen era, también en este caso, el económico.

La atropina procede de la planta *Atropa belladonna*, de la familia de las Solanacéas. Es un alcaloide tropánico ya que contiene el grupo tropano. En realidad es una mezcla de dos diferentes formas de una sustancia química llamada hioscina: la L-hiosciamina y la D-hiosciamina.

Ya sabemos todos que las damas romanas la utilizaban licuando el zumo de sus bayas para aplicarlo en los ojos, dilatando la pupila y como infusión para blanquear el cutis. La atropina puede entrar en el torrente sanguíneo mediante inyección, ingestión o absorción a través de la piel y membranas. Una vez en sangre se distribuye rápidamente por el cuerpo.

Los síntomas son los ya descritos: sensación de desorientación, alucinaciones, que se deben al efecto de la atropina sobre el Sistema Nervioso Central. Las alucinaciones son visuales y realistas.

La semivida de la atropina es de unas 2 horas pero el tiempo necesario para que se elimine del todo es largo y los efectos pueden durar días. Esto significa que pequeñas dosis continuadas se acumularían llevando al envenenamiento crónico.

La casa torcida. 1949

Arístides Leónidas, de 85 años, es un multimillonario griego afincado en Inglaterra. A su llegada al país construyó un palacete de curiosa estructura al que llamaban “la casa torcida”. Allí hospedó a su numerosa familia, hijos, nietos, sobrinos y a su segunda esposa muchos años más joven que él.

De repente Arístides fallece después de sufrir unas convulsiones repentinas. La víctima padecía de diabetes, que era tratada con inyecciones de insulina, glaucoma, para lo que utilizaba un colirio de eserina, y tenía un corazón débil. A pesar de su edad y de su estado de salud, es una de sus nietas, Sofía, la que sospecha que no ha muerto de muerte natural. Además, el médico que le atiende no firma el certificado de defunción y ordena practicar la autopsia.

Toda la familia es sospechosa. En la última dosis de insulina inyectada antes de acostarse y administrada por su esposa, se ha sustituido la insulina del vial por el **colirio de eserina**. Esto, en principio se deduce, al encontrar un frasco vacío de gotas oculares en la basura y por los síntomas del envenenamiento que relata la autora, dificultad respiratoria, convulsiones repentinas, asistolia y seguramente otros que como he dicho en otra ocasión, la autora no mencionaba por pudor. La eserina es difícil de detectar en la autopsia pero el hecho de encontrar el frasco vacío del colirio, dio la pista definitiva al patólogo. Pero la mejor forma de identificar el tóxico, hubiera sido por cromatografía, técnica que en 1949, cuando se publicó la novela, ya existía.

La eserina o fisostigmina procede de la planta africana *Physostigma venenosum* también llamada Haba del Calabar o Nuez de Eseré, como la denominan en Nigeria, de ahí su nombre de eserina, pertene-

ciente a la familia de las leguminosas. Otros alcaloides de menor toxicidad presentes en la *Physostigma venenosum*, son por ejemplo, la generesina, que se utilizó en trastornos digestivos, la fisoveina, que parece haber demostrado cierta efectividad en el tratamiento del Alzheimer. Hoy día tenemos la neostigmina, derivado sintético de la eserina, más estable en agua que está y agente miótico más efectivo que el original.

La eserina ha permitido conocer el mecanismo de transmisión de las señales nerviosas. El premio Nobel de Medicina y Fisiología fue concedido en el año 1936 al científico Otto Loewi por esta investigación.

Su mecanismo de acción, como la de otros alcaloides, es su acción sobre neurotransmisores. La eserina se une a la acetilcolinesterasa como si fuera acetil-colina pero la reacción química que se produce es distinta. Es un inhibidor reversible de la colinesterasa ya que la enzima puede recuperar su función. Es más soluble en grasa que otros inhibidores de la acetilcolinesterasa, cruza la barrera hematoencefálica y puede ser útil en casos de envenenamiento por gas sarín o atropina.

Agatha Christie ha utilizado la eserina en dos novelas. La otra es Telón, penúltima novela de la autora.

El tren de las 4:50. 1957

El argumento de esta novela es un poco enrevesado y largo de resumir. Transcurre en la finca Rutherford Hall, propiedad del barón Crackenthorpe, dueño, cómo no, de la fortuna que esperan heredar sus vástagos.

En esta ocasión la investigadora de los crímenes (hay dos) es la Señorita Marple. Y la autora de la novela utiliza como veneno la **aconitina**.

El *modus operandi* del crimen es bien claro. El barón recibe una caja de comprimidos para dormir que habían sido recetados por su médico, el Dr. Quimper. Lo toma desde hace un tiempo, dos comprimidos antes de acostarse, pero cree que el doctor le había dicho que ya no lo necesitaba. Al recibir una nueva caja piensa que ha entendido mal a su doctor y como buen paciente, se toma los dos comprimidos que han sido sustituidos por comprimidos de aconitina y muere.

La aconitina procede de la planta *Aconitum napellus*, de la familia de las Ranunculáceas. Todas las plantas del género *Aconitum* contienen alcaloides, principalmente la aconitina (más de un 30%) de muy elevada toxicidad.

Bastan 2mg de sustancia para provocar la muerte de un adulto.

Durante siglos los preparados de aconitina, junto con la atropina, se usaron en brujería como ingredientes de los conjuros voladores de las brujas. Los alcaloides presentes en las raíces poseen una acción anestésica local.

La aconitina no se disuelve bien en agua pero sí en grasas y aceites, lo que permite que se utilice en cremas y pomadas de uso tópico aumentando la capacidad de la piel para absorberla.

Cuando la aconitina se absorbe en sangre se distribuye por todo el organismo uniéndose sobre todo en aquellos lugares que forman parte de canales iónicos de sodio, en las membranas celulares de los nervios y en células cardíacas.

La aconitina es un agonista. Tiene un sitio de unión en el canal iónico del sodio y lo activa causando que el nervio se dispare y que la célula cardíaca se contraiga. La aconitina provoca que la célula permanezca despolarizada, no pudiendo volver a su posición original. Los efectos que provoca en el individuo son sensación de quemazón en la lengua, boca y garganta pierden sensibilidad, se inflaman. Puede experimentar vértigos y pérdida de potencia muscular. Al final, el entumecimiento y la parálisis se generalizan hasta que mueren por parada cardiorrespiratoria.

En la novela no explica la procedencia de la aconitina porque ya en 1957 para comprar aconitina en una farmacia se necesitaría receta médica, cosa poco frecuente de recetar y se debía firmar en un registro como estipulaba la ley.

Tampoco aclara cómo se llega a saber que el tóxico causante de la muerte era aconitina.

Finalizo.

Me hubiera gustado hablar de todo el arsenal “terapéutico” (entre comillas) de la autora, Agatha Christie, pero no puedo abusar de su paciencia.

Muchas gracias



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

DELS REMÉIS TRADICIONALS A LES ÓMIQUES ACTUALS

Sergio Marco Peiró

Leído el 5 de marzo de 2019

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL ACADÉMICO DE NÚMERO

ILMO. SR. D. AGUSTÍN LLOPIS GONZÁLEZ

Excmas. e Ilmas. Autoridades

Ilmos. Sres. Académicos

Sras. y Sres.

La Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana tiene entre sus misiones ser una institución que colabore en el desarrollo de la profesión farmacéutica en sus diversas vertientes junto a otras instituciones y una de las mas destacadas son los Muy Ilustres Colegios de Farmacéuticos, por ello en su reglamento establece el ofrecer el nombramiento de Académico Correspondiente a los Presidentes de los tres Colegios Oficiales de Farmacéuticos de la Comunidad Valenciana, en cuyas sedes realizara actividades, en colaboración con los mismos,

de interés para la profesión farmacéutica. Así mismo los tres Colegios se han ofrecido generosamente como sedes locales de esta Academia de Farmacia.

Hoy en cumplimiento de dicha normativa se presenta en el Muy Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Castellón para proceder al nombramiento de su actual Presidente D. Sergio Marco Peiró como Académico Correspondiente.

Sergio pertenece a una familia de Quartell con cuatro miembros farmacéuticos, él fue el segundo. Aunque familiarmente hubo interés en que estudiase Odontología, prefirió estudiar Farmacia, lo que indica su temprana vocación.

Al terminar sus estudios comenzó a colaborar en el Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, siendo quien les dirige estas palabras uno de sus tutores junto con la profesora María del Mar Morales, comenzó a realizar un trabajo, que le serviría como Tesis Doctoral, sobre enfermedades nosocomiales en el Hospital Arnau de Vilanova de Valencia, pero al tener que incorporarse al Servicio Militar Obligatorio no lo pudo terminar.

Encontrándose, realizando dicho Servicio Militar le surgió la oportunidad de adquirir una Oficina de Farmacia en Montalbán (Teruel) y ejerciendo de farmacéutico en dicho pueblo fue elegido Secretario del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Teruel, lo cual indica su vocación de servicio a la profesión. En esta época fue nombrado Farmacéutico Titular Interino de Montalbán y en 1996 aprobó las oposiciones a Farmacéutico de Salud Pública en la Comunidad Autónoma de Aragón.

Posteriormente traspaso su Oficina de Farmacia en Montalbán y adquirió su actual Oficina de Farmacia en Castellón.

Una vez en su nuevo destino obtuvo el Diplomado en Sanidad, realizó el Máster de Alimentación y Nutrición en la Universitat de Barcelona y se doctoró en la Universidad Jaime I de Castellón, obteniendo la nota de "Sobresaliente Cum Laude".

De su Tesis Doctoral ha publicado varios trabajos en revistas científicas de alto impacto y presentado diversas comunicaciones en congresos internacionales celebrados en países europeos y en Estados

Unidos. Así mismo ha participado en varios proyectos de investigación I+D y realizado un nuevo máster en la Universidad Católica de Valencia.

En el año 2006 entró a formar parte de la Junta del Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Castellón, como vocal de Oficina de Farmacia, colaborando de forma destacada, desde su inicio hasta su finalización, en el proyecto de instauración de la receta electrónica.

En el año 2010 paso a ocupar la vicepresidencia de dicho colegio y en el 2014 fue elegido presidente de este, cargo que ocupa hasta la actualidad.

Como podemos observar por su brillante trayectoria y esfuerzo realizado en bien de la profesión farmacéutica el Dr. Sergio Marco Peiró, merece de “motu proprio” el ser propuesto para Académico y estoy seguro de que persona tan preparada será de gran utilidad ha esta Academia que le acoge con ilusión, esperando de él, y creo que así será, una destacada colaboración con la alegría que siempre le caracteriza.

He dicho.

DISCURSO DE RECEPCIÓN COMO
ACADÉMICO CORRESPONDIENTE

DELS REMÉIS TRADICIONALS A
LES ÓMIQUES ACTUALS

Sergio Marco Peiró

Excm. Sr. President de l'Academia de Farmàcia de la Comunitat Valenciana.

Excms e Ilms. Srs Acadèmics.

Ilma. Sra. Directora General de la Alta Inspecció de la Conselleria de Sanitat

Distingides autoritats acadèmiques i professionals.

Senyores i senyors.

En primer lloc, vull manifestar el meu més sincer agraïment als il·lustríssims Srs. Acadèmics de l'Acadèmia de Farmàcia de la Comunitat Valenciana per haver acordat de- signar-me Acadèmic corresponent.

Moltes Gràcies Dr. Llòpis per tan amable i carinyosa presentació.

És per a mi un gran honor entrar a formar part d'una Acadèmia, que, encara que jove, respecte profundament. Promoure la investigació i estudi de les ciències farmacèutiques i de les ciències afins a la farmàcia. Assessorar i emetre informes a organismes públics, així com a institucions privades que així ho demanen en aquelles vessants que li són pròpies, son entre d'altres els seus comesos.

Vull mostrar també la meua gratitud a tots els companys farmacèutics amb els que he compartit una gran quantitat d'anècdotes, decrets i reglaments, etc... Inclòs oposicions.

Durant tota la meua vida professional, que a pesar de les apariències, ja va estant dilatada, han estat molts. Començant per Terol, seguint per l'empresarial de Castelló i acabant en dos equips de govern en l'Il·lustre Col·legi Oficial de Farmacèutics de Castelló. Aquesta darre- ra etapa m'ha oferit l'oportunitat de treballar a Madrid al Consell General de Col·legis de Farmacèutics conjuntament amb altres Presidents de Col·legis.

A nivell personal, vull agrair als meus fills, Clara, Bea i Sergi, la seua comprensió en tots aquells moments que els he furtat en pro de la meua responsabilitat col·legial. Als meus pares, els estaré sempre molt agrit per lluitar pels meus germans i per mi, donar-nos sempre tot allò que ells no mai tingueren. Això ho considere la meua millor herència.

El darrer 16 de gener constituíem la Acadèmia de Farmàcia de la Comunitat Valenciana, en la seua seu, al carrer Compte de Montornès, numero 7 de València. Després que es publicara al Diari Oficial de la Generalitat Valenciana el Decret 82/2018, de 15 de juny.

En eixe acte en vaig retrobar en molts dels meus professors de la Llicenciatura. Una alegria molt gran. Imagineu-vos el que és per a mi ara, (...), ser companys de pupitre, cadira...o el que siga que tinguem a l'Acadèmia.

Ja que l'acadèmia és valenciana, vull començar el discurs d'in- grés fent referència als orígens farmacèutics valencians. Tal com cita en un de tants llibres seus, el nostre col·legiat, el Dr. Pedro Vernia, la Co- munitat Valenciana, en l'època morisca ja tenia intel·lectuals de l'època versats en diferents disciplines científiques com la medicina, la física, l'astronomia, les matemàtiques, etc. Inclòs literatura i poesia. Concreta-

ment, ens parla de *ABU-S-SALT*. Que va dedicar la seua vida a l'estudi, entre d'altres de la medicina i de la preparació de remeis per a curar malalties.

Abu-s-salt, originari de Dénia, escriu el primer tractat sobre els medicaments simples. Es declara estudiós assidu de Hipócrates i de Galeno. El sistema farmacològic de Galeno enfonça les arrels en la medicina hipocràtica i en la mateixa filosofia d'Aristóteles.

Galeno accepta la doctrina dels quatre elements: foc, terra, aigua i aire; i de les quatre qualitats: calent, gelat, humit i sec; dels quatre humors corporals: sang, bilis groga, bilis negra i flema; i dels quatre temperaments humans: sanguinolent, flemàtic, colèric i melancòlic.

Prenent com a base la "*Matèria Mèdica*" de Dioscorides, Galeno perfeccionà el coneixement de les quatre qualitats de cadascú dels medicaments i també del seu grau d'activitat biològica sobre l'organisme humà, en una escala que va de l'ú al quatre.

La farmacologia islàmica, al mateix que la grega, classifiquen els medicaments en simples i en compostos de dos o més simples.

El següent personaje valencià del que ens parla el Dr. Vernia és ARNALDO DE VILANOVA, que visqué a la Ciutat de València al segle XI. Metge, fou professor i escriptor. La seva influència farmacològica rebuda és dels quatre pilars farmacològics àrabs. L'obra de Abu-S-Salt. Treballa en càlculs matemàtics per a la dosificació dels medicaments. Fou un escriptor prolífic en quan a obres farmacològiques ens referim.

Al segle XV, en les còpies manuscrites del antidotari de Arnaldo de Vilanova, els farmacèutics valencians, disponien de la descripció de elaboració de la Triaca Magna, del Mitridato i d'altres moltes confeccions hieràtiques. L'antidotari d'Arnaldo descriu de forma detallada tant la el.laboració dels "trociscos de víbora", imprescindibles en l'elaboració d'aquelles preparacions, com la el.laboració de les més variades triaques.

- **Triaca:** era un preparat polifàrmac compost per nombrosos ingredients diferents (en ocasions més de 70) d'orige vegetal, mineral o animal, incluint opi i en ocasions carn de víbora.
- **Ús:** originalment com a antídoto contra verís, incloent mossos d'animals, i posteriorment com a medicament front a moltíssimes malalties, considerat com a panacea universal.
- **Composició:** Alguns dels components no han estat identificats encara. Entre els coneguts destaca l'ús d'opi com a component principal, així com nombroses espècies vegetals com eléboro, gíngebre, iris de florença, valeriana, acorus aromàtic, ruibarbre, potentilla, arrel de aristolochia, arrel d'asarum, arrel de genciana, fusta d'aloè, canella de ceilan, escila, díctamo de creta (mejorana), rosa roja, safrà, champiñón de París, suc de regalíz, extracte d'acàcia catechu, goma aràbiga, mirra, olíbano, benjuí, i altres moltes més. També incloïa ingredients de procedència animal, com el castoreo o carn de víbora, minerals, com la terra sigilata, betún de Judea o sulfat de ferro.

Fins al s.XVIII, va ser el regne vegetal el gran proveïdor de substàncies medicamentoses.

Un dels primers articles on s'analitzà el mercat farmacèutic, en funció a la relació amb estructures dels productes naturals, fou publicat al 1.976 per *FARNSWORTH* i *MORRIS*, en ell es recullen dades del període del 1.959-1.973. Es descriu com de tots els fàrmacs dispensats en E.E.U.U. a l'any 1.973, el 25% contenien ingredients actius derivats de plantes, el 13,3% provenien de microorganismes, sent principalment antibiòtics, mentres que un 2,7% provenien de fonts animals. La resta, aproximadament un 60% eren exclusivament sintètics.

En un simpòsium celebrat en 1.983 a Copenhaguen es va constatar la clara regressió en la que és trova el món industrialitzat, el desenvolupament de programes dirigits al descobriment de nous medicaments de plantes i altres fonts naturals.

El descobriment de LA PENICIL·LINA, segons Fleming (hi ha discussió al respecte), va ocórrer el divendres 28 de setembre de 1.928, quan estava estudiant cultius bacterians de "*Staphylococcus aureus*" en el soterrani del laboratori de l'Hospital St. Mary en Londres. Al tornar d'un mes de vacances, molts cultius estaven contaminats, i els va tirar al fem. Gràcies a la visita d' un amic, al mostrar-li unes plaques que encara no havia llançat, van veure que al voltant del fong hi havia un halo transparent, lo que indicava destrucció cel·lular.

La primera aplicació de la penicil·lina purificada fou a un policia en l'Hospital *John Radcliffe*, el 12 de febrer del 1941. El malalt va morir perquè no li van poder administrar suficient fàrmac.

Les primeres companyies interessades en la patent foren *Glaxo* i *Kemball Bishop*.

A mitat de la dècada dels 40, el DR. SIDNEY FARBER del Hospital Infantil de Boston estudiava l'efecte del àcid fòlic en la leucèmia infantil i va demanar al Dr. Yellapragada, que va aconseguir sintetitzar al 1.946 l'àcid fòlic, que creara un antifolat, una molècula capaç d'inhibir una encima implicada en la síntesi del àcid fòlic. El metotrexat fou administrat a un grup de xiquets malalts de leucèmia, comprovant-se els resultats beneficiosos, pel que es considera que aquest fàrmac marca el començament de la quimioteràpia en oncologia.

En la dècada dels 50 es començà a gastar per al tractament del càncer. En 1.988, la F.D.A en E.E.U.U. autoritza l'utilització del MTX per al tractament de l'artritis reumatoide en adults.

METOTREXAT: Desenvolupat com un anàleg estructural de l'àcid fòlic. És un antimetabòlit que té activitat antiproliferativa e immunosupressora per inhibir competitivament a la encima dihidrofolat reductasa, que catalitza un pas important en le metabolisme del àcid fòlic al regular la quantitat de fosfat intracelular disponible per a la síntesi de proteïnes i àcids nucleics.

Després de la segona guerra mundial, amb el desenvolupament de la química orgànica sintètica, la investigació de medicaments es va dirigir cap a la busqueda de un prototip o cap de sèrie, un líder amb l'objectiu bàsic d'omplir un vuit terapèutic.

Es preparaven un gran nombre de molècules químiques pertanyents a una mateixa serie o a sèries anàlogues, és sometien a bateries d'assajos farmacològics amb l'esperança que algú tindria activitat farmacològica. Per exemple EL VALIUM.

DIAZEPAM: fàrmac derivat de la 1,4 benzodiazepina que actua com a modulador alostèric positiu dels receptors GABA amb propietats ansiolítiques, miorelaxants, i sedants.

Descobert pel científic Leo Henryk Sternbach, polac, als anys 50.

Vàries plantes del gènere "*solanum*", contenen xicotetes quantitats de diazepam i temazepam, generades naturalment.

Als videojocs de la franquícia "*Metal Gear Solid*", el protagonista pot prendre diazepam per calmar el pols i així pot apuntar amb més precisió a l'hora d'utilitzar el rifle de franc tirador.

El ex- bateria de la banda "*Avenged Sevenfold*" (AZX), the Rev (James Owen Sullivan), va sufrir una gran intoxicació que li va produir la mort al barrejar oxicodona (analgèsic opioide), oximorfina, el diazepam y l'etanol. La popular banda de rock argentina "*Babasónicos*" llança al 1.999 la cançó "*Valle de Valium*" del disc Miami. Després al còctel la sentirem pel fil musical.

En la dècada posterior dels anys 60, la metodologia en la investigació de nous fàrmacs es basa cada dia més en preparar molècules que interaccionen amb rutes metabòliques o receptors coneguts. Amb aquest procediment es compleix el somni de molts farmacèutics i farmacòlegs, que és el de dissenyar fàrmacs a mida, fàrmacs que tenen una acció molt definida.

Per exemple, **CIMETIDINA:** fàrmac empleat en la cura de l'úlcer gastroduodenal o de la úlcer d'estómac.

Mecanisme d'acció: La histamina s'acopla als receptors H2 localitzats en les cel·lules de la paret estomacal, i al juntarse produeixen àcid. La cimetidina, d'estructura semblant a la histamina, bloqueja els receptors H2, reduint l'unió de la histamina i la producció d'àcid.

James Whyte Blach, farmacòleg escocés descobridor de la cimetidina i abans del propranolol, fet que li va reportar el premi NOBEL al 1.988.

Nom Comercial: *Tagamet*

Cap als anys 90, el desenvolupament de la química combinatòria provocà la aparició d'un gran nombre de derivat al voltant d'una mateixa estructura, pensaven que resoldria totalment el problema de suministre d'anàlegs. Aquesta tècnica crea grans expectatives en la recerca de nous fàrmacs, ja que és ràpida, produeix gran nombre de compostos, i és més barata que l'estudi dels productes naturals a partir de fonts i a més a més resol els problemes de propietat intel·lectual. Malgrat tot, la química combinatòria, que ha originat la síntesi de milions de compostos molt similars entre ells, no ha conseguit els resultats esperats. Inclòs algunes col·leccions de compostos que s'obtingueren no han produït cap molècula activa. Cap a finals de la dècada dels 90 ja es veia que l'estrategia de desenvolupament de molècules sintètiques de "novo" com a candidats a nous fàrmacs no estava donant els fruits esperats.

A l'any 2005, fou aprovat per la FDA el primer exemple d'un fàrmac obtingut com a mol·lecule de "novo" mitjançant la química combinatòria. Sorafenib (*Nexavar*®).

És un medicament antineoplàsic aprovat per la FDA (*Food and Drug administration*) i la EMA (Agència Europea del medicament) per al tractament del càncer renal primari avançat, del càncer hepàtic primari i per la FDA per al tractament del carcinoma de tiroides avançat refractari al tractament amb iode radioactiu.

És un inhibidor de la tirosina quinasa, actúa sobre receptors de factors antigènics, entre altres. És codesenvolupat i comercialitzat per Bayer i Onyx Pharmaceuticals.

La complexitat de determinades estructures mol·leculars actives restringeix molt les possibilitats de que puguen ser aplicades les tècniques de química combinatòria, d'altra banda, l'aplicació en l'optimització estructural, una volta identificat l'estructura del cap de sèrie, té un gran potencial.

En els darrers anys s'han publicat una sèrie d'articles que revelen que els productes naturals no sols foren l'origen del molts fàrmacs en el passat, sinó que encara podem considerar-los com a font inesgotable de molècules actives en la busqueda de nous caps de sèrie.

Cal destacar els articles publicats per NEWMAN i CRAGG (Institut Nacional del Càncer. E.E.U.U), que mostren l'evolució del pes dels productes naturals en el descobriment de nous fàrmacs, en el període de 1.981 fins al 2.010. Inclòs proposen una classificació.

Estudien les 1.330 noves entitats químiques de mol·lècules xicotetes, utilitzant la seua classificació, aprovada en el període de 1.981 a 2.010.

Aquest estudi mostra que el 64% dels nous fàrmacs aprovats en eixe període (no se contempen els biològics ni les vacunes), abastant totes les malalties i països, tenen alguna rel·lació amb l'esctructura d'un producte natural. Si incloem els biològics i les vacunes, el percentatge puja al 71%.

Fa poques setmanes que s'ha celebrat el "*IX Congreso de Enfermedades Raras y Medicamentos Huérfanos*". En ell s'ha parlat molt de malalties de baixa prevalença i de la importància de tindre diagnòstics ràpids d'aquestes malalties. També de la importància del seu registre i per supost d'elaborar guies de tractament de les malalties.

Per suposat que obtindre tractament farmacològics és fonamental. Però, qui té que dissenyar-los?, a qui li correspon la responsabilitat de la investigació corresponent?

Si parlem de medicaments per a malalties de més elevada prevalència, podem dir que aproximadament un 30% es dedica a la síntesi i assajos farmacològics; un 25% per a dissenyar estudis en animals, toxicològics, de metabolisme, etc, un altre 30% aproximadament per a estudis de eficàcia i seguretat en persones, i sobre el 5% per al desenvolupament d'una forma d'administració adequada i un 10% per a desenvolupar el procés de producció.

A més a més, cal tindre en conter el cost del temps en desenvolupar aquest procés. De mitja serà cap als 12 anys. Que inclou la fase de descobriment (síntesi química i assajos farmacològics) uns 3 anys.

Els altres 9 corresponen a assajos preclínic i clínics.

Tot en conjunt té una valoració aproximada de 2.400 milions d'euros i genera un gran risc de fracàs: sols una de cada 10.000 molècules que es comença a investigar acaba convertida en un nou tractament per als pacients.

La indústria farmacèutica té molt a dir en aquestes tasques de descobriment de nous medicaments. Arà bé, com a empresa privada, té que donar conter als seus accionistes i donar resultats positius en els balanços financers.

El desenvolupament d'un medicament per a una malaltia que tinga una elevada prevalència, està clar que "a priori" proporcionarà uns bons resultats econòmics per a la companyia. Sempre i quan, apleguem a un acord satisfactori amb la financiació de la prestació farmacèutica per als pacients amb el ministeri de sanitat corresponent.

Per una altra banda, el desenvolupament d'un medicament per a una malaltia de baixa prevalència, difícilment pot repercutir resultats positius per a l'empresa que l'haja desenvolupat.

Als Estats Units, es va establir un innovador precedent al 1983 amb la llei de medicaments orfes. Als anys 90, primer del Japó i després Austràlia, aprovaren legislacions semblants. La revolució va aplegar a Europa el 1999 amb el reglament *EC n° 1411/2000*, adoptat pel parlament europeu els 16 desembre 1999 i publicat al gener del 2000.

Els incentius que proporciona el reglament de la Unió Europea son:

- **Exclusivitat de mercat a la Unió Europea.** Un medicament amb autorització de l'exigència europea del medicament, bloqueja la comercialització de cap altre semblant durant 10 anys. Si el medicament és per a ús pediàtric mon anem als 12 anys.
- **Protocol d'assistència.** L'Agència del medicament Europea proporciona assistència tècnica en forma de consell científic sobre les diferents proves, assajos clínics etcètera sense cost o amb un cost molt reduït.

- **Reducció de despeses.** Estan exents de pagament durant tot el procés d'aprovació.
- **Investigació financada per la Unió Europea**

Amb totes estes mesures, són encara pocs els medicaments orfes que tenim al nostre abast. Actualment disposen de 141 especialitats aprovades per l'agència europea del medicament, en relació a les més de 7.000 malalties rares enregistrades, el 80% d'elles d'origen genètic.

Les 141 autoritzacions de medicaments és produïren arrel d'un reglament europeu, de l'any 2000, que va establir que els afectats per les malalties rares deuen tindre el mateix dret a la mateixa quantitat de tractament que la resta de malalts i va elaborar un sistema d'incentius per a les empreses que els investigà i desenvolupà.

Malaltia rara: a la U.E. es defineix com a malaltia rara aquella que té una prevalència inferior a 50 casos per 100.000 habitants (1:2.000), mentres que en E.E.U.U. es defineix com aquella que afecta a menys de 200.000 persones en aquell país. (El que suposa una prevalència de 1:1.200, aproximadament). Això mateix, es defineix com a ultrarara aquella que afecta a 1 persona per cada 50.000 habitants.

No obstant això, una malaltia rara no sols es defineix en funció de la seua prevalència, sinó també per la seua rellevància clínica. En aquest sentit, deu tractar-se d'una afecció que pose en perill la vida o produïska una discapacitat crònica o greu, o pugua triplicar una merma notable en la qualitat de vida del malalt.

En la actualitat hi ha discussió sobre la rentabilitat d'aquestes empreses que desenvolupen medicaments orfes. Concretament ho trobem a un estudi de la Universitat de Liverpool. Els autors indiquen que aquestes companyies que desenvolupen medicaments orfes retard són cinc vegades més rentables i tenen un valor de mercat un 15% superior el dels seus competidors que no desenvolupen estos fàrmacs. Així per exemple, *Kalydeco* (Ivacaftor DCI) per a aquest la fibrosis quística té un cost de 15.500€ mensuals per pacient. De fet, els deu fàrmacs de major preu al món, són medicaments orfes. En primera posició està

SOLIRIS (eculizumab)

És un medicament que pertany al grup dels anticossos monoclonals. S'emplea en el tractament de determinats casos de vàries malalties rares: hemoglobinúria paroxística nocturna, síndrome hemolític urèmic, miastènia gravis.

Mecanisme d'acció: es tracta en bloquejar el sistema del complement, unint-se a C5 e inhibint la seva activació.

Efectes secundaris: un dels principals efectes secundaris descrits és l'augment d'infeccions causades per la bactèria *neisseria meningitidis*, un dels agents que causa la meningitis.

El cost del tractament/any és de 377.646€ per a la hemoglobinúria paroxística.

Encara que és prescribeixuen a pocs pacients, els seus preus poden convertir-los en l'equivalent dels medicaments super-vendes convencionals, també coneguts per la seva denominació en anglès: "*blockbuster*".

Respecte de la patent del medicament, és important ressenyar que a més a més del diners invertits i el temps empleat hi ha que dir, que el temps de la patent corre mentres el descobriment i la seua utilització clínica (*time-scale*). Això repercuteix negativament en la planificació al tindre que prendre decisions a tan llarg temps.

Es dona el cas moltes vegades que quan una companyia farmacèutica està just començant a amortitzar les seues despeses d'investigació i desenvolupament, expira la patent i altres laboratoris poden començar la comercialització del fàrmac.

La indústria farmacèutica inverteix cada any més de 132.000 milions d'euros en I + D de nous medicaments arreu de tot el món.

En 2.014 la I + D d'un nou medicament suposarà un total de 2.425 milions d'euros (2.558 milions de dòlars), tretze vegades més que al 1.979.

Actualment l'abordatge de la malaltia i el malalt ha canviat. D'aquest esforç investigador de la indústria, surten tractaments re-

vol·lucionaris, medicaments amb mecanismes d'acció innovadors, mai emprats per a una malaltia concreta. Tres de cada quatre projectes d'investigació en fase clínica i la meitat dels medicaments aprovats a Europa en 2018 (42 de 84) són teràpies denominades com *first-in-class*, ja que constitueixen un tractament efectiu desenvolupat amb nous mecanismes d'acció no emprats abans per a cap malaltia concreta.

Aquest tipus de medicaments responen a la perfecció tant a l'esperit de la indústria farmacèutica innovadora, que busca i troba respostes noves a preguntes a les quals no s'havia donat solució abans, com al concepte de medicina de precisió, que innova generant tractaments adaptats a les circumstàncies variables del malalt.

I seran els protagonistes indiscutibles de la medicina en el futur pròxim o immediat. A la darrera dècada, el nombre de medicaments de precisió comercialitzats cresqué un 50% de mitja anual, des de cinc al 2008 als 132 al 2016. En l'actualitat hi ha prop de 1.100 en investigació en diferents fases de desenvolupament clínic. En el any vinent més de la meitat dels fàrmacs en desenvolupament respondran al concepte de medicina personalitzada.

Aquesta medicina de precisió, entre altres avanços, millora l'eficàcia del tractament, ja que identifica precisament als pacients que respondran adequadament a cada teràpia, millorant els nivells d'efectivitat, en comparació amb els fàrmacs convencionals, més antics, que van dirigits a poblacions grans i diverses. Amb els medicaments personalitzats, cada pacient rep el tractament més adequat, Mitjançant la identificació de biomarcadors, per exemple, el malalt es beneficia d'un tractament nou. Aquestes teràpies, per tant, estan indicades per a poblacions més reduïdes però més adequades i receptives als seus potencials beneficis terapèutics.

La millora en el eficàcia que ofereixen aquests nous medicaments comença ja des del procés d'identificació de la malaltia. La precisió en el diagnòstic permet utilitzar medicaments més personalitzats i millora els resultats de salut. Un clar exemple d'este nou model és la identificació de mutacions pel càncer de pulmó, que permet després aplicar la medicina de precisió. En l'actualitat s'han identificat fins a 12 mutacions genètiques clínicament rellevants en pacients amb carcinoma pulmonar. L'evolució de la caracterització mol.lecular i les teràpies dirigides

han permés reduir un 37% la tasa mitja de mortalitat de càncer de pulmó des de 1.980.

En canvi, tenim una nova revol.lució de la innovació biomèdica, de la mà de la genòmica, la proteòmica, etc, de les òmiques en general. I les tecnologies de la informació i el big data ofereixen instruments valuosos per avançar. Com he dit abans s'han registrat grans avanços amb les primeres teràpies gèniques e immunològiques. El càncer, ha deixat de ser una sentència de mort, amb millores substancials en les tasses de supervivència, com en el cas del càncer de mama en dones, en el que la supervivència a cinc anys és del 81,8 % en Europa.

El nou foc, al que responen aquestos tractaments, ha provocat també que els assajos clínics siguen cada volta més complexes i generen majors exigències i requisits. Per exemple, els procediments totals del protocols d' un assaig clínic han augmentat un 70% entre 2000 i 2015.

L'any passat, 2018, han destacat dos premis Nobel relacionats amb la genètica mèdica o el tractament de malalties en les que intervenen diferents mecanismes moleculars. Per una banda, El premi Nobel de medicina era per a James P. Allison i Tasuku Honjo els seus descobriments de la teràpia del càncer mitjançant la regulació del sistema immunitari. Per altra banda, el premi Nobel de química fou otorgat el francès H.Arnold per la evolució dirigida de enzimes i a George at P. Smith i Sir Gregory. P. Winter per una tècnica coneguda com "*phage display*" que ha permès el desenvolupament d'anticossos amb aplicacions terapèutiques. El treball dels tres investigadors ha permès millorar i generar proteïnes amb utilitat. Biotecnologia, i mèdica.

El compromís de la indústria farmacèutica innovadora amb la investigació i desenvolupament de medicaments i, lògicament, amb la salut i la qualitat de vida de la poblacions és robusta e inequívoca. Per allò, les companyies del sector són les que més inverteixen en I+D en Europa, amb un 15% de les seues ventes designat a aquestes activitats.

En un futur pròxim, ja quasi present, l'esforç combinat de la indústria farmacèutica, investigadors, professionals sanitaris, autoritats i malalts, donarà com a producte el desenvolupament de noves generacions de tractaments i fàrmacs. Nous medicaments que, gràcies al nou

focus de la investigació biomèdica i l'assistència sanitària, responen a la perfecció a l'axioma de la farmacologia personalitzada:

*“Més precisos, més eficaços i amb
menys efectes secundaris”*

REFERENCIES:

1. Agencia europea del medicamento: *Eculizumab*. Ficha técnica o resumen de las características del producto.
2. *Eculizumab*. Autor: Brodsky AL. Hematología, Volumen 17, Número tres: 276-284, 2013.
3. Bayer AG (noviembre 2011). *Nexavar* (sorafenib).FDA.
4. European medicine agency al Chance (EMA) 21 julio 2011. "Nexavar. Anexo I. Summary of product characteristics"
5. Prescott, L.M. (1999). *Microbiología*. McGraw Hill interamericana.
6. B.Bandelow, S.Bleich i S.Kropp, *Handbach psychopharmaka*. 2ª edición, 2004.
7. Benkert, Hippins, *kompendum der psychiatrischem pharmakotherapie*, 2003.
8. Vademecum, 32ª ed. España: *medicom 1990*
9. An.Quim, 2013, 109(2),134-141
10. R.Breinbauer, I.R.vetter, H.Wadman, Angever, Chem. Int. Ed2002,41,2878-2890
11. Dialnet. *El papel de los productos naturales en el mercado farmacéutico actual*. Autor Carlos Jiménez



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

INFLUENCIA DE LOS AVANCES
FARMACOLÓGICOS EN OBSTETRICIA
Y GINECOLOGÍA EN EL ÚLTIMO SIGLO

Ricardo A. Frigols Carbonell

Leído el 7 de marzo de 2019

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL ACADÉMICO DE NÚMERO

ILMO. SR. D. FERNANDO RIUS ALARCÓ

Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana.

Excmas. e Ilmas. Autoridades.

Excmos. e Ilmos. Señoras y Señores académicos.

Queridos compañeros y amigos.

Señoras y Señores.

Quiere la tradición de las Academias y Reales Academias que el Discurso de Ingreso de un nuevo Académico Correspondiente sea presentado por un Académico de Número. Mis primeras palabras serán de agradecimiento al Excmo. Sr. Presidente e Ilmos. Sres. académicos de la AFCV por permitirme proceder en este sentido con el nuevo académico, el Dr. Ricardo A. Frígols Carbonell.

La recepción de un nuevo académico es siempre un acto de especial relieve y uno de los más importantes de los que esperemos periódicamente celebre esta joven AFCV que ahora comienza a escribir su historia. En este sentido hagamos nuestras las palabras de León Felipe “No se trata de ser el primero, sino de llegar con todos y a tiempo”.

Considero por tanto un honor representar hoy a nuestra incipiente institución haciéndolo a través de un resumido recorrido en la vida personal y científica del nuevo académico.

Ricardo Frígols Carbonell nació en Valencia, valenciano de pura cepa siempre ha hecho gala de su valencianismo. Curso sus estudios de Bachillerato en el Colegio de San José de los PP. Jesuitas y ahí fui donde le conocí. Juntos compartimos unos años de Colegio, allí recibimos una educación, compartimos una etapa de nuestras vidas que finalizó en junio del año 1969. A esa promoción pertenecemos y ha querido el destino que casualmente este año celebramos las Bodas de Oro de nuestra querida promoción.

En general, creo que toda la “Promoción 69” quedó marcada por aquellos acontecimientos históricos que hoy recordamos con cierta nostalgia.

Era el año en el que los Beatles realizan su última actuación en público en el tejado de su empresa discográfica, el improvisado concierto sería interrumpido por la policía. Era el tiempo de Bob Dylan, de la yerba, del LSD, del movimiento hippie, de las largas melenas que contrastaban con la progresía española. Ese año el general Franco designaba a Juan Carlos de Borbón como su sucesor en la Jefatura del Estado español, mientras la cantante Salomé compartía su triunfo en el Festival de Eurovisión y el hombre llegaba a la luna. Era el tiempo del “Che” Guevara, de Kennedy, de Martin Luther King, de la guerra de Vietnam, de las revueltas estudiantiles y de la muerte, antes hacía referencia, de nuestro León Felipe el estudiante de la Facultad de Farmacia madrileña que en septiembre de 1968 moría en el exilio mexicano.

Entonces no podíamos imaginar la caída del Muro de Berlín, el fin de la Unión Soviética ni la llegada de un papa polaco al Vaticano entre otras tantas cosas.

Eran tiempos difíciles cuando entonces accedíamos a las Universidades públicas de España con huelgas y manifestaciones que interrumpían el normal desarrollo de la vida académica. En Madrid se proclama la denominada ley Marcial, se cierra la Universidad y son arrestados más de 300 estudiantes.

En Europa el ambiente era de protesta, revuelta, revolución que marcaba aquella “movida” juvenil y popular. No sólo Francia y Checoslovaquia tuvieron sus famosas primaveras, también la vivió España. Éramos conscientes de que estaba empezando una época distinta; soñábamos con la libertad que nos haría felices. Despreciábamos la ignorancia, la violencia y a quienes la provocaban.

En este agitado e intenso contexto se matricula nuestro nuevo académico en la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia finalizando los correspondientes estudios en el año 1975. Durante la carrera fue alumno interno por oposición en la Cátedra de Farmacología.

Realizó la Tesina de Licenciatura en dicha Cátedra obteniendo la calificación de Sobresaliente. Más tarde se matricula en los preceptivos Cursos de Doctorado que supera con la calificación de Sobresaliente. Lleva a cabo su Tesis Doctoral en la Cátedra de Farmacología de la Universidad de Murcia, defendiendo el trabajo: “Estudio comparativo del efecto de la oxitocina y prostaglandinas F2 y F2@, influencia del ambiente hormonal” obteniendo la calificación Apto Cum Laude.

Unos meses trabajando como Médico Interino de Medicina General en Tuejar (Valencia) preceden a su formación como médico Interino en el Hospital “Virgen de la Arrixaca” en Murcia. Más tarde realiza los tres años de formación, años 1977, 1978 y 1979 como Médico Residente de Obstetricia y Ginecología en el Hospital “La Fe” de Valencia.

Ya con la especialidad accede por oposición como médico adjunto al Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Juan XXIII de Tarragona. En julio de 1981 se establece en la Residencia Sanitaria de Sagunto como Jefe de Sección del Servicio de Obstetricia y Ginecología en donde permanecerá treinta y seis años hasta su jubilación, esto es en abril de 2017.

Simultáneamente ejerce la actividad privada como tocoginecólogo en el Puerto de Sagunto y en la propia ciudad de Valencia.

Su actividad asistencial y clínica la compatibilizó y enriqueció con la labor investigadora reflejada en diversos artículos publicados en prestigiosas revistas de Farmacología y de Obstetricia y Ginecología, así como por la asistencia y participación como ponente en numerosos congresos de su especialidad.

En el referido Hospital de Sagunto, ha pertenecido durante 10 años a la Comisión de Farmacia, durante 7 años a la Comisión de Docencia, así como a la Comisión de Patología Mamaria.

Es miembro de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia y Académico Correspondiente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia.

Esta extensa y sobresaliente labor clínica que muestra su vocación y dedicación médica no puede desvincularse de su querido entorno familiar farmacéutico en el que nació y le vio crecer. El apellido Frígols es un ilustre apellido vinculado a la Farmacia Valenciana. Nieto e hijo de farmacéutico, cuñado de farmacéutico y de farmacéutica, primo y tío de varios farmacéuticos y farmacéuticas. Nuestro emotivo recuerdo a su hermano Jaime, que ejerció en oficina de farmacia en Requena, colegiado en este Ilustre Colegio desde el año 1969 hasta el 2017 fecha de su fallecimiento.

Tal vez el nuevo académico sea, en este sentido y si me permiten la expresión, la “oveja negra” dentro de esta familia de tan notable tradición farmacéutica.

Mi enhorabuena Dr. Ricardo Frígols, es una gran satisfacción tanto a nivel institucional como personal, tener la oportunidad de darle la bienvenida a esta Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana.

Muchas gracias.

DISCURSO DE RECEPCIÓN COMO
ACADÉMICO CORRESPONDIENTE

INFLUENCIA DE LOS AVANCES
FARMACOLÓGICOS EN OBSTETRICIA
Y GINECOLOGÍA EN EL ÚLTIMO SIGLO

Ricardo A. Frigols Carbonell

Excmo. Sr. Presidente de la Academia,

Illmos. Sres. Académicos,

Autoridades presentes, Sras. y Sres.

Buenas tardes, en primer lugar agradecer a los Drs. Llopis, Peris y Hernández, que me hayan avalado para poder pertenecer a la Academia de Farmacia de la C.V. y al Dr. D. Fernando Rius, el honor que me hace presentándome para que forme parte de dicha Academia.

Médico Tocoginecólogo, por vocación, he dedicado toda mi vida a este menester y lo he ejercido con la mejor voluntad y dedicación. Pero es cierto que soy nieto de farmacéutico, hijo de farmacéutico, her-

mano de farmacéutico, cuñado de farmacéutica, cuñado de farmacéutico, sobrino de farmacéutico, primo de farmacéutico y tío de varios farmacéuticos y farmacéuticas. Por si faltase algo, cuñado de médico Catedrático de Farmacología. Así pues, no cabe duda de mi relación desde siempre con la Farmacia y con los fármacos. Los espejos en los que siempre me he mirado, mi padre y mi hermano Jaime, a quienes permítanme un emocionado recuerdo desde aquí y mi cuñado, el Prof. Brugger, siempre han estado en el ámbito del medicamento.

Pude haberme dedicado a la investigación farmacológica, pero mi vocación y mis anhelos me guiaron al ejercicio de la clínica y al contacto con las pacientes. Pero, ¿qué sería de los clínicos sin el arsenal medicamentoso que nos sustenta? Quizás la evidencia de cómo ha evolucionado la tocoginecología desde el antiguo “arte de par-tear” a la compleja ciencia,



Prof. Arturo Brugger

tanto obstétrica como ginecológica, en que hoy se ha convertido mi especialidad conteste a la pregunta anterior. Y es de reseñar que este cambio espectacular se ha dado en el último siglo apoyado en el avance importantísimo de la técnica y de la farmacología.

Y, si Vds. me lo permiten, voy a intentar hacer un breve repaso histórico, de los fármacos que han supuesto un hito ayudando a convertir en ciencia “el arte de par-tear”.

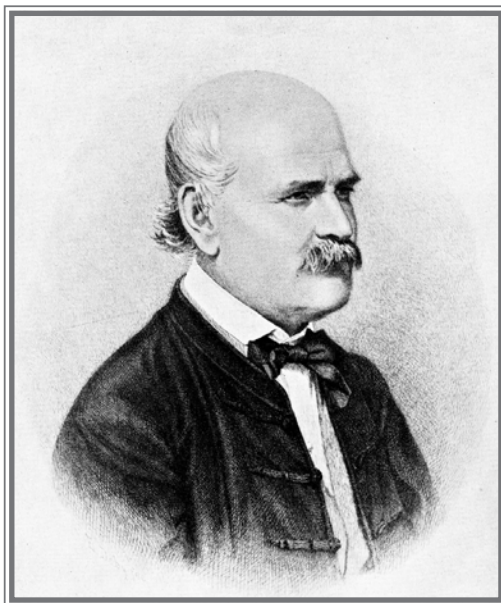
El parto y el aborto han sido eventos que se desencadenaban cuando se desencadenaban, que no se podían parar y que han sido y desgraciadamente en el tercer mundo, siguen siendo, la mayor causa de mortalidad de las mujeres. Al margen de las malposiciones fetales y de las desproporciones pelví fetales, que complicaban la tocurgia, dos han sido las causas fundamentales de las numerosas muertes maternas, la infección y la hemorragia.

La asepsia y los antibióticos llegaron para solucionar el primero

de estos gravísimos problemas. Cada vez el arsenal de antibióticos es mayor, la especificidad de ellos contra los distintos gérmenes es mayor y su utilización es universal. La aparición de la Penicilina, los Beta lactámicos en general, los macrólidos, la asociación de varios de ellos, la Clindamicina... No voy a hablar más de ellos porque cualquiera de Vds entiende más que yo del tema, pero es preciso señalar que ha sido una aportación importantísima y fundamental de quienes se han dedicado a la investigación y elaboración de dichos fármacos.

La otra gran causa de muerte materna eran las hemorragias. Aunque los alcaloides del cornezuelo del centeno se conocen desde muy antiguo, la ergotamina pudo estar en el origen del juicio de las brujas de Salem por su efecto similar al LSD, es a principios del siglo XX que se empieza a utilizar otro alcaloide del cornezuelo, la ergometrina, el clásico Methergin, para el tratamiento de las hemorragias puerperales y de las hemorragias post aborto. Produce un importante efecto vasoconstrictor y también efecto úteroconstrictor, por lo que contrae el útero átono post parto a la vez que cierra las boquillas vasculares del lecho placentario, consiguiendo

que el útero esté contraído y que deje de sangrar. En algún momento se pretendió utilizar para provocar el parto, pero está absolutamente proscrito ya que puede provocar tetania uterina con efectos mortales para el feto. Tiene utilidad también para finalizar un aborto ya que por el efecto uteroconstrictor que tiene ayuda a expulsar los restos fetales o placentarios que queden retenidos. Aunque hoy en día está ampliamente superado por la oxitocina y las prostaglandinas, aún tiene sus indicaciones y se sigue usando en ocasiones. Al-



Ignaz Semmelweis

guien dijo que era una de las sustancias que mas vidas ha salvado en los partos y abortos.

Además de conseguir disminuir la infección y la mortalidad materna se ha conseguido conducir el parto e inducir el aborto.

La oxitocina es una hormona que se produce en el hipotálamo y se segrega a través de la hipófisis provocando contracciones uterinas y estimulando la subida de la leche. Este es el fármaco de elección para inducir los partos. Su administración monitorizada provoca contracciones uterinas, regula las mismas y favorece el triple gradiente descendente. Se aisló en 1953, siendo un octapéptido. Su liberación por la hipófisis se desencadena por el estímulo del pezón y por el reflejo de Ferguson, que consiste en dilatar el cérvix uterino durante el parto. No obstante, aunque se libera de forma espontánea, hoy en día se utiliza en perfusión aumentando progresivamente la dosis, hasta conseguir establecer una dinámica regular durante el periodo de dilatación del parto. Como tiene efecto favorecedor de las contracciones facilita el periodo expulsivo del parto y a su vez la contracción uterina postparto, evitando así la hemorragia puerperal. Actualmente hay un derivado de la Oxitocina, la Carbetocina (Duratobal), con una acción constrictora mucho mas potente y que se utiliza fundamentalmente una vez ha finalizado la extracción del feto en las cesáreas, provocando una rápida e importante contracción uterina y una reducción drástica del sangrado.

Las prostaglandinas son sustancias que se encuentran en gran parte del organismo, como riñón, pulmón, tejido nervioso, timo, útero, etc. y ejercen efectos diversos según donde actúen. Se descubrieron en 1935 trabajando con líquido seminal y fue en 1950 cuando Von Euler y Bergstrom las aíslan y por su primitivo origen prostático las llaman Prostaglandinas. Son derivados cíclicos del ácido araquidónico, de 20 átomos de carbono. Tienen un anillo ciclopentano plano y la colocación de las cadenas laterales y los distintos radicales dan lugar a un gran número de esteroisómeros. Fundamentalmente, en obstetricia, se utilizan la PGE y la PGF2alfa. Su acción sobre el útero consiste en provocar contracciones, como hacía la oxitocina, pero se diferencian de esta por su mecanismo de acción y por las indicaciones que tienen. Si la oxitocina ejerce su acción en un ambiente estrogénico importante, es decir, en el tercer trimestre de gestación y mejor en medio salino, las

Prostaglandinas ejercen su acción cualquiera que sea el nivel de estrógenos. Por eso al final del embarazo la oxitocina es más efectiva, pero al principio del embarazo actúan mucho más las Prostaglandinas. Además las contracciones que provocan las Prostaglandinas son más incoordinadas y no mantienen el tono basal entre contracciones, como hace la oxitocina. Por ello las Prostaglandinas se utilizan en la inducción de los abortos en el primer trimestre de gestación y no en la inducción del parto en el tercer trimestre de gestación. En el tercer trimestre se utilizan en lo que hoy llamamos “preinducción”. Uno de mis maestros más queridos, el Prof. Javier Monleón,



Ulf von Euler

decía que eso de la preinducción no existe. Sólo por una vez en la vida disiento de él. Cuando nos planteamos, por el motivo que sea, inducir el parto y las condiciones obstétricas son muy desfavorables, antes de empezar con la administración de oxitocina, hoy en día administramos Prostaglandinas con el fin de iniciar contracciones uterinas que modifiquen las condiciones del cérvix uterino y faciliten la dilatación. Como las contracciones que provocan las Prostaglandinas son más incoordinadas que las que provoca la oxitocina y como entre contracción y contracción no se recupera el tono basal igual que con la oxitocina, una vez conseguido el propósito inicial se debe suspender la administración de Prostaglandinas y continuar con oxitocina. Pero no cabe duda de que inducciones que estaban condenadas al fracaso, gracias a las Prostaglandinas han evolucionado favorablemente, disminuyendo el número de cesáreas. Además de las citadas indicaciones de aborto y preinducción, también se utilizan en caso de atonía uterina por el efecto uteroconstrictor que provocan las contracciones.

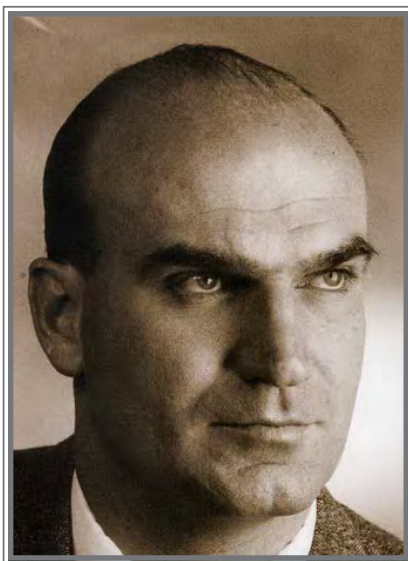
He dicho al principio que antaño el parto y el aborto eran eventos que acontecían cuando acontecían y no podíamos hacer nada al respecto. Ya hemos nombrado los principales fármacos que nos han permitido decidir el acabar una gestación que por el motivo que sea se prolonga mas de lo deseado o que por indicación fetal conviene acabar antes de que se inicie el parto espontáneo, así como controlar la hemorragia puerperal y también inducir un aborto en el primer trimestre de gestación. Pero en ocasiones nos planteamos justo lo contrario, intentar tratar una amenaza de aborto o intentar evitar un parto prematuro con las consecuencias negativas que puede tener para la supervivencia fetal. También aquí los investigadores nos han permitido pasar de impotentes espectadores a intentar actuar, de forma mas o menos efectiva, retrasando el momento del parto o intentando evitar un aborto no deseado de primer trimestre.

Permítanme una anécdota que le oí contar al Prof. Brugger. Hace ya muchos años, cuando él era un joven investigador que trabajaba en el laboratorio de Farma de la facultad de medicina de Valencia y hacía sus experimentos con Beta miméticos y útero de rata le propuso al Prof. Bonilla, a la sazón catedrático de obstetricia , utilizarlos durante el parto y contaba que el Prof. Bonilla le dijo que una vez iniciado el trabajo de parto, ni el Cielo lo paraba. Bien, pues se consiguió inhibir la dinámica establecida.

Los Beta miméticos fueron los primeros tocolíticos utilizados con éxito. El Ritodrine, el conocido *Pre-par*, ha sido el fármaco que mas se ha utilizado durante muchos años, consiguiendo inhibir las contracciones uterinas y dilatar el momento del nacimiento. Esto ha sido muy importante porque se conseguía retrasar el parto y por lo menos daba tiempo a intentar madurar los pulmones del feto. El problema era que no se podía utilizar de forma prolongada por sus graves efectos secundarios , tanto sobre la madre, como sobre el feto. Provoca alteraciones de la frecuencia cardíaca como taquicardias, retiene Na⁺ y líquidos y hay descritos casos de muerte materna por edema agudo de pulmón. También puede provocar hiperglucemia y acidosis. En el feto provoca taquicardia e hipertrofia del tabique interventricular. Si que se ha utilizado con éxito para solucionar hipertonías o taquisistolias que, durante el parto, afectaban al bienestar fetal y permitir así una cesárea de urgencia salvando al neonato y evitando complicaciones neonatales. En mi

opini3n Ritrodine ha salvado muchos fetos y ha evitado muchas acidosis fetales durante el parto gracias, entre otros, a los trabajos del Dr. Caldeyro Barcia, que nos permiten tener controlado el bienestar fetal durante la dilataci3n.

Otros tocol3ticos. Si las Prostaglandinas intervienen en el desencadenamiento de las contracciones uterinas, se pens3 que los inhibidores de la s3ntesis de Prostaglandinas servir3an para parar la din3mica uterina. Dentro de este grupo se ha utilizado la Indometacina. Al igual que los Beta mim3ticos, tampoco se debe utilizar en periodos de tiempo prolongados, no superiores a 48 horas. En la madre



Roberto Caldeyro Barcia

puede provocar aumento del tiempo de sangrado, ulcera gastroduodenal, enfermedad renal. En el feto provoca cierre del ductus arterial, hemorragia interventricular y posible insuficiencia renal. En mi experiencia, la Indometacina pr3cticamente no se utiliza, quiz3s porque estudios randomizados la asocian a una mayor tasa de muerte fetal.

Nifedipino. No est3 aclarado todav3a porqu3 el 3tero gr3vido empieza a contraerse y por lo tanto empieza el parto, las teor3as son m3ltiples y ninguna da respuesta a todos los interrogantes, pero es sabido que para que se produzca la contracci3n de las fibras musculares del miometrio intervienen diversos factores. En general los estr3genos aumentan la contractilidad uterina y la progesterona la inhibe actuando sobre los receptores de membrana de las c3lulas diana. Pero lo que se sabe desde hace mucho es que para que el m3sculo se contraiga se necesita que se libere el Ca^{++} intracelular a trav3s de los canales del Ca^{++} de la membrana celular. Bas3ndose en este hecho se pens3 que bloqueadores de los canales del Ca^{++} impedir3an las contracciones y se empez3 a usar el Nifedipino. Este f3rmaco se administra por v3a oral y salvo hipotensi3n arterial, rubor y ocasional cefalea, no tiene efectos

contraproducentes en la madre. Tampoco se conocen efectos secundarios importantes en el feto. Es efectivo inhibiendo las contracciones y no hay un tiempo determinado para su utilización. Una revisión de la Cochrane de 2002 lo etiqueta como mas eficaz que los Beta miméticos y con menos riesgos. Hasta ahora se utilizaba el Adalat como preparado comercial, pero no sé por qué la tocolisis no está especificada como una de sus acciones y acaban de sacar al mercado el "Nifo-par", que es lo mismo, pero en solución. Yo lo he utilizado satisfactoriamente en muchas ocasiones y no he tenido problemas. Claro que hace mucho tiempo, cuando no teníamos tanta presión judicial, también utilicé el Ventolín con buenos resultados.

Lo mas reciente que yo conozco como tocolítico es el *Atosibán*, que es un antagonista de la oxitocina. Tiene como ventaja su especificidad para el tratamiento de la amenaza de parto prematuro y su mejor nivel de seguridad, ya que no se han descrito graves efectos secundarios con su utilización ni en la madre ni en el feto. Parece que tiene una efectividad similar a la del Pre-par o Ritodrine, pero es más específico y menos peligroso. Es lo que mas se utiliza hoy en día, administrándose en perfusión y por un tiempo máximo de 48 horas.

Todos estos fármacos tienen como misión, salvo en el caso de una tocolisis urgente por un sufrimiento fetal agudo, dilatar en lo posible un parto prematuro, pero eso no serviría para nada en un embarazo de menos de 34 semanas si no pudiésemos mejorar la madurez pulmonar fetal antes del nacimiento. Hemos visto que en la mayoría de los casos las pautas son de 48 horas como máximo. ¿Qué ventaja tiene que el niño nazca a las 30semanas mas 2 días que el que nazca a las 30 semanas? Ninguna, si acaso aumentar el riesgo de corioamnionitis en algunos casos. Por eso su indicación, hoy en día es siempre antes de las 34 semanas y se debe completar el tratamiento administrando corticoides para acelerar la madurez pulmonar fetal y, en su caso, con protección antibiótica. Los corticoides que se utilizan son, en teoría, la Dexametasona y la Betametasona, pero a efectos prácticos siempre utilizamos El Celestone Cronodose, o sea la Betametasona, administrando dos viales con un intervalo de 24 horas.

Y también antes he señalado que en la contractilidad uterina intervienen, entre otros muchos factores, los estrógenos induciéndola y la progesterona inhibiéndola. Igual que no se porque se produce el parto

en el momento en que se produce y no antes o después, tampoco se porque se produce el aborto no deseado en el primer trimestre. Se han descrito infinidad de teorías, endógenas y exógenas, pero pienso que todas, o casi todas, empíricas. Hoy se le da una importancia tremenda a las alteraciones genéticas, pero por un lado siguen abortándose fetos aparentemente normales y siguen naciendo fetos con trisomías, deleciones y demás alteraciones. O sea, que seguimos sin saber que pasa en un gran número de casos. Pero con embrión vivo, aparentemente normal, o ecográficamente normal para el tiempo de embarazo, podemos tratar la amenaza de aborto, cosa que tampoco se podía hacer hace un siglo. Al reposo de la madre y a la abstinencia sexual le podemos añadir la toma de Progesterona. La aparición de la Progesterona pura micronizada nos ha permitido, sin prácticamente ningún riesgo, intentar frenar la contractilidad uterina y por tanto la dilatación cervical y el sangrado consiguiente. Desde principios del siglo pasado, en que se sintetizó la medroxiprogesterona, han aparecido numerosos derivados, pero todos ellos tenían sus riesgos. Al sintetizar y comercializar exactamente la misma hormona que fabrica el ovario, su administración se ha generalizado con magníficos resultados.

Y para acabar con la obstetricia, aunque no es mi campo, no puedo dejar de citar el gran avance que ha supuesto la anestesia epidural. Los anestésicos locales, sobre todo la Mepivacaina y en caso necesario la sedación con Propofol, han cambiado de forma espectacular, la vivencia del parto.

Otro campo en el que los logros han sido espectaculares es el de la Reproducción asistida. Es un campo muy novedoso en el que la unión de la técnica y la aparición de nuevos fármacos ha conseguido lo que hasta hace poco era impensable. El conocimiento de los múltiples factores que favo-



Steptoe and Edwards

recen o dificultan la ovulación ha dado lugar a la aparición progresiva de técnicas y de medicamentos que han conseguido llevar a buen término un embarazo en una mujer estéril, incluso en una mujer post menopáusicas. La valoración ética o moral de estos logros se escapa de esta charla. Pero, puesto que de medicamentos hablamos, nombremos el citrato de clomifeno como favorecedor de la ovulación al bloquear el feed back negativo del estradiol sobre el hipotálamo y estimular consecuentemente la producción de FSH-LH, la bromocriptina como tratamiento de la hiperprolactinemia, que es causa de anovulación. La utilización de agonistas de la GN RH y de los estrógenos y progesterona para lograr el mejor ambiente hormonal para la ovulación e implantación y por supuesto la utilización de la FSH y la LH, hormonas que regulan el ciclo ovárico y que en definitiva son las que conjuntamente dan lugar a la ovulación. La FSH y la LH han sufrido una importante evolución en su presentación al clínico, desde los iniciales preparados obtenidos de la orina de mujeres embarazadas hasta las muy purificadas hormonas recombinantes que se usan hoy en día. Desde el nacimiento de la primera niña probeta, como se la denominó en 1978, conseguido por los doctores Steptoe y Edwards, las TRA han evolucionado de manera asombrosa, pero nadie duda que aquello fue un hito importantísimo en la historia de la medicina. El arsenal de preparados farmacológicos, inductores o inhibidores de procesos enzimáticos que intervienen en la ovulación, que disminuyen la resistencia a la insulina, que permiten la inseminación del óvulo y el posterior estudio genético del mismo fecundado previo a su implantación, daría lugar a una clase, o a varias clases, impartidas por especialistas, pero la reseña del hito histórico, farmacológico, médico, queda hecha.

Y también en el campo de la ginecología ha habido avances espectaculares, que han cambiado la vida de las mujeres.



Alexander Fleming

El azote de la sífilis y la gonorrea se controló gracias a la aparición de la Penicilina, de la Eritromicina en mujeres alérgicas a Beta lactámicos o de tetraciclinas como la Doxiciclina. Las Tricomoniasis se tratan bien con Metronidazol. Clamidia responde bien a la Clindamicina. Las distintas infecciones por hongos, fundamentalmente las candidiasis se tratan con Fluconazol y sus derivados. Las verrugas genitales han pasado de quemarse con Podofilino a tratarse con fármacos que inhiben la reduplicación vírica. En fin, las infecciones de transmisión sexual, algunas muy graves, otras no tan graves, pero muy incómodas, han dejado atrás los tratamientos con mercuriales, o con tratamientos caseros como el yogur para los hongos para dar lugar a tratamientos efectivos y científicos gracias a la aparición y desarrollo de los antibióticos y los antifúngicos, entre otros.

El conocimiento de la influencia del tiroides, del eje hipotálamo-hipófiso- ovárico, del ciclo ovárico, de los mecanismos de feed-back y el suministro por la industria farmacéutica de las correspondientes hormonas femeninas, nos han proporcionado el medio de cambiar, no solo algunas de las patologías femeninas mas comunes, sino también el concepto de la libertad sexual de la mujer, la regulación de la natalidad y el tratamiento de los problemas derivados de la menopausia.

Los estrógenos. Se producen en el ovario y en cantidades menores en las suprarrenales y en la grasa periférica. Se conocen tres estrógenos naturales, el estriol, el estradiol y la estrona. La estrona es el menos potente y se produce en la grasa periférica, químicamente deriva de la progesterona. El estriol se aromatiza a partir de la androstendiona y el estradiol se aromatiza a partir de la testosterona. Se empiezan a producir en cantidades significativas en la menarquia cuando los ovarios empiezan a funcionar y actúan en múltiples sistemas del organismo. Favorecen la producción de HDL colesterol y por tanto evitan la placa de ateroma, intervienen en el metabolismo óseo compitiendo con la PTH evitando la resorción ósea, y fundamentalmente son los responsables del desarrollo de los caracteres sexuales femeninos y su mantenimiento, desarrollo del vello púbico, de la tersura de la piel, de la distribución grasa femenina, de las mamas y de los genitales femeninos, actuando sobre la vagina, el endometrio proliferándolo y sobre los ovarios, la ovulación y el ciclo menstrual conjuntamente con la progesterona.

Desde principios del siglo XX se sabe que la Progesterona es una hormona que se produce en el Cuerpo Lúteo del ovario. En 1935 Butenandt consigue sintetizarla y establecer su estructura esteroidea, pero las cantidades que se conseguían a expensas del cuerpo lúteo eran muy escasas y es tres años después cuando se consigue su producción industrial a partir del Colesterol. Por otra parte, también desde principios del siglo XX se conoce que la administración de dosis altas de Progesterona tenía efecto

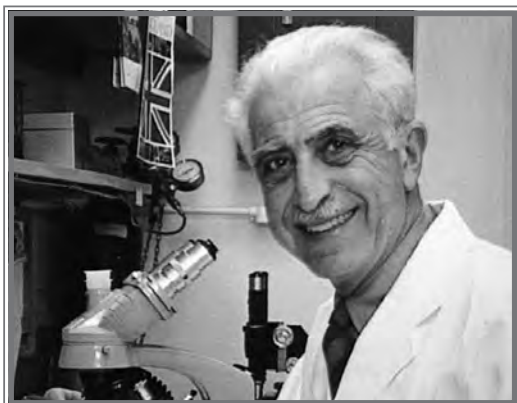
anticonceptivo en animales de experimentación. A parte de en el cuerpo lúteo del ovario, la Progesterona se produce en dosis muy altas en la placenta. Desde el principio se le conoce una acción fundamental en el embarazo, ya que se consiguió aislar dosis muy altas en la orina de embarazadas. Pero realmente su acción se inicia antes del embarazo, ya que es la encargada de decidualizar el endometrio proliferado por los estrógenos y prepararlo para que acoja al óvulo fecundado. Su nivel en el organismo femenino aumenta después de la ovulación, cuando el folículo se ha convertido en cuerpo lúteo y su descenso brusco da lugar a la menstruación si no hay embarazo, ya que desaparece su supuesta acción fijadora del endometrio al miometrio.



Adolfo Butenandt

Hay múltiples derivados sintéticos de la Progesterona, de los que luego hablaré brevemente, pero es el Acetato de Medroxiprogesterona, a mi entender, el que mas efectos beneficiosos ha generado. A dosis bajas sirve para regular el ciclo menstrual, cortar el sangrado intermenstrual producido por la anovulación, inducir la regla por privación

cuando se produce amenorrea, tratar las hipermenorreas y a dosis altas se ha utilizado mucho como anticonceptivo y como tratamiento de los procesos hiperplásicos endometriales. Incluso como tratamiento coadyuvante en procesos neoplásicos estrógeno dependientes.



Gregory Pincus

Y con esto llegamos a lo que yo considero otro hito en la historia de la ginecología. En 1951 el Dr. Luis Miramontes consiguió sintetizar la noretisterona y en 1953 el Dr. Gregory Pincus consiguió la primera píldora anticonceptiva al asociarla al mestranol. Inicialmente se comercializó como regulador del ciclo menstrual, pero ya se sabía que tenía efecto

anticonceptivo y pronto la FDA la incluyó como tal. A continuación se sustituyó el mestranol por etinilestradiol, desde entonces todos los anticonceptivos orales combinados llevan etinilestradiol como estrógeno. El siguiente paso fue bajar las dosis de etinilestradiol de 0,05 mg a 0,03 y esto, prácticamente se ha mantenido estable. Lo que ha cambiado mucho ha sido la progestina (derivado de la progesterona) que se ha asociado al etinilestradiol. La noretisterona se sustituyó por levonorgestrel y norgestrel y estos fueron sustituidos por desogestrel, gestodeno, norgestimato etc., dando lugar a lo que conocemos como anticonceptivos de primera, segunda, tercera y cuarta generación. El descenso de la dosis de etinilestradiol conllevó la disminución de retención de líquidos, aumento de peso y migrañas y con las distintas progestinas se pretende mejorar el control del ciclo, evitar el sangrado intermenstrual, disminuir el riesgo de tromboembolismo etc. Yo creo que no se ha avanzado nada con respecto a la asociación de levonorgestrel – etinilestradiol, de segunda generación, pero eso es una opinión personal mía. Si que hay un anticonceptivo distinto que es eficaz, es el que utiliza acetato de ciproterona como progestina, por su acción antiandrogénica que manteniendo su eficacia como anticonceptivo, regula bien el ciclo y va muy bien para el acné y el vello.

Y por finalizar con los anticonceptivos hormonales voy a nombrar lo que yo sí que considero otro hito importante. Es el DIU Mirena. Es un dispositivo intrauterino en forma de T que libera una dosis constante y muy baja de Levonorgestrel. A parte de una muy alta seguridad como anticonceptivo, disminuye el sangrado hasta hacer desaparecer la regla en un periodo de tiempo de tres meses a un año y tiene una duración de cinco años. Esto conlleva también la desaparición de las molestias asociadas a la menstruación. Pero para mí, lo más importante es que al inducir una amenorrea ha evitado muchísimas histerectomías que se habrían realizado por sangrado abundante e irregular.

Y para finalizar una breve mención a la THS. Parafraseando al Prof. Fernando Bonilla citaré a los benditos estrógenos. Los estrógenos son las hormonas de la feminidad. La desarrollan y la mantienen y protegen a las mujeres contra las enfermedades cardiovasculares, la osteoporosis, la pérdida del pelo, el cambio de la disposición de la grasa, la disminución de la libido y el sdme. neurovegetativo de la menopausia. Una vez acontece esta, que no es una enfermedad, sino un periodo de la vida, empieza el envejecimiento de la mujer. Bueno, pues si sustituimos los estrógenos que ha dejado de producir el ovario, por estrógenos administrados por vía oral, podemos revertir los efectos de la menopausia y retrasar el envejecimiento de la mujer. Para mí hay dos tipos de tratamiento, la Tibolona y todos los demás. La Tibolona es un fármaco con acción estrogénica, progestérgica y androgénica, con lo cual cada acción hormonal contrarresta los efectos nocivos de las otras, ejercitando sus acciones beneficiosas. Su margen de seguridad es muy amplio. Todos los demás son la asociación de estroprogestativos, exactamente igual que los anticonceptivos combinados orales, pero en los que se ha sustituido el etinilestradiol por el estradiol, que es un estrógeno natural menos potente que el etinilestradiol y con menos efectos secundarios. Al estradiol se le asocian las diferentes progestinas que se le asocian a los anticonceptivos dando lugar a los diferentes preparados comerciales, pero lo primero que te indican es que estos tratamientos no son anticonceptivos al tener el estradiol un efecto mucho menos potente.

Y con esto concluyo. No he pretendido dar una lección de farmacología, ni de obstetricia y ginecología, ni hablar de los tremendos avances tecnológicos, ni quirúrgicos, ni anestésicos, ni antineoplásicos que han dado lugar a la actual obstetricia y ginecología. Tan solo he querido hacer un repaso por lo que considero aportaciones fundamentales, hitos farmacológicos, que nos han ayudado a avanzar en nuestro quehacer diario.

Muchas gracias.



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

SOBRE EL ARQUETIPO
DEL *PHÁRMAKON* EN LA
LITERATURA CERVANTINA

Francisco López Muñoz

Leído el 25 de marzo de 2019

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL ACADÉMICO DE NÚMERO

ILMO SR. D. FERNANDO RIUS ALARCÓ

Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana

Excmas. e Ilmas. Autoridades

Excmos. e Ilmos. Señoras y Señores académicos

Queridos compañeros y amigos

Señoras y Señores

La Junta de Gobierno de la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana, en sesión celebrada el 11 de febrero de 2019 y en cumplimiento del Artículo 7 de los correspondientes estatutos, acordó proponer como Académico Correspondiente al Dr. D. Francisco López Muñoz.

La Institución honra a mi persona como su portavoz a fin de presentar al nuevo académico, a través del justo reconocimiento de su gran mérito y tributarle el testimonio de admiración y amistad que su persona merece y me merece. Mi agradecimiento, en consecuencia, por algo que para mi resulta tan grato como emotivo.

La extensión del tradicional *curriculum vitae* obliga en este caso a hacer un resumido recorrido a través de su amplia vida académica, dejando aspectos, no por carecer de interés, sino por motivo de espacio y tiempo.

D. Francisco López Muñoz nació en Montizón (Jaén) en el año 1964, pero se crio en Villahermosa (Ciudad Real), en pleno Campo de Montiel, cuna de *El Quijote*. Tal vez esta circunstancia influiría, de alguna manera, en el desarrollo de su variada y rica vocación académica. Allí estudió Educación General Básica, continuando el Bachillerato en el Instituto Francisco de Quevedo de Villanueva de los Infantes. Siempre ha estado vinculado estrecha y familiarmente a Villahermosa, donde contrajo matrimonio. Con vínculos familiares en la Comunitat Valenciana, acude con frecuencia a visitarles, entre otros a una hermana farmacéutica en el municipio alicantino de Muro de Alcoy, a una cuñada natural de Navarrés, así como a su familia materna, residentes en un municipio situado en la *l'Horta Nord valenciana*, Albalat del Sorells.

Su extensa **formación universitaria** comienza con la licenciatura en Medicina y Cirugía en la Universidad Complutense de Madrid, en 1988, y con el grado de Doctor en Medicina y Cirugía, en 1993, con la Tesis Doctoral titulada "Efecto de la denervación química en el desarrollo postnatal de la glándula pineal de rata", a la que se le otorgó el Premio Extraordinario de Doctorado de la Universidad Complutense. Volvió a obtener un segundo título de Doctor en Lengua Española y Literatura, en 2015, por la Universidad de Alcalá, con la Tesis titulada "Las sustancias psicotrópicas en los textos cervantinos: Tras el rastro del *Dioscórides* de Andrés Laguna", que también fue calificada con sobresaliente *cum laude*. Su doble doctorado hizo bueno el fragmento de Edmund Pellegrino, Director del Instituto de Ética de la Universidad de Georgetown:

La medicina es la más humana de las artes, la más artística de las ciencias y la más científica de las humanidades.

Asimismo, es Especialista en Medicina Farmacéutica por la Universidad Complutense de Madrid y Diplomado en Estudios sobre el Holocausto por la International School for Holocaust Studies de Yad Vashem (Jerusalén, Israel).

Su ya larga **actividad profesional** se inicia en el Departamento de Biología Celular de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense, que dan paso a su vinculación, en el año 1992, con la Industria Farmacéutica, al incorporarse al Laboratorio Farmacéutico Juste S.A.Q.F., inicialmente como adjunto a la Dirección Médica y, desde 1997, como Director Médico. Desde su responsabilidad como Director Médico tendrá ocasión de conocer la Industria Farmacéutica a través de las numerosas actividades que pasa a controlar durante más de 17 años, entre otras: investigación clínica (diseño y puesta en marcha de ensayos clínicos y epidemiológicos); dirección de la Unidad de Far-

macovigilancia, como Responsable de Seguridad de Medicamentos, creando dicha Unidad en 1994 y elaborando sus Procedimientos Normalizados de Trabajo (registro, seguimiento y notificación de las RAMs, elaboración de Informes Periódicos de Seguridad, etc.); creación de la Sección de Publicidad de Medicamentos de Uso Humano, en 1995; coordinación de actividades científicas de la compañía (symposium, reuniones, congresos, relaciones públicas, etc.). Las principales áreas terapéuticas en las que desarrolló su actividad durante este periodo fueron principalmente Sistema Nervioso Central (depresión, trastorno bipolar, trastornos del sueño, TDAH, epilepsia, esclerosis múltiple, etc.), Ginecología (anticoncepción, terapia hormonal sustitutiva, fitoterapia ginecológica), Cardiovascular (hipertensión arterial, dislipemias), y Analgesia/Inflamación.

Paralelamente mantiene una continua vinculación con la Universidad, a través del Departamento de Farmacología de la Universidad de Alcalá, desde donde su grupo llegó a consolidarse, a través de sus numerosos y excelentes trabajos, como un equipo de referencia a nivel internacional en el campo de la Psicofarmacología.

Mi interés por esta disciplina me llevó hasta allí. El estudio y conocimiento de los psicofármacos y de los trastornos mentales me resultan un campo especialmente atractivo. Xavier Barlett, recientemente, hace una interesante reflexión al respecto, que muestra el aún desconocimiento de la ciencia en esta materia:

La cruda verdad es que los diagnósticos clínicos son en realidad meras descripciones de conductas humanas, pues no hay pruebas de laboratorio o de ningún otro tipo que certifiquen objetivamente lo que es un "trastorno mental". Esto es, no hay análisis de sangre, saliva u orina, escáneres cerebrales, pruebas genéticas, etc. que apoyen los llamados "diagnósticos". En otras palabras, así como se pueden medir los niveles de azúcar en pacientes de diabetes, no hay forma de medir los niveles de neurotransmisores en el cerebro, y en consecuencia no se puede ajustar o equilibrar algo que no es objeto de medición.

En 2011, el Dr. López Muñoz se incorporó a la Universidad Camilo José Cela (Madrid). En la actualidad, es Profesor Titular de Farmacología, Director de la Escuela Internacional de Doctorado (cargo asimilado a Decano), Presidente del Comité de Ética de la Investigación y Adjunto a la Consejería-Dirección de Profesorado (cargo asimilado a Adjunto a Vicerrector), y forma parte de diversas comisiones y órganos de gobierno de la Universidad, como el Consejo de Gobierno y la Comisión de Innovación e Investigación. Dispone de resolución positiva del Consejo de Universidades otorgando la exención para la acreditación al Cuerpo de Catedráticos de Universidad.

Asimismo, es miembro investigador del Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre de Madrid y del Portucalense Institute of Neuropsychology de la Universidade Portucalense Infante Dom Henrique de Oporto (Portugal), y miembro de la Comisión Nacional de ANECA (Ministerio de Educación, Cultura y Deporte) del Programa ACREDITA-Doctorado de Valoración para la Renovación de la Acreditación Inicial de los Títulos Oficiales de Doctorado.

Ha dirigido 16 Tesis Doctorales y ha participado en numerosos proyectos de investigación financiados en convocatorias competitivas (incluyendo FIS, PNSD). En la actualidad cuenta con evaluación positiva de la CNEAI de tres sexenios de investigación y ha actuado como evaluador de proyectos de investigación para la UEFISCDI (Executive Agency for Higher Education, Research, Ministry of Education, Research, Youth and Sport, Gobierno de Rumanía), el HRB (Health Research Board Agency, Department of Health, República de Irlanda) y la AEI (Agencia Española de Investigación) – ANEP (Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva) del Ministerio de Economía, Industria y Competitividad del Gobierno de España.

En el ámbito de la **edición y obras escritas**, hay que recordar que el Prof. López Muñoz es autor/editor de 26 libros, entre los que cabe mencionar la *Historia de la Psicofarmacología*, en tres volúmenes, editada por Editorial Médica Panamericana, 2007 – y editada en inglés por NPP Books, Arlington, USA, 2014-, que constituye un texto de referencia en el ámbito de la Psicofarmacología; *Neurobiology of Depression*, de la prestigiosa serie Frontiers in Neuroscience, 2012; *Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): Epidemiology, Treatment and Prevention*, editado por Nova Science Publishers, 2015; *Melatonin, Neuroprotective Agents and Antidepressant Therapy*, editado por Springer International, 2016; y *El vuelo de Clavileño. Brujas, locos, pócimas, fármacos, médicos e inquisidores a través de la literatura cervantina*, Delta Publicaciones, 2017.

Con más de 625 publicaciones científicas relacionados con la psicofarmacología y otros campos de la farmacología y las neurociencias, sus principales líneas de investigación se han centrado precisamente en el ámbito neurocientífico: las bases neurobiológicas de las drogodependencias y de la patología dual, las interacciones medicamentosas de los psicofármacos, la neurobiología de la agresividad, las técnicas bibliométricas aplicadas a las disciplinas neuropsiquiátricas, los tratamientos de combinación en pacientes con trastornos depresivos y psicóticos y la historia de la psicofarmacología y las neurociencias (los abusos psicofarmacológicos cometidos durante el III Reich; la interpretación histórica de los asientos anatómicos del alma humana; diferentes aspectos de la vida y obra de Santiago Ramón y Cajal; y el empleo de agentes psicotrópicos en los textos literarios cervantinos y de otros autores del Siglo de Oro).

El recipiendario es Director del Consejo Editorial Internacional de la Colección "Humanidades Médicas: Cultura, Arte, Ciencia y Salud" (Delta Publicaciones, EDIBERUN, Editores Iberoamericanos Unidos, Madrid) y miembro de 57 comités editoriales de revistas internacionales de su especialidad.

Su participación en reuniones y **actividades científicas** viene reflejada por haber formado parte del Comité Organizador de 28 Congresos del área de la farmacología y psiquiatría, y haber impartido 33 ponencias en congresos y más de 160 comunicaciones científicas en congresos internacionales y nacionales.

Ha sido o es miembro de número de diferentes sociedades científicas, incluyendo el CINP (*Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum*), ENA (*European Neuroscience Association*), IBRO (*Internacional Brain Research Organization*) o CSA (*Cervantes Society of America*), así como de redes nacionales e internacionales, como la Red de Trastornos Adictivos (RedRTA) de RETICS (Redes Temáticas de Investigación Cooperativa en Salud, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo), o la *International Network for the History of Neuropsychopharmacology* (INHN). También ha sido miembro del *Public Policy and Ethics Committee* de la *International Society of Pharmacoepidemiology* para la Unión Europea y miembro (experto y relator) del Grupo de Consenso de la Sociedad Española de Psiquiatría sobre Patología Dual. Actualmente es consejero de la *Lectio Magistralis* Doctor Andrés Laguna de la Fundación Lilly.

Como profesor invitado o como director, ha participado en más de 150 cursos de postgrado y de doctorado de diferentes centros académicos nacionales e internacionales, incluyendo la coordinación de los XVI, XVII y XVIII Cursos de Verano de la Universidad de Alcalá (Departamento de Farmacología) entre 1999-2002, y ha formado parte del equipo docente del Plan Nacional de Formación Continuada del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España, acreditado por la Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud.

Cuenta con distintos **premios y reconocimientos** a su labor investigadora, como el Premio Extraordinario de Doctorado de la Universidad Complutense (1994), el Premio ATLAS de Neurociencias y Envejecimiento Saludable (2014), los Premios a la Investigación de la Universidad Camilo José Cela 2013, 2014 y 2016, el Premio *In Memoriam* Prof. Orozco Acuaviva 2015 de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz, el Premio de la Sociedad de Conduenños 2016, en su sección de Filosofía y Letras, el Premio de Humanidades 2016 de la Real Academia de Doctores de España y el Premio Real e Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Sevilla 2016 de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla.

D. Francisco López Muñoz ha recibido diferentes honores y distinciones. Entre otras, está en posesión de la Cruz de la Orden al Mérito de la Guardia Civil y es Caballero de la Orden Ecuestre, Militar y Pontificia del Santo Sepulcro de Jerusalén, con los nombramientos honorarios, por privilegio papal, de Canónigo de la Real Colegiata del Santo Sepulcro de Calatayud y Conde del Sacro Palacio de Letrán. Es Consejero de Número del Instituto de Estudios Manchegos, Miembro de Honor del Consejo Superior Europeo de Doctores, y reconocido como “*Champion*” por el *Center for Medicine after the Holocaust*, con sede en Houston (Texas, USA).

Creo que hoy, la joven Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana se enriquece con este nuevo Académico de brillante trayectoria científica y humanística. Bienvenido, pues, un nuevo miembro de la talla profesional y humana de Francisco López Muñoz.

Muchas gracias.

DISCURSO DE RECEPCIÓN COMO
ACADÉMICO CORRESPONDIENTE

SOBRE EL ARQUETIPO
DEL *PHÁRMAKON* EN LA
LITERATURA CERVANTINA

Francisco López Muñoz

Excelentísimo Señor Presidente,

Ilustrísimas Señoras y Señores Académicos y Autoridades,

Señoras y Señores:

En primer lugar, quisiera agradecer el voto de confianza que se me ofrece desde esta Institución, de reciente creación, al recibirme en el día de hoy. Este sincero agradecimiento va destinado a todos sus integrantes, pero especialmente a aquellos académicos de número que han avalado mi candidatura de ingreso, D. Diego Cortés, D. Agustín Llopis y D. Javier Hernández. A mi buen amigo D. Fernando Rius también he de agradecer hoy su pronta y gentil

disposición a dictar su discurso de recepción. Porque siguiendo las palabras del escritor norteamericano William A. Ward, “si se siente gratitud y no se la expresa, es como envolver un regalo y no darlo”. Espero, pues, estar a la altura del privilegio que se me otorga y no defraudar a los objetivos e intereses de esta Institución, sirviéndola en la medida de mis posibilidades y capacidades.

Y sin más preámbulo, procedo a leer el preceptivo discurso de recepción como académico correspondiente de esta Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana, hablándoles de la visión del uso de los agentes farmacológicos en los textos cervantinos, y particularmente de las sustancias psicotrópicas, objetivo fundamental de mi historial investigador.

Pongamos primero los antecedentes. La psicofarmacología constituye hoy en día una disciplina científica plenamente consolidada, con carta de naturaleza diferencial dentro del marco de la farmacología. Sin embargo, resultaría completamente erróneo aplicar los parámetros científicos que rigen esta disciplina al análisis histórico, en general, y al de la sociedad europea tardorrenacentista (materia que nos ocupa), en particular, no sólo en lo que concierne específicamente al fármaco, sino también, y lo que es más importante, al propio concepto de la enfermedad mental o de lo que hoy conocemos como trastorno por abuso de sustancias.

Etimológicamente, el término “fármaco” procede del griego *phármakon*, acepción que aparece en *La Iliada* y que viene a ser un arquetipo o patrón ejemplar del cual se derivan otras ideas y conceptos, entre los que destacan cuatro de nuestro interés: “remedio”, “veneno”, “antídoto” y “droga”. Por tanto, un fármaco, ateniéndonos a su concepto original, englobaría no sólo a aquellas sustancias empleadas en el tratamiento y la prevención de enfermedades, sino también a aquellas que podrían ocasionar efectos lesivos al ser administradas accidental o intencionalmente, así como a las usadas en la neutralización de dichos efectos. Finalmente, bajo este paraguas también se encontrarían



1.- Grabado en cobre (siglo XVI) de Theophrastus Phillippus Aureolus Bombastus von Hohenheim (Paracelso) (1493-1541)

todas las sustancias consumidas de forma social con el objetivo de modificar el estado de ánimo e incluso las consumidas en eventos de orientación mágica o heterodoxa. En cualquier caso, los límites entre estas cuatro caras del *phármakon* no están, incluso hoy día, totalmente perfilados, de forma que la diferencia entre medicamentos y venenos estriba en la dosis administrada, en la susceptibilidad individual o en el proceso diferencial de acumulación orgánica. Baste recordar, en este sentido, las palabras de Paracelso (Figura 1) en su obra *Defensiones*: “Todo es veneno... Sólo la dosis hace el veneno”.

El Renacimiento, en su vertiente médica, supuso un auténtico cambio de mentalidad en la forma de entender al ser humano, sus comportamientos y sus padecimientos. Adicionalmente, la introducción de la imprenta permitió una amplia difusión de los conocimientos científicos en general, y del saber médico en particular. Final-



2.- Grabado sobre demonología (1595) de Hendrik Gotzius (1558-1617)



3.- Retrato al óleo de Miguel de Cervantes, fechado en 1600 y atribuido a Juan de Jáuregui y Aguilar (1583-1641)

mente, el descubrimiento del Nuevo Mundo y la expansión comercial hacia Oriente permitió ampliar el *armamentarium* terapéutico disponible por los galenos europeos. Sin embargo, durante este periodo, incluso en su fase más tardía, pervivieron creencias y conductas propias de épocas pretéritas, enmarcadas en la irracionalidad de la magia, la brujería o la presencia del maligno (Figura 2), y también se manejaron, con objetivos extraterapéuticos, una gran cantidad de sustancias dotadas de propiedades tóxicas.

La locura y todos estos usos de los agentes psicotrópicos y venenos que afectan a la cordura, así como el manejo de productos tóxicos por parte de colectivos marginales, pueden apreciarse en las obras literarias del máximo exponente de la literatura española, Miguel de Cervantes (Figura 3), que constituyen, sin duda, un magnífico espejo en el que observar

todos los entramados sociales, usos y costumbres de la España tardorrenacentista. Precisamente, una de las constantes de los textos cervantinos reside en la continua aparición de personajes marginales y marginados, incluidos los locos, en un afán de su autor de efectuar una aguda y sagaz crítica a la sociedad en que vivió.

Pero, ¿de dónde procedían los hipotéticos conocimientos de Cervantes en materia médica y terapéutica? En este sentido, hay que tener presente que Cervantes era partícipe, como hijo de cirujano-sangrador, hermano de enfermera y bisnieto de bachiller médico, de ciertos conocimientos del arte de la medicina, conocimientos que pudo haber transfundido a sus creaciones literarias. Del mismo modo, los médicos también se encontraban entre sus amistades más íntimas. Incluso algunos autores han llegado a postular que el autor de *El Quijote* tal vez podría haber cursado específicamente algunas materias médicas. Además, Cervantes vivió durante un periodo en el que la medicina española experimentó un gran avance, destacando, en este sentido, los autores que se ocuparon de la medicina de la mente, como Oliva Sabuco de Nantes Barrera, Antonio Gómez Pereira, el valenciano Juan Luís Vives o Juan Huarte de San Juan (Figura 4), el autor español de mayor proyección científica internacional de su época, y en cuya una única obra, el *Examen de ingenios para las ciencias*, se ha querido ver una influencia directa en la concepción de *El Quijote*. También, y específicamente en relación con los enfermos mentales, Cervantes pudo haber obtenido información de primera mano, tanto clínica como terapéutica, de su contacto directo con los enfermos internados en el Hospital Psiquiátrico de Sevilla. Finalmente, en la biblioteca particular de Cervantes se han identificado varios tratados de materia médica muy conocidos en su época, entre ellos, el mencionado *Examen de ingenios*,

Oliva Sabuco de Nantes y Barrera
(1562-?)



Nueva Filosofía de la Naturaleza del Hombre (1587)

Juan Luis Vives
(1492-1540)



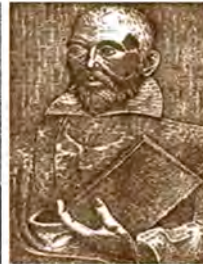
De Anima et Vita (1538)

Francisco Vallés de Covarrubias
(1524-1592)



De sacra philosophia (1587)

Juan Huarte de San Juan
(1529-1588)



Examen de ingenios para las ciencias (1575)

4.- Cuatro de las grandes figuras de la medicina española de los siglos XVI y XVII vinculadas al estudio de los trastornos mentales.

PEDACIO DIOSCORIDES

**ANAZARBEO, ACERCA DE LA MATERIA MEDICINAL, Y DE LOS VENENOS MOR-
tíferos.** Traduzido de lengua Griega, en la vulgar Caste-
llana. Se ilustra con el uso y el verdadero uso de los ven-
enos de naturaleza filosóficos y venen por el Doctor
Andrés de Laguna. Escrito de todos los
Puntos. Año.

DIVO PHILIPPO, DIVICAROLLE V. AVG.
FILIO HANAVI. OPT. MAX.



EN SALAMANCA
Por Mathias Gast. Año
1563

Con Privilegio.

B



5.- Frontispicio de la edición de 1563 del *Dioscórides (Acerca de la materia medicinal y de los venenos mortíferos)* de Andrés Laguna (1499-1560), realizada en la imprenta de Mathias Gast (n.d.-1577) (A) y retrato de Laguna, según un grabado de la edición salmantina de su *Dioscórides* de 1563 (B).

y, lo que es más importante en el tema que nos concierne, una edición salmantina del *Dioscórides* (Figura 5A) comentado e ilustrado por Andrés Laguna, posiblemente herencia paterna.



6.- Frontispicio de la edición princeps del *El Quijote* (1605), dedicada al duque de Bejar y editada por la imprenta madrileña de Juan de la Cuesta (n.d.-1627), sita en la calle de Atocha.

El médico segoviano Andrés Laguna (Figura 5B), del que tanto se hablará, puede ser considerado como el prototipo de científico humanista del Renacimiento, y aun siendo hijo de médico judeoconverso, alcanzó la fama en vida, como una de las más brillantes figuras de la cultura europea de la época, llegando a ser médico personal del Emperador Carlos V, del papa Julio III y del rey Felipe II. Aunque escribió más de 30 obras de diversas materias, incluyendo las de orden filosófico, histórico, político y literario, además de las estrictamente médicas, la obra más conocida de Laguna es la traducción comentada de la *Materia Médica* de Dioscórides.

Volviendo a Cervantes, es conocido que era muy aficionado a mencionar, comentar e incluso criticar en sus obras literarias muchos de los libros y manuscritos de los que disponía en su biblioteca particular, y, siguiendo

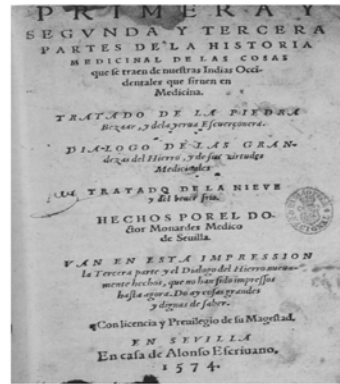
do esta línea argumentaria, el *Dioscórides* es la única obra de carácter científico-médico que cita el novelista en toda su producción literaria, en concreto en *El Quijote* (Figura 6). Por otro lado, hay que tener presente que Laguna redactó sus comentarios al *Dioscórides* mediante un discurso universal en lengua castellana, de forma que pudiesen ser utilizados y entendidos, además de por los profesionales de la medicina de la época, por personas legas en materia terapéutica, ya que evitó recurrir a la tecnificación del lenguaje vulgar. Incidiendo más en este tema, nuestro grupo ha constatado que las descripciones que hace Cervantes del efecto de algunas plantas coinciden en gran manera con las aportadas por Laguna, como se comentará posteriormente. Todos estos datos nos han permitido plantear la hipótesis de que la lectura del *Dioscórides* anotado por Laguna, pudo servir a Cervantes de fuente documental para sus pasajes de carácter terapéutico y toxicológico (véase Tabla 1).

Tabla 1: Comparación y concordancia entre diferentes pasajes de los textos literarios de Cervantes y párrafos extraídos de las anotaciones de Laguna a su *Dioscórides*, en relación con los preparados psicotrópicos terapéuticos, tóxicos y sus antídotos. ➔

Planta o preparado	Cita de Cervantes	Obra	Cita de Laguna	Capítulo del Dioscórides
Romero ¹	<i>"Y tomando algunas hojas de romero..., las mascó y las mezcló con un poco de sal, y aplicándoselas a la oreja, se la vendó muy bien, asegurándole que no había menester otra medicina"</i>	El Quijote (Parte I, capítulo XI)	<i>"majadas las hojas [de romero] y aplicadas en forma de emplasto... mitigan las inflamaciones"</i>	LXXXIII (Libro III)
Ruibarbo	<i>"tiene necesidad de un poco de ruibarbo para purgar la demasiada cólera suya"</i>	El Quijote (Parte I, capítulo VI)	<i>"por donde cuando decimos que el reobárbaro purga la cólera",</i>	II (Libro III)
Unturas alopiadas ²	<i>"tenía tal virtud que, fuera de quitar la vida, ponía a un hombre como muerto"</i>	El celoso extremeño	<i>"le hará dormir in aeternum... adormece de un tan profundo sueño que no despierta jamás"</i>	LXVI (Libro IV) XVII (Libro VI)
Filtros de amor ³	<i>"al momento comenzó a herir de pie y de mano como si tuviera alferecía, y sin volver en sí estuvo muchas horas, al cabo de las cuales volvió como atontado, con lengua turbada y tartamuda... Seis meses estuvo en la cama... sólo le sanaron la enfermedad del cuerpo, pero no de lo del entendimiento"</i>	El licenciado Vidriera	<i>"ofende principalmente al cerebro... por cuanto luego emborrachan, dan váguidos de cabeza, oscurecen la vista... se sigue luego profundísimo sueño y tan pertinaz portía de dormir, que el tal accidente no difiere nada de la letargia"</i>	LXXVII (Libro IV) XVI (Libro VI)
Tósigos ⁴	<i>"se le comenzó a hinchar la lengua y la garganta, y a ponerse denegridos los labios, y a enronquecerse la voz, turbársele los ojos y apretársele el pecho"</i>	La española inglesa	<i>"apostémaseles la lengua, hínchaseles la boca, inflámaseles y páreceles turbios los ojos, estréchaseles el aliento... y una comezón de las encias, y en todo el cuerpo"</i>	XV (Libro VI)
Polvo de unicornio	<i>"hizo dar cantidad de polvos de unicornio, con muchos otros antidotos que los grandes príncipes suelen tener prevenidos para semejantes necesidades"</i>	La española inglesa	<i>"de todas las medicinas preservativas contra pestilencia y veneno, al cuerno de unicornio se da la gloria primera... Mas esta cura sólo se puede administrar a Pontífices y Emperadores"</i>	Prefacio (Libro VI)
Ungüentos de brujas ⁵	<i>"jugos de yerbas en todo extremo fríos"</i> <i>"nos privan de todos los sentidos"</i> <i>"en la fantasía pasamos todo aquello que nos parece pasar verdaderamente"</i> <i>"gozamos de los deleites que te dejo de decir"</i> <i>"llegaron a hincarle alfileres... ni por eso recordaba la dormilona"</i>	El coloquio de los perros	<i>"compuesto de yerbas en último grado frías"</i> <i>"priva del entendimiento y sentido"</i> <i>"creen haber hecho despiertas todo cuanto soñaron durmiendo"</i> <i>"estaba rodeada de todos los placeres y deleites del mundo"</i> <i>"fue difícil despertarla, aun utilizando diversos medios"</i>	LXXV (Libro IV)

¹Como ingrediente del Bálsamo de Fierabrás. / ²Papaveráceas (opio) / ³Solanáceas (mandrágora o estramonio)

/ ⁴Solanáceas (beleño o Hyoscyamo) / ⁵Solanáceas (solano / beleño)



7.- Retrato de Nicolás Monardes (1493-1588) (A) y portada de la edición sevillana de 1574 de su obra *Historia Medicinal de las cosas que se traen de nuestras Indias Occidentales que sirven en medicina* (Biblioteca Nacional de Madrid) (B).

Y entrando ya en materia, abordamos la **primera cara del fármakon: el medicamento**. La forma de entender la locura durante el Renacimiento difirió poco de la conceptualización medieval (Figura 8). Así, muchas de las manifestaciones de la enfermedad mental continuaron considerándose como un signo de intervención diabólica, en parte debido a las nefastas influencias de las guerras de religión que asolaron la Europa de la época, aunque a partir del siglo XVI se desarrolló un lento proceso por parte de muchos médicos, enca-



8.- *El Padre Jofré protegiendo a un demente* (1887), según el famoso lienzo del pintor valenciano Joaquín Sorolla (1863-1923) (Diputación de Valencia).

minado a desespiritualizar o desatani-
zar la enfermedad mental. Entre estas
dicotomías se encuentran las obras
cervantinas, que nos muestran de una
forma muy aguda la visión que del
loco o enajenado tenía la sociedad
española de aquel entresiglos. De he-
cho, la figura del loco es una constan-
te en muchas de las obras de Cervantes
(Figura 9) (Don Quijote, Cardenio el Roto, Anselmo el Rico, Basilio, el licenciado Vidriera, el celoso extremeño, los locos de Sevilla y de Córdoba, etc.). Sin embargo, hay que tener presente que Cervantes pudiera haber implementado el recurso de la locura como estrategia literaria para soslayar la crudeza de su visión de una sociedad que le fue esquiva y ejercer una crítica velada de la misma.



9.- Grabado de Gustave Doré (1832-1883), titulado *Don Quijote leyendo libros de caballerías*, destinado a ilustrar el Prólogo de la edición francesa de *El Quijote de 1863*.

Con respecto a la terapéutica, los remedios empleados en esta época eran muy escasos y de carácter eminentemente inespecífico (Figura 10), como los purgantes y evacuantes. En el tratamiento de los enfermos, se pretendía contrarrestar la producción de *materia infirmitatis* con diversos fármacos, fundamentalmente de origen herbal, como el eléboro, a cuyo efecto emético se recurría para desviar o eliminar la bilis sobrante y los humores ácidos. De esta



10.- Óleo de Jan Sanders van Hemesen (1500-1566), realizado en 1555 y titulado *La extracción de la piedra o El cirujano* (Museo del Prado, Madrid).

forma, el vómito permitiría la recuperación de la *eukrasía*, es decir, la correcta mezcla de humores en que se fundamenta la salud. Otras sustancias de origen vegetal que formaron parte del arsenal terapéutico de la medicina de las enfermedades mentales eran el beleño, la belladona, la mandrágora, el estramonio, la valeriana o el opio. Es preciso destacar también que

todo el arsenal farmacoterapéutico disponible en esta época se vio incrementado con nuevos fármacos y remedios procedentes de las especies botánicas traídas del Nuevo Mundo, como los extractos de corteza de *quina cinchona*, usada como tónico en enfermos catalogados como “asténicos”, o el tabaco, utilizado como estimulante y “descongestionante cerebral”.

Muchos de los diferentes preparados de botica y la farmacopea de la época, basada, fundamentalmente, en la aplicación de aceites, ungüentos, bálsamos, conservas, raíces, cortezas y jarabes eran conocidos por Cervantes. Algunos de estos preparados, bien de carácter ficticio o de uso real, quedan reflejados en las obras del literato alcalaíno. A título de ejemplo, baste mencionar el famoso bálsamo de Fierabrás, los polvos de ruibarbo, el ungüento blanco o el aceite de Aparicio. Nuestro grupo ha encontrado en los textos cervantinos 10 plantas mencionadas por sus hipotéticas propiedades terapéuticas, recreativas o nocivas para la salud: la achicoria, la adelfa, el beleño, el opio, el romero, el ruibarbo, el tabaco, el tamarisco, el tártago y la verbena. De ellas, 6 son mencionadas en relación a sus propiedades psicotrópicas. Sin embargo, de una detallada lectura médica de las obras cervantinas se puede colegir que Cervantes no contempla habitualmente el uso de agentes de acción psicofarmacológica primaria, sino que recurre al uso de diferentes preparados de botica con efectos psicofarmacológicos secundarios o diferidos.

En *El Quijote*, los remedios terapéuticos por excelencia son los bálsamos, medicamentos fabricados con sustancias aromáticas y destinados a curar heridas y llagas, destacando entre ellos, por las continuas y exitosas referencias a su uso, el denominado “bálsamo de Fierabrás”, especie de panacea terapéutica para Don Quijote y perteneciente al conjunto de remedios mágicos de los que está plagada la literatura caballeresca medieval. El salutífero y eficaz bálsamo, administrado en este caso por vía oral y dotado de la capacidad para sanar cualquier



11.- Grabado al agua fuerte de Ricardo de los Ríos (1846-1929) sobre un dibujo original de Jules Worms (1832-1924), titulado *Don Quijote prepara el Bálsamo de Fierabrás*, y destinado a la traducción francesa de *El Quijote* realizada por Cesar Oudin y Francois de Rosset (*L'Histoire de Don Quicbotte de la Manchá*, París, Librairie des Bibliophiles, 1884).



12.- Petrus Hispanus, papa Juan XXI (1215-1277) (A), y portada de una edición de 1543 de su obra *Thesaurus pauperum. Opera noua intitulata Thesoro di poveri* (Stampata in Vinegia per Agostino di Bendonì) (B).

tipo de enfermedad, estaría compuesto por aceite, vino, sal y romero, siguiendo un proceder habitual en la práctica de la farmacia de la época, a saber, la mezcla de varios simples medicinales (tres de procedencia vegetal y uno mineral) para obtener un compuesto, al estilo de las famosas triacas. La elaboración del bálsamo (Figura 11) es descrita por Don Quijote; los cuatro componentes (“simples”) deben ponerse al fuego en una olla y cocer durante largo rato, para finalmente el producto (“compuesto”) ser vertido en una alcuza de hojalata. Posiblemente, la receta descrita por Cervantes estuviese basada en formulaciones reales disponibles en su época. De hecho, se atribuye al médico portugués Petrus Hispanus (Figura 12), futuro papa Juan XXI, la redacción, a partir de 1272, de un libro titulado *Thesaurus pauperum*, en el que se recoge una fórmula muy parecida, una cocción de romero en aceite de oliva, con los mismos fines; la obtención de “un ungüento muy precioso y muy virtuoso”.

Los efectos del bálsamo de Fierabrás (Figura 13) también son descritos por Cervantes: inicialmente un vómito intenso, seguido de gran sudor y fatiga y posteriormente un profundo sueño. Al despertar, tres horas después, el efecto reparador era tan marcado que el hidalgo creyó estar completamente curado. Posiblemente, el verdadero efecto psicofarmacológico del preparado estribase en su capacidad para inducir un “profundo sueño”, responsable del posterior efecto reparador. De hecho, desde el siglo XIX comenzó a documentarse científicamente como los enfermos psiquiátricos, sobre todo los maníacos y psicóticos, obtenían una gran mejoría y se encontraban más relajados los días posteriores a un adecuado descanso.

De los ingredientes del bálsamo de Fierabrás, destaca el romero (Figura 14) como agente al que se le han atribuido abundantes propiedades terapéuticas. El romero es un conocido colerético, característica que ha sido parcialmente confirmada en experimentación animal, así como diurético. Del mismo modo, se ha indicado que podría presentar actividad espasmo-



13.- Litografía realizada por Litografías Labielle, Barcelona (ca. 1920) para la compañía Chocolates Amatller (San Martín de Provensals) que ilustra el famoso pasaje en que Don Quijote elabora y consume el bálsamo de Fierabrás: "Acabó Don Quijote de beber el precioso néctar de Fierabrás cuando comenzó a vomitar de manera que no le quedó nada en el estómago".

lítica, debido a uno de sus componentes; el borneol. También son manifiestas sus propiedades estimulantes. Durante el siglo XVI, el romero entró a formar parte de la composición de numerosos preparados medicinales, como los bálsamos de Opodeldoc, de Porras, de Aparicio o el bálsamo tranquilo. Del romero, escribía Andrés Laguna, en su adaptación del *Dioscórides*: "comida su flor en conserva, conforta el cerebro, el corazón y el estómago; aviva el entendimiento, restituye la memoria perdida, despierta el sentido, y, en suma, es saludable remedio contra todas las enfermedades frías de cabeza y de estómago".



14.- Lámina botánica del *Rosmarinus officinalis*; F.E. Köbler, *Medizinal Pflanzen*, W. Müller (1897).

Los purgantes también son mencionados en la principal obra cervantina, precisamente en el sentido que durante ese tiempo se daba a estos agentes en el marco de la salud mental, esto es, como sustancias capaces de lograr la eliminación de los humores morbosos, permitiendo una purificación espiritual. Así, el señor cura (Figura 15) del lugar del que Cervantes no quería acordarse comenta, en relación al hidalgo: "tiene necesidad de un poco de ruibarbo para purgar la demasiada cólera suya". El rizoma de ruibarbo de los monjes (*Rumex alpinus* y *Rumex patientia*) (Figura 16A), planta

que crece en el norte de España, rico en ácidos tánico y crisofánico, posee, como se ha comentado, propiedades purgantes y tónicas, y era empleado para purgar los humores colérico y flemático. Esta especie de ruibarbo era cultivada habitualmente en los claustros de los monasterios con destino a la botica monacal. Además, en la Península Ibérica crecen abundantemente los lapatos o acederas (*Rumex acetosa*) (Figura 16B), una planta vulgarmente llamada 'romaza', y cuyo rizoma también es rico en ácido crisofánico. En relación con la raíz de esta planta, Laguna comenta que "por conocerse en ella una valerosa virtud laxativa, la administramos ordinariamente los médicos, en lugar del ruibarbo, para purgar la cólera, por lo que muchos varones doctos la tienen por verdadero ruibarbo". Posiblemente, el comentario de Cervantes al ruibarbo se refiera a cualquiera de estas plantas del género *Rumex*, lo que reforzaría aún más la hipótesis de la lectura del *Dioscórides* por parte del literato alcalaíno.



15.- Grabado de Diego de Obregón (f. 1658-1699), *La convalecencia de Don Quijote*, procedente de la edición de esta obra realizada a costa de María Armenteros (*Vida y hechos del ingenioso caballero Don Quixote de la Mancha*, Madrid, 1674).

La segunda cara del *phármakon*: el veneno. Hasta el Renacimiento, las sustancias venenosas y agentes tóxicos, procedentes en exclusividad de la misma naturaleza, eran relativamente escasos. La mayor parte de ellos era de



16.- Láminas botánicas del *Rumex alpinus* (Johann Georg Sturm, *Deutschlands Flora in Abbildungen*, 1759) (A) y del *Rumex acetosa* (C.A.M. Lindman, *Bilder ur Nordens Flora*, 1901-1905) (B).

origen vegetal y muchos compartían uso terapéutico, salvo ciertas excepciones como la cicuta o el acónito. Un número considerablemente menor estaba constituido por minerales, entre los que destacaba el arsénico, y el resto procedía del reino animal, especialmente temido (venenos de serpientes y escorpiones, por ejemplo).

El gran interés despertado por los venenos durante el Renacimiento se vio favorecido, en parte, por el desarrollo de las disciplinas alquímicas (Figura 17), bajo la influyente obra de Paracelso, por la introducción de nuevos venenos y sustancias tóxicas procedentes del Nuevo Mundo y por las nuevas ediciones de las principales fuentes clásicas, como los tratados de contenido toxicológico escritos en verso griego por Nicandro de Colofón. Adicionalmente, el conocimiento de las propiedades de los venenos adquirió una gran trascendencia también por su utilidad criminal, política y militar. Baste recordar la alta cota de virtuosismo que el “arte del envenenamiento” con fines políticos adquirió en este periodo, como en la corte papal de la familia valenciana de los Borgia y de los cardenales florentinos. A esto hay que sumar la proliferación de personajes vinculados a las prácticas mágicas (Figura 18) y dedicados a la elaboración de los denominados hechizos, encantamientos o filtros de amor, como brujas y hechiceras (“fetilleres” en Valencia). Estas prácticas llegaron a formar parte inseparable de la imaginación colectiva europea durante el siglo XVI, como quedó plasmado en las obras literarias de un gran número de autores.



17.- *El alquimista en su laboratorio, un grabado en cobre de Pieter Bruegel el Viejo (1525-1569), realizado en 1558 (Kupferstichkabinett, Berlín).*

La trascendencia literaria de algunos de estos preparados es tal, que constituyen el eje central del discurso narrativo de varias de las *Novelas Ejemplares* cervantinas (Figura 19). No obstante, Cervantes recurre con asiduidad en sus obras al término genérico “veneno” (y sus sinónimos), aunque generalmente lo suele hacer de forma simbólica o metafórica. A título de ejemplo, esta acepción es empleada 7 veces en *El Quijote* y sólo una de ellas como referencia explícita al papel de estas sustancias: “Lo que suelen hacer algunas mujer-



18.- Detalle de la obra *The love potion* (1903), de la pintora prerrafaelista Evelyn de Morgan (1855-1919). El "Aqua Tofana" se relacionaba con el entorno mágico y criminal del bampa del siglo XVIII, de donde se surtía de filtros, pociones y venenos a una clientela integrada mayoritariamente por mujeres.

Isabela en una conserva que le dio... a Isabela se le comenzó a hinchar la lengua y la garganta, y a ponérsele denegridos los labios, y a enronquecésele la voz, turbársele los ojos y apretársele el pecho: todas conocidas señales de haberle dado veneno". Nótese que el veneno fue administrado en una "conserva", es decir en un medicamento de consistencia blanda, integrado por una sustancia vegetal y azúcar, de forma que el principio activo terapéutico se conservaba y se facilitaba su administración.

cillas simples y algunos embusteros bellacos, es algunas mixturas y venenos con que vuelven locos a los hombres".

En el marco literario de las intoxicaciones de base amorosa, Cervantes recurre al empleo de los venenos ("metizines" en valenciano) con fines homicidas y criminales en *La española inglesa*. En esta novela, la camarera protestante, por despecho, decide envenenar a Isabela al haber despreciado los amores de su hijo, el conde Arnesto (Figura 20): "Y fue su determinación matar con tósigo a Isabela;... aquella misma tarde atosigó a



19.- Portada de la edición príncipe de las *Novelas ejemplares*, impresa por Juan de la Cuesta (n.d. - 1627) en 1613.



20.- Ilustración de la novela *La española inglesa* atribuida a Josef Ximeno (1757-1807) para la edición de las *Novelas Exemplares de Antonio de Sancha* (1720-1790) (Madrid, 1783).

La acepción “tósigo” procede del latín “*toxicum*” y es referida en el *Dioscórides* como un veneno que inflama la lengua y los labios e induce la locura. Laguna describe, de forma muy parecida, los efectos tóxicos inducidos por el beleño: “a los que tragaron el hyoscyamo blanco sobreviene gran relajación de junturas, apostémaseles la lengua, hínchaseles la boca, inflámaseles y paréceles turbios los ojos, estréchaseles el aliento, acúdeles sordedad con váguidos de cabeza, y una comezón de las encías, y en todo el cuerpo”. Sin embargo, otras sustancias tóxicas también podrían ocasionar la sintomatología descrita por Cervantes. Precisamente en el capítulo destinado al “toxico”, veneno que “inflama la lengua y los labios”, Laguna discute la naturaleza de esta sustancia mencionada

por Dioscórides y de la que comenta que usaban los bárbaros para emponzo-



A



B



21.- Láminas botánicas del *Helleborus niger* (O.W. Thomé, *Flora von Deutschland Österreich und der Schweiz, Tafeln*, vol. 2: t. 250, 1885) (A) y del *Aconitum napellus* (F. Losch, *Kräuterbuch, unsere Heilpflanzen in Wort und Bild, Zweite Auflage*, t. 21, fig. 1, 1905) (B).

ñar sus saetas. Por este motivo, se postula la posibilidad del eléboro negro (Figura 21A), denominado en Castilla como ‘hierba de los ballesteros’, o del “napelo” o acónito (Figura 21B), también usado por los árabes para este menester, ambos causantes de síntomas parecidos.

En la novela ejemplar *El celoso extremeño* existe una curiosa cita sobre el opio, prototipo de agente sedante, cuando la joven esposa Leonora (Figura 22) aplica un preparado narcótico, del que no se desvela su composición, a su anciano marido Carrizales: “...un ungüento, de tal virtud que, untados los pul-

sos y las sienes con él, causaba un sueño profundo, sin que de él se pudiese despertar en dos días... Poco espacio tardó el alopiado ungüento en dar manifiestas señales de su virtud, porque luego comenzó a dar el viejo tan grandes ronquidos... El ungüento con que estaba untado su señor tenía tal virtud que, fuera de quitar la vida, ponía a un hombre como muerto”. En este pasaje, Cervantes utiliza un adjetivo italianizado (“alopiado”) para dar cuenta de que el ungüento aplicado por la esposa está elaborado con opio (Figura 23). Esta acepción deriva del término ‘*aloppiato*’, que se venía utilizando en Italia desde el siglo XIV para designar aquellas bebidas que contenían derivados opiáceos. La



22.- Ilustración de la novela *El celoso extremeño* realizada por Claude-Louis Desrais (1746-1816) para una edición francesa de las *Novelas Ejemplares (Nouvelles espagnoles de Michel de Cervantès, Chez Defer Demaisonneuve Libraire, Paris, 1775)*.

descripción de los efectos del ungüento “alopiado” también concuerda con las descripciones efectuadas por Laguna en su *Dioscórides*. En relación con el papaver hortense, sobre todo la variedad llamada *pithitis* o *nigrum papaver*, Laguna anota que: “dada una onza de simiente a un hombre de complexión delicada, le hará dormir *in aeternum*... La lecheriza de la simiente... hace dormir gravísimamente...”.

En relación con las plantas dotadas de propiedades narcóticas, la única que es mencionada en sus obras por Cervantes es el beleño, que es citado en *La Galatea* (Figura 24A) recordando precisamente sus efectos hipnóticos: “Tu has quitado las fuerzas al beleño, / con que el amor ingrato / adormecía a mi



23.- Lámina botánica del *Papaver somniferum* L.; F.E. Köbler, *Medizinal Pflanzen*, W. Müller, vol. 1: t. 37 (1837).

virtud doliente”. También en *Viaje del Parnaso* (Figura 24B) aparece una breve referencia a las propiedades de esta planta: “Morfeo, el dios del sueño, por encanto / allí se apareció, cuya corona / era de ramos de beleño santo”. El beleño (Figura 25), conocido a nivel popular como ‘hierba loca’ y ‘flor de la

PRIMERA PARTE
DE LA GALATEA,
DIVIDIDA EN SEYS LIBROS.
Compuesta por Miguel de Ceruantes.
Dirigida al Illustrisimo Señor Afcanio Colona Abad de
Santa Sofia.



CON PRIVILEGIO.
Impresa en Alcalá por Iuan Gracian.
Año de 1585.
A costa de Blas de Robles mercader de libros.

A

VIAGE
DEL PARNASO
COMPUESTO POR
Miguel de Ceruantes
Saavedra.

Dirigido a don Rodrigo de Tapia,
Cavallero del Habito de Santiago,
hijo del señor Pedro de Tapia Oy-
dor de Consejo Real, y Consultor
del Santo Oficio de la Inqui-
sición Suprema.

Año  1614

CON PRIVILEGIO.
EN MADRID,
Por la viuda de Alonso Martín.

B

24.- Frontispicios de las ediciones princeps alcaláima de 1585 de *La Galatea*, impresa por Juan Gracián (n.d.-1587) (A) y de 1614 de *Viaje del Parnaso*, impresa en Madrid en los talleres de la viuda de Alonso Martín.

muerte', es una planta, como el resto de las solanáceas, rica en alcaloides dotados de una gran actividad sedante, como la hiosciamina y la escopolamina. De hecho, un refrán popular español dice que "al que come beleño, no le faltará sueño", y "embeleñar" viene a significar adormecer e incluso envenenar. De las flores de esta planta, denominada hyoscyamo por Laguna, dice el *Dioscórides* que "engendran sueños muy graves". Sin embargo, los usos tóxicos extramedicinales han sido históricamente más habituales. Desde la Edad Media, el beleño se venía utilizando como integrante de las pócimas de hechiceros y brujas por sus efectos alucinógenos, como después comentaremos. El propio Paracelso, en su atribuida *Botánica oculta* comentaría como "brujos malvados aprovechan las propiedades maléficas del beleño negro para producir la locura y a veces la muerte".

La elaboración de pócimas y "filtros de amor" con remedios herbales, generalmente también compuestos de diferentes solanáceas, como la datura, el solano, el beleño o la mandrágora, capaces de modificar los sentimientos y la voluntad de los consumidores, en el marco de la tradición popular relacionada con la hechicería, también es relatada en algunas obras cervantinas, como en la novela *El licenciado Vidriera* (Figura 26): "Y así, aconsejada de una morisca, en un membrillo toledano dio a Tomás unos de estos que llaman hechizos, creyendo que le daba cosa que le forzase la voluntad a quererla... y así, las que dan estas bebidas o comidas amatorias se llaman 'veneficios'; porque no es otra cosa lo que hacen sino dar veneno a quien las toma". La tradicional dedicación del colectivo morisco a la medicina, manifiesto aún durante el periodo cervantino, y sus amplios conocimientos en el manejo de hierbas y plantas hacen de la elección de esta hechicera una aproximación muy verosímil al



25- Láminas botánicas del *Hyoscyamus albus* (P. Bulliard, *Herbier de la France*, vol. 3: t. 99, 1776-1783) (A) y del *Hyoscyamus niger* (C.A.M. Lindman, *Bilder ur Nordens Flora*, vol. 1: t. 110, 1922-1926) (B).

entorno de los concededores de la botánica vulgar o popular en la España del siglo XVI.

También describe Cervantes los efectos tóxicos de estos preparados a base de hierbas: “Comió en tan mal punto Tomás el membrillo, que al momento comenzó a herir de pie y de mano y estuvo muchas horas, al cabo de las cuales volvió como atontado... Seis meses estuvo en la cama Tomás... y aunque le hicieron los remedios posibles... quedó loco de la más extraña locura... Imaginose el desdichado que era todo hecho de vidrio”. Nos encontramos, pues, frente a un cuadro inicial de confusión mental onírica de evidente origen tóxico, que bien podría estar ocasionado por la mandrágora o por el estramonio. De la mandrágora (Figura 27) ('berenjenilla' o 'manzana de Satán'), uno de cuyos efectos tóxicos es la inducción de crisis convulsivas, debido a su riqueza en atropina, dice Laguna que “ofende principalmente al cerebro, templo y domicilio del ánima... por cuanto luego emborrachan, dan váguidos de cabeza, oscurecen la vista y engendran sudores fríos, precursores de la muerte, ya vecina y cercana...”. Todo ello concuerda con los efectos del “veneficio” administrado al licenciado Vidriera. No obstante, los efectos acontecidos a Tomás también podrían ser achacables al estramonio (Figura 28) ('higuera del infierno', 'higuera loca', 'berenjena del diablo', 'flor de trompeta' o 'hierba de los brujos'), planta solanácea cuyo alcaloide más activo es la daturina. Esta planta era muy utilizada en la elaboración de filtros destinados a modificar la conducta de los envenenados. Tras su admi-



26.- Detalle del grabado de Jacob Folkema (1692-1767) destinado a ilustrar la novela *El licenciado Vidriera*, en la edición de las *Novelas ejemplares* realizada por A costa de J. Neaulme (*La Haya*, 1739).



27.- *Madragora officinarum*, J.W. Weinmann, *Phytantboza iconographia*, vol. 3: t. 703, fig. b (1742)

nistración sobreviene un período de gran excitación nerviosa, con temblores, convulsiones y delirios, al que sigue un embotamiento de la sensibilidad, un debilitamiento del pulso y la respiración y una progresiva parálisis, que desemboca en una pérdida del conocimiento y la posibilidad de entrar en coma.

La tercera cara del *phármakon*: el antídoto. El recurso a los antídotos generales o panaceas para el tratamiento de los envenenamientos también fue una práctica habitual en el periodo renacentista. Algunos de ellos eran remedios de naturaleza simple y generalmente de procedencia mineral (tierra de Lemnia, hueso de corazón de ciervo, marfil o piedras preciosas, básicamente el jacinto, las perlas y la esmeralda), mientras otros poseían la consideración de



28.- *Datura stramonium*, Basilius Bessler, *Hortus Eystettensis*, vol. 3: *Secundus ordo collectarum plantarum autumnaliūm*, t. 345, fig. 1 (1620)

Estas últimas (*Lapis bezoardicus*) (Figura 30) son cálculos cuyo tamaño podría alcanzar incluso el de una castaña, engendrados en cierta zona del estómago o en la vesícula biliar de algunas especies de animales y más frecuentemente en venados y cabras (Figura 31), así como en la vicuña americana. Monardes dedicó un tratado médico a sus virtudes, afirmando que “en todo género de veneno es el más principal remedio que ahora sabemos...”. De hecho, al conjunto de agentes alexifármacos se les denominaba también medicinas bezaárticas. Al igual que

medicinas compuestas, como el mitridato, que, en sus diferentes variantes, llegó a estar integrado hasta por 54 ingredientes. Este preparado evolucionaría posteriormente hacia la famosa triaca (Figura 29). Sin embargo, los dos antídotos universales más famosos desde la Antigüedad hasta la época cervantina fueron, sin duda, el cuerno de unicornio y las piedras bezoares.



29.- Grabado de la obra *Liber de arte distillandi de simplicibus* de Hieronymus Braunschweig (1450-ca. 1512), editada en Estrasburgo en 1500 por Johann Grüninger (1455-1532), y en la que se muestra a un médico y un boticario elaborando la Triaca.



30.- Piedras bezoares en una vitrina del Museo Alemán de Farmacia en el Castillo de Heidelberg.

el cuerno de unicornio, las piedras bezoares eran consideradas un bien de lujo, puliéndose y engarzándose incluso en piezas de joyería de oro y plata, siendo su precio muy elevado. Precisamente en este sentido las menciona Cervantes en su comedia *La entretenida*, cuando Muñoz da instrucciones a Cardenio para que éste de pábulo a su personalidad fingida de influyente indiano: “Mas no dejes de traer / algunas piedras bezares, / y algunas sartas de perlas, / y pagayos que hablen”.

En el caso del envenenamiento criminal de la novela ejemplar *La española inglesa*, comentado previamente, Cervantes también hace mención como antídoto del unicornio, al relatar que, a Isabela, la reina “hizo dar cantidad de polvos de unicornio, con muchos otros antídotos que los grandes príncipes suelen tener prevenidos para semejantes necesidades”. Este pasaje también hace pensar en una supuesta lectura por parte del escritor de la obra de Laguna. Según el físico segoviano, “de todas las medicinas preservativas contra pestilencia y veneno, al



31.- Grabado ilustrativo de la obra *A Compleat History of Drugs* de Pierre Pommet (1658-1699) (Printed for R. Bonwicke et al., Londres, 1712), publicada inicialmente en francés en 1684 (*Histoire generale des drogues*, Jean-Baptiste Loyson et Augustin Pillon, Paris, 1684), en el que se muestra una cabra bezoar (*Capra aegagrus*) y un corte sagital de una piedra bezoar.

cuerno de unicornio se da la gloria primera... Mas esta cura sólo se puede administrar a Pontífices y Emperadores". Enmarcado en la mitología medieval, el unicornio fue asimilado inicialmente al rinoceronte, como se pone de manifiesto



32.- Unicornio, según un grabado de la obra de Joannes Jonstonus (1603-1675), *A description of the nature of four-footed beasts*, impresa en Londres por "Moses Pitt, at the Angel, against the little north door of St. Pauls Church", en 1678.

en *Las Etimologías* de Isidoro de Sevilla. Sin embargo, durante la Edad Media, las leyendas lo acabaron presentando como un estilizado caballo blanco, con patas de antílope y barba de chivo, que portaba en su frente un cuerno largo, recto y espiralado (Figura 32). Este apéndice, denominado alicornio, administrado en forma de raspaduras constituiría el más prestigioso antiveneno conocido. Por su parte, las personas principales también lo utilizaban para

construir copas y vasos, sobre cuyo contenido ninguna ponzoña podría ejercer su efecto.

También numerosas plantas se utilizaron como antídotos específicos contra algunos venenos, como la hierba escorzonera, a la que Monardes dedicó un tratado especial de su *Historia Medicinal*, o la verbena (Figura 33). En su



33.- *Verbena officinalis*, Otto Wilhelm Thomé, *Flora von Deutschland, Österreich und der Schweiz*, 1885.

comedia teatral *Pedro de Urdemalas*, Cervantes se refiere a la verbena, planta a la que se adjudicaban propiedades mágicas, incluso durante la época del barroco temprano: “Aquí verás la verbena, / de raras virtudes llena”. La verbena es una planta vulgarmente conocida en aquella época como ‘hierba sagrada’, por su uso, en forma de ramilletes, en ceremonias religiosas de la Antigüedad, o ‘hierba de los hechizos’ (‘herba dos ensalmos’ en Galicia), lo que remarca su carácter mágico. De hecho, se recolectaba durante la noche de San Juan y sus flores eran muy usadas para la elaboración de filtros de amor. En un antiguo grimorio atribuido a un dominico del siglo XIII conocido como Alberto el Grande (posiblemente San Alberto Magno) puede leerse: “frotando las manos con el jugo de la verbena y tocando luego a la persona que se desea enamorar, se despertará en el objeto de nuestro deseo un amor irresistible”. Laguna comenta que “llámanla hierba sagrada por ser útil para purgar la casa de adversidades, colgándose de ella”, y le da varios y diversos usos, incluyendo ser un antidoto contra los venenos. Incluso a nivel popular, en Ribadesella (Asturias) se



Satanas, en forma de macho cabrío, sentado en un trono dorado predicando



Llegada de brujas al sabbath sobre chivos, acompañadas de niños que han raptados



Brujas desnudas bailando, con la cara vuelta hacia fuera del círculo de la danza



Brujas y demonios disfrutando de un banquete, cuyas viandas son carne de ahorcados, de niños no bautizados y otros animales impuros

34.- Detalles del grabado de Jan Ziarnko (1575-1630) *El sàbat de les bruixes*, del libro de Pierre de Lancre (1553-1631) *Tableau de l'Inconstance des Mauvais Anges et Demons* (París: Nicolau Buon, 1613).

cuenta un refrán que dice: “quien coja la verbena la mañana de San Juan, no le picará ‘culebra’ ni bicho que le haga mal”.

Y la cuarta cara del *phármakon*: la droga. Desde el siglo XII, la proliferación de brujas (Figura 34) por toda Europa impregnó la cultura popular de toda una serie de leyendas, que acabaron convirtiéndose en una auténtica “realidad”, combatida fieramente por las autoridades eclesiásticas y civiles. Los procesos de herejía por brujería incoados por parte del Tribunal de la Inquisición alcanzaron su máxima expresión precisamente en la época en que vivió Cervantes, convirtiéndose Europa, aunque en mucha menor medida en los países mediterráneos, entre 1550 y

1650, en una permanente hoguera (Figura 35), fruto de la denominada “caza de brujas”. Los juicios inquisitoriales confirmaron, sobre todo en el caso de las brujas propiamente dichas, el uso de pócimas y ungüentos, elaborados habitualmente con plantas alucinógenas, como la dulcamara o ‘hierba mora’, la mandrágora, el beleño, la belladona o el estramonio, que eran cocidas en sus famosos calderos (Figura 36) junto con grasas y otras muchas sustancias.



35.- Grabado denominado *Quema pública de tres brujas en Derneburg*, de autor desconocido y realizado en 1555.

Estas unturas se aplicaban en la región genital y sus efectos eran casi inmediatos, al absorberse rápidamente los principios activos alucinógenos a través de la mucosa vaginal (Figura 37). Los ingredientes de estos ungüentos producían alucinaciones en estado de vigilia (sensación de transporte por el aire, fantasías sexuales, visiones de seres extraños, etc.). A continuación, sobrevinía un profundo sueño, en el cual lo soñado, al despertar, se confundía con la realidad. A título de ejemplo, entre los efectos del beleño, denominado en las Islas Baleares como



36.- *Las tres brujas en la cueva*, de Charles Lamb (1775-1834) y Mary Lamb (1764-1847) (*Tales from Shakespeare*, Philadelphia. Henry Altemus Company, 1901).

“caramel de bruixa”, se encuentra el de inducir una extraña sensación de ligereza y de ingravidez, que puede explicar la vívida certeza de estar volando, como en el caso de los vuelos de las brujas en sus escobas (Figura 38). Precisamente, Laguna pudo ser el primer científico que demostró la correlación existente entre el consumo de sustancias psicotrópicas, contenidas en las plantas de la familia de las solanáceas, y la práctica de la brujería. En sus anotaciones del *Dioscórides*, Laguna describe sus efectos y sensaciones placenteras, pero, además, fue capaz de demostrarlos experimentalmente, al aplicar estas unturas de brujas a sujetos normales, como la mujer de un verdugo municipal afecta de insomnio, concluyendo que estas drogas (“raíces que engendran locura”) ocasionan un incremento de la sugestibilidad, induciendo una especie de trastorno mental transitorio.

Cervantes describe detalladamente los efectos de los ungüentos de brujas en la novela ejemplar *El coloquio de los perros* (Figura 39), cuando el perro Berganza comenta las actividades de uno de sus amos, una anciana conocida como la Cañizares, integrante de



38.- *Linda maestra* (1799), grabado número 63 de los *Caprichos* de Francisco de Goya (1746-1828).



37.- *Le Départ pour le Sabbat* (1780), grabado de Pierre Maleuvre (1740-1803) a partir de un dibujo de François Marie Isidore Quéverdo (1740-1797).

una conocida comunidad de brujas, de origen real, de la localidad cordobesa de Montilla, que le confiesa la práctica de actos propios de brujería y el empleo de ungüentos específicos de estas prácticas: “Este ungüento con que las brujas nos untamos es compuesto de jugos de yerbas en todo extremo fríos, y no es, como dice el vulgo, hecho con la sangre de los niños que ahogamos... y digo que son tan frías, que nos privan de todos los sentidos en untándonos con ellas, y quedamos tendidas y desnudas en el suelo, y entonces dicen que en la fantasía pasamos todo aquello que nos parece pasar verdaderamente. Otras ve-

ces, acabadas de untar, a nuestro parecer, mudamos de forma, y convertidas en gallos, lechuzas o cuervos, vamos al lugar donde nuestro dueño nos espera, y allí cobramos nuestra primera forma y gozamos de los deleites que te dejo de decir... buenos ratos me dan mis unturas... y el deleite mucho mayor es imaginado que gozado...". Cervantes vuelve a insistir en esta temática en *Los trabajos de Persiles y Sigismunda* (Figura 40), cuando comenta las actividades de Cenotia, una hechicera morisca experta en la elaboración de ungüentos a partir de hierbas diabólicas y capaz de volar por los aires. Sin embargo, Cervantes se limita a glosar las propiedades de estos preparados herbales, sin incidir en su hipotética composición. Esto posiblemente no se deba a la ignorancia del autor, que como hemos comentado no era ajeno a la materia médica y terapéutica, sino, como postulan varios autores, a un ex-



39.- Ilustración de la novela *El coloquio de los perros* atribuida a Josef Ximeno (1757-1807) para la edición de las *Novelas Exemplares de Antonio Sancha* (Madrid, 1783).

ceso de celo frente a las autoridades de la Inquisición. No debemos olvidar, en este punto, la especial vulnerabilidad del literato, que, cuestionado como cristiano viejo, debía dejar inmaculada de forma permanente su limpieza de sangre.

En el capítulo correspondiente al solano (Figura 41) que engendra locura ("la que saca de tino" y "priva del entendimiento y sentido", en palabras de Laguna) o 'hierba mora', una planta solanácea dotada de importantes efectos alucinógenos, comenta Laguna en relación a su consumo: "Esta pues debe ser (según pienso) la virtud de aquellos ungüentos, con que se



40.- Ilustración de la novela *Los trabajos de Persiles y Sigismunda*, editada por Antonio de Sancha (1720-1790) (Madrid, 1781), atribuida a José Antonio Ximeno y Carrera (1757-1807) y grabada por José Joaquín Fábregat (1748-1807), donde se muestra el proceder en la aplicación de los hechizos.



41.- *Solanum nigrum*; J.G. Sturm, *Deutschlands Flora in Abbildungen, Schwarzer Nachtschatten* (1796).jpg

suelen untar las brujas: la grandísima frialdad de los cuales, de tal suerte las adormece, que por el diurno y profundísimo sueño, las imprime en el cerebro tenazmente mil burlas y vanidades, de suerte que después de despiertas confiesan lo que jamás hicieron”. Estos apuntes de naturaleza toxicológica abrieron una nueva luz sobre la visión social de las brujas y hechiceras, que comenzaron a dejar de considerarse como poseídas y ser evaluadas desde la perspectiva de sujetos enajenados e intoxicados. De hecho, en múltiples ocasiones los ungüentos eran elaborados, cercenando la excusa ritual o satánica, con fines evidentemente recreativos y lúdicos.

Como se puede comprobar, existe una enorme semejanza entre los textos de Laguna, comentados previamente, y los de Cervantes, quien describe magistralmente en su pasaje los efectos psicotrópicos de las mezclas de agentes alucinógenos administrados por vía tópica (viajes extracorpóreos, alucinaciones visuales, sensaciones placenteras, etc.), lo que parece confirmar el uso por parte del literato de las anotaciones del científico. No obstante, Cervantes también pudo haberse inspirado en la conocida obra del profesor de Teología tomista de la Universidad de Alcalá, Pedro Ciruelo, titulada *Reprobación de las supersticiones y hechicerías* (Figura 42), publicada inicialmente en Alcalá de Henares en 1530, pero reimpressa hasta en 9 ocasiones antes de la primera edición de las *Novelas Ejemplares*. En relación con los ungüentos de brujas comenta Ciruelo: “... Otras de estas, en acabándose de untar y decir aquellas palabras, se caen en tierra como muertas, frías y sin sentido alguno... Y des-



42.- Medallón conmemorativo de Pedro Ciruelo (1470-1548) en la Antigua Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, y frontispicio de su obra *Reprobación de supersticiones y hechicerías*, edición de 1540.

pués de dos o tres horas se levantan muy ligeramente y dicen muchas cosas de otras tierras y lugares adonde dicen que han ido... Y nada de aquello es verdad, aunque ellas piensen que todo es así como ellas lo han soñado...”.

Voy concluyendo... Miguel de Cervantes demuestra en sus obras tener amplios conocimientos de medicina (Figura 43), posiblemente procedentes de su entorno familiar y de amistades, así como de la lectura y manejo de diversos tratados de esta materia, algunos de los cuales integraban su biblioteca particular, como el *Dioscórides* comentado por Andrés Laguna. Nuestro grupo ha planteado la hipótesis de que esta obra pudo servir de fuente documental para los pasajes de tinte farmacológico y toxicológico de las obras cervantinas. Asimismo, Cervantes comenta el uso de sustancias psicotrópicas en el contexto de la práctica de la brujería y de los fenómenos mágicos afines, materia que puede constituir una mera extrapolación del interés, tanto popular como literario, que por estos temas hubo durante el Siglo de Oro español, y describe detalladamente los efectos tóxicos de estas sustancias y preparados.

De esta forma, los textos cervantinos, a pesar de no ser, en modo alguno, tratados científicos, nos permiten una acertada aproximación a los usos (y efectos) de las sustancias psicotrópicas en la España tardorrenacentista y nos explican como un grupo de fármacos podría presentar cuatro caras arquetípicas; medicamento, tóxico, contraveneno y droga de abuso.

Muchas gracias por su atención.



43.- Monumento a Cervantes, obra del escultor valenciano Mariano Benlliure (1862-1947), situado en la calle de Guillén de Castro de Valencia.



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

RADIOFÁRMACOS:
DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICA
EN PERMANENTE EVOLUCIÓN

Facundo Pérez Giménez

Leído el 1 de marzo de 2019

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL ACADÉMICO DE NÚMERO

EXCMO. SR. D. JOSÉ LUIS MORENO FRIGOLS

Pocas cosas hay tan gratas para quienes hemos dedicado buena parte de nuestro quehacer profesional a la docencia universitaria, como el contemplar que las enseñanzas más o menos elevadas que hemos tratado de impartir han servido para establecer vínculos tales como la amistad y el afecto. Lazos estos que me unen al Dr. D. Facundo Pérez Giménez, a quien hoy tengo la satisfacción de presentar ante la Academia.

Mi primera relación con él se remonta a 1975, cuando lo tuve como alumno de Físicoquímica en la recién creada Facultad de Farmacia de Valencia, a cuya primera promoción pertenece. Tal relación ha permanecido ininterrumpida hasta hoy, por lo que supera ampliamente las cuatro décadas. Pero comencemos por el principio:

Procedía de Utiel, en donde nació en junio de 1957. Allí estudió la formación básica y Bachillerato en el Colegio de los Padres Franciscanos (Beato Francisco Gálvez).

Vino a Valencia con 16 años (en 1973) para realizar el Curso de Orientación Universitaria (C.O.U.) en el C.E.U San Pablo, por aquel entonces en el edificio del antiguo seminario en la calle Trinitarios. Aquí obtuvo una beca de la ACNDP (Asociación Católica Nacional de Propagandistas) que financiaba íntegramente los estudios de Farmacia en el citado C.E.U. San Pablo, durante los tres primeros cursos, que era en aquella época la única opción existente en Valencia. Pero quiso la fortuna que ese mismo año 1974 se iniciasen en la Universidad de Valencia los estudios de Farmacia, y tras superar la prueba de Acceso a la Universidad, optó por matricularse en Farmacia en la nueva Facultad, renunciando a la beca del CEU San Pablo. Es de señalar que los dirigentes de la ACNP tuvieron un trato excelente pues a pesar de haber renunciado a su beca en la Universidad de Valencia, durante los tres primeros cursos de Farmacia le llamaban a final de curso para interesarse por sus estudios y seguir ofreciéndole la continuidad en el CEU.

Como decíamos al principio, al llegar a segundo curso, y siendo delegado de estudiantes de la Facultad de Farmacia (el primero en la historia de la Facultad) me expresó su deseo de acceder al Laboratorio de Radioisótopos del Hospital Clínico como “alumno interno” junto con su inseparable amigo, y hoy cuñado Fernando Barrachina en el verano de 1976, a lo que accedí encantado, pues tenía un gran concepto de ambos como alumnos. Este hecho, según dice él, constituyó un auténtico hito en su vida profesional y personal, pues allí conoció a M^a Teresa Salabert, su auténtica maestra, así como a Carmelo, Fernando Rius, Onofre, Luis, Juanvi, Diego, Maylin (con quien protagonizó un curioso incidente)...y también al Tecnecio, y todo con menos de 20 años. Asimismo, comenzó a interesarse por las Técnicas Instrumentales y por todo lo relacionado con la Radiofarmacia. Ese año comenzó a trabajar en la determinación de la masa de unos coloides de albúmina, empleando una ultracentrífuga que había en Fisiología. Al año siguiente tuvo los primeros contactos con el RIA, comenzando con las valoraciones de CEA del final de la tesis de M^a Teresa.

Finalizó la Licenciatura en 1979 y en 1980 defendía la Tesina de Licenciatura con el título “Estudio comparativo de técnicas Radio y

Enzimoimmunoanalíticas de valoración de Antígeno Carcionembrionario CEA y su correlación”, dirigida por M^a Teresa Salabert y obteniendo la calificación de Sobresaliente. Todo ello ocurrió en mitad del periodo de servicio a la Patria, en el Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Militar de Santa Cruz de Tenerife. Es de señalar que, incluso en la “mili”, Facundo continuó ejerciendo su profesión.

En 1981 fue contratado como Profesor Ayudante de Clases Prácticas, a tiempo parcial, simultaneando el ejercicio profesional privado como Analista Clínico, del que obtuvo el Título de Especialista en 1988. Durante este tiempo dio sus primeros pasos en la investigación, realizando diversas publicaciones y comunicaciones a congresos en el campo de la Radiofarmacia y Radioinmunoanálisis (RIA) además de los conducentes a la realización de su Tesis Doctoral: “Estudio Polarográfico y Espectrofotométrico de la reacción entre el Ácido Dimercaptosuccínico y el Estaño Divalente”, dirigida por los Doctores M^a Teresa Salabert y Jorge Gálvez y que terminó en 1989 obteniendo la calificación de Sobresaliente cum laude.

Dos años después de la obtención del grado de Doctor, en 1991, llegó para Facundo el momento de optar por oposición a una plaza de Profesor Titular de Química Física con perfil de Técnicas Instrumentales, que obtuvo brillantemente. Es curioso señalar que, para la lección a desarrollar ante el Tribunal, eligió la Ultracentrifugación, quizá en recuerdo de sus primeros intentos antes mencionados, cuando la utilizó para estudiar las micelas del coloide de albúmina que, marcado con ^{99m}Tc, se utilizaba como radiofármaco en la obtención de gammagrafías pulmonares.

Una vez obtenida la plaza, le fue asignada la docencia de Técnicas Instrumentales (durante un corto espacio de tiempo se denominó Técnicas Analíticas), asignatura de Farmacia que no ha dejado de impartir desde entonces. También, recordando sus comienzos, se ha encargado de la docencia de Radiofarmacia, una asignatura nueva en los planes de estudio que la Facultad de Farmacia de Valencia implantó en reconocimiento a la labor de algunos de sus profesores en este campo

Pero donde Facundo ha impreso su sello más personal es en la creación y programación de otra asignatura nueva: Técnicas de Análisis Criminal, a impartir en la Licenciatura y Grado en Criminología. Es de

señalar que en un principio fue optativa (Cursos 2006-07 a 2010-11), y dada la importancia que adquirió, fue pasada a troncal (Curso 2011-12 hasta la actualidad). Como anécdota, hay que decir que los alumnos la llamaban CSI por su similitud con una serie muy popular de televisión en la que se utilizaban sofisticadas técnicas para el esclarecimiento de crímenes. La actividad docente en este campo se ha ampliado con la impartición del Master en Química Forense en colaboración con el Cuerpo Nacional de Policía, Policía Científica y Colegio Oficial de Químicos de la Comunidad Valenciana, desde su primera edición en 2010-11 ininterrumpidamente hasta la actualidad, y se ha proyectado también al otro lado del Atlántico, impartiendo cursos de Técnicas Químicas Biológicas en Criminología en la Universidad de Los Andes (U.L.A.), Mérida, Venezuela

Asimismo, desde hace varios años colabora con el Ejército de Tierra, Regimiento de Defensa NBQ "Valencia" nº 1 (Seguridad Nuclear, Biológica y Química), en la formación teórica de sus componentes desde el punto de vista de Técnicas Espectroscópicas y de Elementos Radiactivos del ámbito Sanitario, habiendo impartido cursos de Formación para Especialistas del Ejército de Tierra desde el curso 2010-11 hasta la actualidad. En marzo de 2017 le fue concedida la distinción "Brigada Blas Aguilar" en reconocimiento a dicha colaboración desinteresada con el Regimiento.

A esta intensa labor docente, Facundo ha unido una notable actividad investigadora, que comenzó con los trabajos ya mencionados de su Tesina y su Tesis Doctoral. Es de destacar que un trabajo con el mismo título que la Tesina fue presentado como comunicación al I Congreso de AEFA celebrado en Sevilla en Septiembre de 1980. Tal comunicación fue seleccionada entre las mejores de las presentadas y galardonada en el mismo con el Premio de la Fundación Juan Rico.

En los años sucesivos, derivó hacia los métodos teóricos de conectividad molecular para la predicción de propiedades cromatográficas, pasando luego a la correlación de propiedades farmacológicas conducentes al diseño de fármacos mediante la topología molecular y otros modelos, aplicados a distintos grupos farmacológicos tales como hipolipemiantes, hipoglucemiantes, antibacterianos, antiprotozoarios, antifúngicos, etc.

Fruto de esta labor ha sido la publicación de más de 50 trabajos en prestigiosas revistas internacionales, además de numerosas comunicaciones a congresos, y lo que, a mi juicio, resulta fundamental en la investigación realizada por un profesor universitario: la dirección de Tesis Doctorales, pues es la actividad en que mejor se conjugan las facetas docente e investigadora.

Como resumen de todo lo dicho, hay que señalar que hoy la Academia recibe un nuevo miembro que reúne la excelencia en la triple vertiente profesional, docente e investigadora, a la que hay que añadir una cuarta, más importante, si cabe: la humana. Con estas premisas no es de extrañar que me sienta orgulloso de presentar ante la Academia a una persona cuya trayectoria he seguido (y en la que, modestamente, de alguna forma he participado) desde sus comienzos en la Universidad hasta la actualidad.

Facundo, todos esperamos de tí una larga y fructífera actividad académica. De todo corazón te lo deseo.

He dicho.

D. José Luis Moreno Frigols

DISCURSO DE RECEPCIÓN COMO
ACADÉMICO CORRESPONDIENTE

RADIOFÁRMACOS: DIAGNÓSTICO
Y TERAPÉUTICA EN
PERMANENTE EVOLUCIÓN

Facundo Pérez Giménez

Excmo. Sr. Presidente de la Academia,

Illmos. Sres. Académicos,

Autoridades presentes, Sras. y Sres.

Buenas tardes, en primer lugar, agradecer a los Drs. Stübing, Moreno y Rius, que me hayan avalado para poder pertenecer a la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana y al Dr. D. José Luis Moreno Friglos, Excmo. Sr. Presidente de la Academia, el honor que me hace presentándome para que forme parte de dicha Academia.

Farmacéutico de profesión, de vocación y también de convicción, porque tengo la firme convicción de que ser farmacéutico es una profesión que consigue aunar una formación que pocas o ninguna profesión consigue fusionar de manera tan eficaz. Conocimientos de química, de biología, de fisiología y por supuesto de farmacología. Todos ellos a un excelente nivel. No es fácil, pero es que ser farmacéutico no es fácil, entraña un cierto grado de inconformismo. El farmacéutico es un profesional en búsqueda permanente de la perfección, de la innovación y de

todo lo que contribuya a mejorar sus actuaciones. Quizá esto justifique el “hágase según arte” que figuraba al pie de las formulaciones magistrales. Y es que ser farmacéutico es un arte.

Tengo que decir que no procedo de familia de farmacéuticos ni tampoco entre mis familiares existe vinculación alguna con la Farmacia, aunque también tengo que decir que lo mejor que me ha ocurrido en la vida ha girado en torno a Farmacia. Estudiando Farmacia conocía a mi esposa y ahora nuestra hija mayor es farmacéutica y el menor, está a punto de serlo.

Y por si eso fuera poco, como profesor de Universidad en la Facultad de Farmacia he de decir que me siento un verdadero privilegiado por poder transmitir a un gran número de promociones de farmacéuticos, no solo conocimientos sino el amor por nuestra profesión y el orgullo de ser farmacéutico.

Hoy quiero hablar en este momento tan importante de mi vida personal y profesional y ante tan distinguida audiencia, de una de las partes de la ciencia farmacéutica que me ha cautivado desde el principio, la Radiofarmacia. No en vano mi tesina de Licenciatura y mi Tesis Doctoral versan sobre esta Especialidad y es también en Radiofarmacia donde tomé contacto con la vertiente clínica y de investigación en la licenciatura y antes incluso de haber finalizado la titulación. He de reconocer que en ello han influido de manera decisiva mis dos maestros, el Dr. José Luis Moreno y la Dra. M^a Teresa Salabert, de quienes he recibido no solo una excelente formación como profesional, sino que han constituido para mí un verdadero modelo como farmacéuticos y como personas.

El empleo de isótopos radiactivos aprovechando sus especiales características ha permitido avances espectaculares en muy diversos campos de la actividad humana, que van desde la propiamente industrial, como puede ser la obtención de energía eléctrica a la conservación de alimentos, pasando por los fines sanitarios, permitiendo, en este caso realizar determinaciones analíticas, exploraciones diagnósticas y tratamientos terapéuticos muy difíciles, sino imposibles, de realizar por otros métodos. Podemos afirmar, sin temor a equivocarnos, que hoy viven muchas más personas gracias a la utilización de la radiactividad, que todas las que han perdido la vida como consecuencia de accidentes o catástrofes directamente relacionados con ella.

Una de las formas de utilización de compuestos radiactivos con fines clínicos son los trazadores radiactivos in vivo, y así se emplean en Medicina Nuclear. Estos trazadores son los medicamentos radiactivos o radiofármacos, definidos como: “cualquier producto que, cuando esté preparado para su uso con finalidad terapéutica o diagnóstica, contenga uno o más radionucleidos (isótopos radiactivos)” (RD 1/2015, de 24 de julio).

Nace así la RADIOFARMACIA, Especialidad Farmacéutica, desde 1982, como lo son la Farmacia Hospitalaria, Análisis Clínicos, Bioquímica Clínica, Microbiología y Parasitología.

La Radiofarmacia se define como la “especialidad sanitaria que estudia los aspectos farmacéuticos, químicos, bioquímicos, biológicos y físicos de los radiofármacos. Asimismo, la Radiofarmacia aplica dichos conocimientos a los procesos de diseño, producción, preparación, control de calidad y dispensación de los radiofármacos, tanto en su vertiente asistencial –diagnóstica y terapéutica– como en investigación. Se responsabiliza del buen uso de los radiofármacos a través de la adecuada selección, custodia y gestión de los mismos, en aras de conseguir una óptima utilización con calidad, seguridad y efectividad-coste, de acuerdo con los principios de la correcta preparación radiofarmacéutica y la legislación vigente” (Orden SCO/2733/2007, de 4 de septiembre).

La Radiofarmacia también se ocupa de la utilización de los nucleidos como trazadores, así como de su empleo en procedimientos radiométricos, tanto en la práctica clínica como en la investigación.

La Radiofarmacia es una especialidad multidisciplinar y de formación básicamente hospitalaria. Su ámbito de actuación se circunscribe, fundamentalmente a los radiofármacos, de los que muchos exigen un proceso adicional de preparación (preparación extemporánea), antes de su dispensación y posterior administración al paciente, dado que la vida útil de muchos de ellos es extremadamente corta y han de ser preparados en el mismo momento de su uso. La responsabilidad, supervisión y control de esta preparación extemporánea, así como el buen uso de los medicamentos radiofármacos, corresponde legalmente al Especialista en Radiofarmacia, al igual que la preparación de radiofármacos PET, medicamentos marcados con radionucleidos emisores de positrones producidos principalmente en ciclotrones.

Un aspecto destacable de los Radiofármacos es que también se consideran medicamentos radiofármacos los:

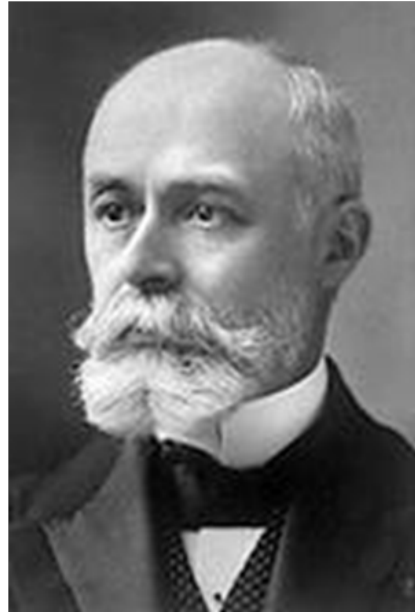
Generadores: entendiéndose como tal, cualquier sistema que incorpore un radionucleido (radionucleido padre) que en su desintegración origine otro radionucleido (radionucleido hijo) que se utilizará como parte integrante de un radiofármaco.

Equipos reactivos: cualquier preparado industrial que deba combinarse con el radionucleido para obtener el radiofármaco final.

Precursores: todo radionucleido producido industrialmente para el marcado radioactivo de otras sustancias antes de su administración.

En los Radiofármacos se trata además un aspecto especial y muy diferente al de la mayoría de los medicamentos, como he citado anteriormente, es el de la preparación extemporánea, ya sea a partir del marcaje radioisotópico de un equipo o de muestras autólogas del propio paciente (células, proteínas), con un radionucleido precursor o bien producido por un generador de radionucleidos.

Los radiofármacos son medicamentos que contienen una pequeña cantidad de principio activo, conocido como "trazador radiactivo", que transporta un radionucleido haciendo que emitan una dosis de radiación utilizada tanto con fines diagnósticos como terapéuticos y que han adquirido gran importancia en la práctica clínica. Desde el punto de vista diagnóstico, la radiación emitida se utiliza para medir su distribución en un compartimento biológico, como indicador de una función fisiológica, o para obtener una imagen gammagráfica de la acumulación del radiofármaco en un órgano diana, lo que permite determinar



1.- Antoine H. Becquerel

la morfología y/o función de dicho órgano *in vivo* de manera no invasiva. Desde el punto de vista terapéutico se utilizan radionucleidos emisores Beta Negativos y Alfa dado el poder de ionización que dichas emisiones radiactivas poseen, presentando así elevado daño celular en el órgano diana donde se ubiquen. La elevada transferencia de energía que poseen provoca un alto índice de rotura de cadenas de ADN, pérdidas y roturas de bases, o uniones cruzadas, alterando las divisiones celulares principalmente en células tumorales, que son las que presentan mayor capacidad de división, lo que, unido a su bajo poder de penetración, disminuye el daño colateral en tejidos sanos anexos.



2.- Marie Curie

La utilización de la radiactividad con fines científicos y médicos se remonta al descubrimiento de la radiactividad del uranio en 1896 por Antoine H. Becquerel, y de la radiactividad natural por Marie Curie en 1898. Años más tarde, la construcción del primer ciclotrón por Lawrence en la década de 1930 supuso el inicio de la producción de radionucleidos. (*Figuras 1 y 2*)

Las aplicaciones médicas de los isótopos radiactivos comienzan, en esa misma década con estudios sobre la glándula tiroides con radioyodo y con el primer uso clínico de un radioisótopo con fines terapéuticos, el fosfato de sodio (^{32}P), en un paciente con leucemia.

En los años sucesivos se intensificó la investigación de nuevos radionucleidos y el desarrollo de radiofármacos para uso con los nuevos dispositivos de diagnóstico por imagen. Uno de los acontecimientos más destacado de esta época, en el ámbito de la medicina nuclear, fue el descubrimiento y posterior desarrollo del Tecnecio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$),

que es el radionucleido más utilizado hasta el momento, por presentar unas características que lo hacen muy especial. Emite un fotón Gamma único de 140 KeV, que le proporciona un poder de penetración suficiente como poder ser detectado desde el exterior, aun encontrándose en órganos profundos, a la vez que posee un bajo poder de ionización, lo que minimiza el posible riesgo de daño celular. A todo ello hay que añadir que posee un periodo de semidesintegración de tan solo 6 h. y desde el punto de vista químico, su configuración electrónica le permite unirse fácilmente a múltiples compuestos. (Figura 3)

En las últimas décadas del siglo XX y comienzos del siglo XXI se han ido incorporando nuevos radionucleidos y también nuevos radiofármacos que han permitido ampliar el número y tipo de exploraciones gammagráficas y mejorar notablemente su eficacia diagnóstica, gracias en buena medida al desarrollado nuevas técnicas en el campo de la medicina nuclear, como la tomografía por emisión de fotón único (SPECT o Single Photon Emission Computational Tomography) o por emisión de positrones (PET o Positron Emission Tomography).

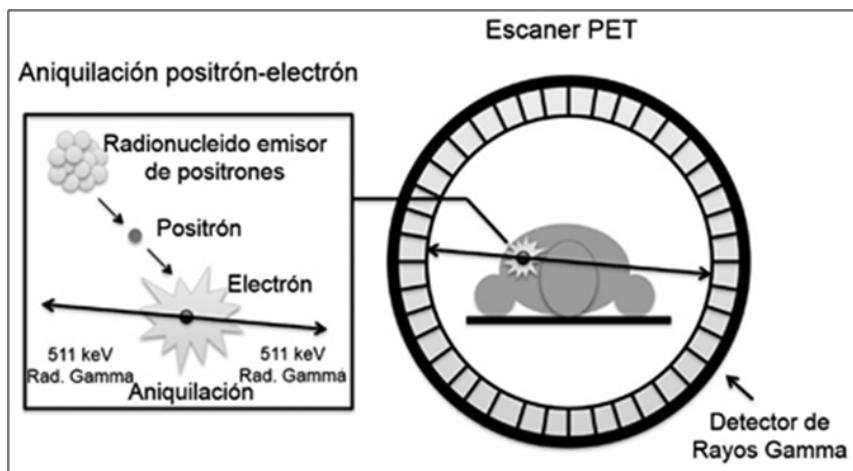


3.- Primer Generador Mo/Tc

La utilización de radionucleidos emisores de positrones, también llamados anti-materia, ha sido sin duda uno de los avances más significativos en Radiofarmacia en los últimos años. La especial característica del proceso de “aniquilación” que presentan las antipartículas positrón-electrón, que al colisionar, se desmaterializan, transformándose en energía, emitiéndose de manera simultánea dos fotones Gamma de 511 KeV, en sentidos opuestos. Esto permite realizar una localización bidimensional (análisis de coincidencia) del punto de aniquilación en el órgano diana, lo que unido al sistema TAC de captura de imágenes, permite realizar una reconstrucción tridimensional de dicho órgano, alcanzando resoluciones hasta ahora imposibles por otros métodos de diagnóstico por imagen. (Figura 4)

Las primeras imágenes PET publicadas en humanos se consiguieron en 1974 utilizando amoníaco marcado con ^{13}N , agua con ^{15}O y glucosa marcada con ^{11}C como radiofármacos para obtener imágenes del flujo sanguíneo, consumo de oxígeno y metabolismo glucídico, y posteriormente fluoruro de sodio con ^{18}F , para realizar un rastreo óseo (Hoffman *et al*, 1976; Phelps *et al*, 1976). Pero sin duda uno de los avances más significativos en la técnica PET lo ha supuesto la utilización de la fludesoxiglucosa (^{18}F), la aplicación de sistemas de síntesis automatizada de radiofármacos PET y la autorización de comercialización de dicho radiofármaco por las autoridades sanitarias. La fludesoxiglucosa (^{18}F) es hoy uno de los radiofármacos más utilizados en oncología por identificar regiones con alteración del metabolismo glucídico que puedan poner en evidencia la presencia de tumoraciones malignas. Se asocia también a la detección de focos epilépticos y al diagnóstico y evolución de enfermedades degenerativas como el Alzheimer.

Todo ello unido al extraordinario avance que han experimentado los equipos instrumentales de detección y procesamiento de imagen, sin duda de la mano de los avances en microinformática y microelectrónica, ha sido un auténtico revulsivo en el mundo de la Radiofarmacia y Medicina Nuclear, que ha producido un notable incremento en la investigación de nuevos radionucleidos y radiofármacos tanto de uso diagnóstico como terapéutico.



4.- Tomografía por Emisión de Positrones (PET)

Así, en el caso de los radionucleidos emisores de positrones utilizados en clínica una de las principales limitaciones que poseen es su periodo de semidesintegración ultracorto, lo que obliga, en la mayoría de los casos a disponer de un ciclotrón y unidad de síntesis cercanos al hospital donde se realiza la exploración tomográfica. De ahí que recientemente se esté planteando la utilización de generadores de radionucleidos como alternativa a la realización de las cuantiosas inversiones que requiere la instalación de aceleradores de partículas.

1.- Producción de Radionucleidos Emisores de Positrones mediante Generadores:

Todos los radionucleidos que se emplean en la preparación de los trazadores radiactivos de uso clínico son de producción artificial. De modo general, las formas de producción de radionucleidos, las podemos clasificar en:

Fuentes Primarias: Reactor Nuclear y Acelerador de Partículas.

Fuentes Secundarias: Generadores.

Un generador puede definirse como un sistema constituido por dos radionucleidos con relación genética (padre e hijo) y que, al no ser isótopos, poseen propiedades químicas diferentes, permitiendo mediante procedimientos fisicoquímicos sencillos la separación selectiva del hijo que se utilizará como parte integrante de un radiofármaco. Después de la separación comienzan a generarse nuevos átomos de radionucleido hijo, permaneciendo en el generador hasta una nueva separación (*M. Roca Engronyat, 2009*).

Las características ideales que un generador debe cumplir se pueden resumir en:

Que el eluido sea estéril, apirógeno y preferiblemente isotónico.

Que los eluyentes sean salinos y compatibles con la administración en humanos.

Que el almacenamiento se realice en condiciones de temperatura ambiente y en una atmósfera normal.

Que la eficacia de separación sea elevada, la actividad específica alta y sin presencia de radionucleido padre en el eluido.

Que el periodo de semidesintegración del padre sea lo suficientemente corto para facilitar la regeneración del hijo y lo suficientemente largo para que el generador tenga una duración adecuada.

Las propiedades químicas del radionucleido hijo deben permitir la preparación de radiofármacos por medio de equipos reactivos o kits fríos.

Que de la desintegración del radionucleido hijo deriven núclidos estables o radionucleidos de periodo de semidesintegración muy largo para que no irradien al paciente cuando sean administrados.

La protección del sistema padre-hijo debe ser sencilla y el sistema fácilmente recargable.

Que el procedimiento de separación se debe llevar a cabo sin gran intervención del operador, evitando exposiciones innecesarias a la radiación.

Existen diversos generadores de emisores de positrones como los de $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$, $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, $^{72}\text{Se}/^{72}\text{As}$, $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$, $^{118}\text{Te}/^{118}\text{Sb}$ y $^{128}\text{Ba}/^{128}\text{Cs}$, aunque de todos ellos es el de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ el que ha sido objeto de mayor desarrollo e investigación y se encuentra disponible comercialmente desde hace tiempo en EEUU y en la actualidad también en Europa (Vilkayan, 2008), siendo el único generador autorizado para uso humano. El ^{68}Ge es un isótopo de un periodo de semidesintegración relativamente largo ($T_{1/2} = 270,95$ días) que se desintegra por Captura Electrónica produciendo ^{68}Ga , con un periodo de semidesintegración corto ($T_{1/2} = 68,3$ min), el cual a su vez decae por desintegración Beta Positiva a ^{68}Zn estable. El ^{68}Ga es un excelente emisor de positrones, con un 89% de emisión de positrones acompañado de una emisión de un fotón (1077 KeV, 3,22%) (Zhernosekov, 2007). El generador es realmente una mezcla de radionucleidos emparentados genéticamente en equilibrio secular, por lo que puede ser eluido con bastante frecuencia ya que el máximo de actividad de ^{68}Ga se alcanza en unas pocas horas y además tiene una vida útil aproximada de 12 meses.

Hoy en día, el generador disponible comercialmente está basado en una columna cromatográfica de intercambio aniónico con una fase sólida de TiO_2 (Zhernosekov, 2007; Meyer, 2004), donde se encuentra adsorbido el ^{68}Ge en forma de óxido. El $^{68}\text{Ga}^{3+}$ iónico es eluido con una solución de HCl 0,1 N y el rendimiento de ^{68}Ga es de más del 60%, con una contaminación de ^{68}Ge que no excede de $5 \times 10^{-3}\%$ (Zhernosekov, 2007). Las actividades con que habitualmente está disponible van de los 20 a 50 mCi (740-1850 MBq) Posee un blindaje de 28 mm de Pb, con unos 14 kg de peso, por lo que es de fácil transporte y se ubica en una celda plomada en una cabina de flujo laminar.

Para la síntesis de los diferentes radiofármacos es necesaria eliminar el HCl , que se puede realizar por evaporación o mediante métodos de intercambio iónico, obteniendo una solución concentrada de ^{68}Ga de alta actividad específica. Existen métodos (Azhdarinia, 2007) de manipulación semiautomáticos para la preparación y producción de radiofármacos marcados con ^{68}Ga , como por ejemplo, sistemas que permiten el marcaje de múltiples péptidos, como es el caso del DOTA (ácido 1,4,7,10-tetra-azaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético).

La forma química estable en solución en condiciones fisiológicas es el catión Ga^{3+} , que puede formar complejos estables con los quelantes, solos o conjugados con macromoléculas o con pequeñas moléculas orgánicas (Vilkyan, 2008), entre estos agentes quelantes se encuentra el DOTA. Este compuesto acoplado a la molécula de Octreótido marcado con ^{68}Ga , da como resultado un radiopéptido que muestra una afinidad de unión 5 veces mayor por el subtipo 2 del receptor de la somatostatina, a la vez que una mayor captación tumoral en modelo murino, además de una baja captación renal (Maecke, 2005; Breeman, de Jong et al, 2005).

Los receptores de somatostatina se encuentran sobreexpresados en una gran variedad de tumores neuroendocrinos (Froidevaux, 2002). Esto ha provocado el desarrollo de distintos radiofármacos con afinidad por estos receptores (como el caso del Octreoscan®). Se ha observado mediante PET que estos nuevos radiofármacos pueden tener una afinidad alta hacia determinados receptores, en concreto los subtipos 1-5 del receptor de la somatostatina, de un amplio número de tumores (páncreas, adrenales, pituitaria y estómago), aunque no en todos los subtipos se ha presentado la misma capacidad de unión

(Anunes, 2007). La mayoría de los tumores estudiados expresan el subtipo 2 del receptor de somatostatina, aunque algunos datos recientes sugieren que también el subtipo 1, 3 y 5 pueden presentarse en algunos tumores humanos (Win, 2007).

El uso de este generador en medicina nuclear es muy atractivo por varios motivos (Breeman, Verbruggen et al, 2007), entre los que destacan:

a) El periodo de semidesintegración del radionucleido padre, permite el uso del generador por un largo periodo de tiempo, alrededor de un año.

b) El periodo de semidesintegración del ^{68}Ga permite que pueda ser empleado con muchos péptidos y otras pequeñas moléculas en estudios diagnósticos debido a su rápida difusión, localización en la diana y rápido aclaramiento sanguíneo.

c) El ^{68}Ga se encuentra disponible a un coste razonable a partir de dicho generador, para ser utilizado en los centros hospitalarios sin ciclotrón.

d) Además se están desarrollando moléculas análogas de DOTA-somatostatina, así como otros péptidos, tales como la bombesina, sustancia P, neurotesina y CCK. El DOTA es un ligante excelente para unirse al galio, y como consecuencia, los DOTA-péptidos pueden ser marcados de una forma rápida y eficiente con ^{68}Ga , obteniéndose altas actividades específicas, por lo que la masa del péptido administrada es muy baja. Esto es de particular interés en el caso de péptidos con efectos farmacológicos, incluyendo la sustancia P, bombesina y CCK.

Los compuestos marcados con ^{68}Ga son firmes candidatos a convertirse en radiofármacos habituales para el uso rutinario en medicina nuclear. La ausencia de monografías en la Farmacopea Europea de los compuestos marcados con ^{68}Ga hasta la fecha, hace que la única posibilidad de usar tales trazadores en la actualidad sea en forma de preparación magistral bajo la responsabilidad de un médico prescriptor. Según las definiciones legales, los trazadores marcados con ^{68}Ga usados como preparación magistral necesariamente deben realizarse bajo la responsabilidad de un Facultativo Especialista en Radiofarmacia, solo usadas para un paciente y dispensadas en una Unidad de

Radiofarmacia autorizada, siendo el Radiofarmacéutico al cargo de esa preparación quien tiene toda la responsabilidad de la calidad del radiofármaco finalizado.

En Europa existen en la actualidad un número creciente de centros hospitalarios que han optado por la inclusión este generador en su asistencia cotidiana. La introducción de equipos reactivos basados en el ^{68}Ga , que no requieren ciclotrón, aunque sí de la presencia de Especialistas en Radiofarmacia que preparen, controlen y dirijan la síntesis de dichos radiofármacos, podría acelerar la expansión de la medicina nuclear y promover los estudios PET que tan eficaces se están mostrando en el diagnóstico de múltiples patologías.

2.- Radiofármacos de uso terapéutico de reciente incorporación:

De manera similar, con los radionucleidos de uso terapéutico se ha producido un notable avance en los últimos años y se ha pasado de los radiofármacos analgésicos empleados en el tratamiento paliativo del dolor en las metástasis óseas, como es el caso del ^{159}Sm y ^{89}Sr , a los de Radioterapia Metabólica propiamente dicha, es decir, los que constituyen una administración terapéutica de radiaciones ionizantes, utilizando isótopos radiactivos que, bien por sí mismos o unidos a radiotrazadores, se incorporan en el metabolismo del órgano diana o del tumor. Entre ellos, se han incorporado algunos emisores Alfa como el ^{223}Ra y Beta negativos como ^{177}Lu o ^{90}Y .

2.1.- Radiofármacos de ^{223}Ra :

El dicloruro de Radio-223 ($^{223}\text{RaCl}_2$) (nombre comercial Xofigo) se encuentra en forma de solución inyectable, isotónica, transparente e incolora, con un pH comprendido entre 6,0 y 8,0. Se comporta de forma similar al calcio y actúa selectivamente sobre el hueso, en concreto sobre las zonas de metástasis óseas, formando complejos con la hidroxiapatita mineral ósea. El ^{223}Ra es un emisor de partículas alfa con un periodo de semidesintegración de 11,4 días. La desintegración en seis etapas del ^{223}Ra a Plomo-207 ocurre a través de radionucleidos hijos de corto periodo y se acompaña de diversas emisiones Alfa, Beta y Gamma con diferentes energías y probabilidades de emisión.

La fracción de energía emitida por el ^{223}Ra y sus radionucleidos hijos en forma de partículas alfa es del 95,3% (rango de energías de 5,0-7,5 MeV). La fracción emitida en forma de partículas beta es del 3,6% (energías medias de 0,445 MeV y 0,492 MeV) y la fracción emitida en forma de radiación gamma es del 1,1% (rango de energía de 0,01-1,27 MeV).

La elevada transferencia de energía lineal de los emisores alfa (80 keV/micrómetro) genera una alta frecuencia de roturas de ADN de doble cadena en las células tumorales adyacentes y, como consecuencia, un potente efecto citotóxico. Produce una marcada supresión del crecimiento tumoral y una inhibición de la alteración ósea inducida por el tumor. Efectos adicionales sobre el microambiente tumoral incluyendo los osteoblastos y los osteoclastos también contribuyen a la eficacia *in vivo*. El alcance de las partículas alfa emitidas por el ^{223}Ra es menor de 100 micras (menos de 10 diámetros celulares), lo que reduce al mínimo los daños en el tejido normal circundante.

Se elimina principalmente por heces y se ha descrito tras su tratamiento, supresión de la médula ósea, particularmente trombocitopenia, neutropenia, leucopenia y pancitopenia.

Está indicado para el tratamiento de adultos con cáncer de próstata resistente a la castración, con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas. Es una opción terapéutica novedosa que, por su mecanismo de acción como emisor alfa, difiere tanto de los tratamientos existentes que son antihormonales o quimioterápicos como de ciertos radiofármacos emisores beta. La avidéz del dicloruro de ^{223}Ra por el hueso permite que sea captado selectivamente y retenido de forma prolongada en áreas con aumento de actividad osteoblástica y, así, depositar radiación de energía elevada (alfa) en las mismas. Se recomienda que los pacientes tengan un rastreo óseo previo para tener una valoración global de su afectación ósea.

2.2.- Radiofármacos de ^{177}Lu :

El Lutecio-177 es un emisor Beta negativo de 6,65 días de periodo de semidesintegración y energía beta máxima de 497 keV (79,3%), dando lugar a Hafnio (^{177}Hf) estable. Se presenta en solución estéril

para infusión. Clara, sin color o en solución ligeramente amarillenta, con el nombre comercial de Lutathera (aprobado por la FDA, [¹⁷⁷Lu]-DO-TA0-Tyr3-Octreotate).

El tratamiento consiste en la utilización de un análogo de somatostatina "Octreotate" con alta afinidad para receptores de somatostatina que, marcado con ¹⁷⁷Lu actúa específicamente sobre las células malignas que sobreexpresan dichos receptores, actuando sobre el tejido tumoral y teniendo un efecto muy limitado sobre células vecinas no cancerosas. La radiación Beta emitida tiene una penetración tisular máxima de 2,2 mm (penetración media de 0,67 mm), que es suficiente para destruir las células tumorales diana sin afectar a células sanas anexas. Se elimina principalmente por vía renal en las 24-48 horas siguientes a la administración.

Especialmente indicado para el tratamiento de tumores como adenomas pituitarios, paragangliomas, feocromocitomas, cáncer pulmonar "small cell", tumores GEPNETs (gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumours) carcinomas medulares de tiroides, cáncer de mama y linfomas malignos inoperables o metastásicos y positivos en receptores de somatostatina.

Pertenece al tipo "PRRT", es decir, "Terapia con Radionucleidos Péptido Receptor", que constituyen una puerta hacia la radioinmunoterapia, como así ha mostrado su eficacia, al unirse el anticuerpo monoclonal PR81, marcado con ¹⁷⁷Lu, que se enlaza con alta afinidad y especificidad al antígeno MUC1 (Mucina polimórfica epitelial), sobreexpresado en el 80 % de los cánceres de mama.

2.3.- Radiofármacos de ⁹⁰Y:

El Ytrio-90 se desintegra por emisión Beta negativa (100%) con un periodo de semidesintegración de 64 h. Es un emisor Beta de alta energía (2,25 Mev) con una longitud de trayectoria efectiva de 5,3 mm.

2.3.1.- Ibritumomab ⁹⁰Y-Tiuxetan (nombre comercial Zevalin): está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma no Hodgkin. El anticuerpo Ibritumomab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20. Se trata del anticuerpo murino predecesor del Rituximab. El

anticuerpo está unido al Tiuxetan, quelante derivado del DTPA, que muestra una alta afinidad y por el ^{90}Y , con el que forma un enlace de tipo urea. Este anticuerpo monoclonal reconoce específicamente el antígeno CD20 expresado en la superficie de las células tumorales (linfocitos B), transportando el isótopo radiactivo directamente al blanco de irradiación.

El tratamiento con ^{90}Y -Ibritumomab requiere de dos fases terapéuticas, una “fase fría” seguida de una “fase caliente”, separadas ambas por una semana de tiempo. En las dos fases se realiza una infusión inicial del anticuerpo anti-CD20 frío (Rituximab). Esta dosis inicial de Rituximab puede ir seguida, o no, de la administración de una dosis de Ibritumomab marcado con ^{111}In , lo que permite la obtención de imágenes gammagráficas. Siete días después de esta dosis inicial de Rituximab se procede a administrar una segunda dosis de Rituximab, exactamente en las mismas condiciones de dosis y pauta de administración. Esta segunda dosis del Rituximab va seguida de la inyección de la dosis terapéutica de Ibritumomab, esta vez marcado con ^{90}Y . La primera dosis inicial de Rituximab se administra para bloquear y aclarar los linfocitos B CD20 presentes en la circulación sanguínea. Se ha demostrado que el pretratamiento con anticuerpo frío mejora la captación tumoral del anticuerpo marcado y la biodistribución del trazador, ya que favorece el depósito de las células opsonizadas por el anticuerpo frío en el sistema reticuloendotelial, reduciendo la posterior acumulación del anticuerpo marcado con ^{90}Y en pulmones, hígado y bazo.

La dosis terapéutica de ^{90}Y -Ibritumomab también va precedida de una segunda dosis de Rituximab frío. Los anticuerpos anti-CD20 de esta segunda dosis de Rituximab se unen a células de la periferia de la masa tumoral, permitiendo que el anticuerpo marcado pueda penetrar hacia los antígenos CD20 situados en zonas más profundas de la masa tumoral, favoreciendo una irradiación más efectiva. Si no fuera así, todo el isótopo quedaría fijado en la periferia de la superficie tumoral. La penetración media, o el recorrido medio en el que el ^{90}Y cede el 90 % de su energía, es de unos 5 mm. De esta forma, a la propia acción antitumoral del anticuerpo frío o no marcado, se suma el efecto de la irradiación por el ^{90}Y , de las células tumorales cercanas pero no marcadas por el anticuerpo. Este fenómeno, conocido como “fuego cruzado”, aumenta la capacidad antitumoral del anticuerpo, ya que su efecto no se limita sólo a la superficie del tumor.

Estas características de la radiación beta del ^{90}Y pueden favorecer el tratamiento de las masas voluminosas, los tumores poco vascularizados y los tumores con expresión antigénica heterogénea. En contrapartida, este tratamiento puede aumentar la toxicidad hematológica sobre la médula ósea normal. La ausencia de emisión gamma hace que el tratamiento con ^{90}Y no requiera ingreso hospitalario y que las medidas de protección radiológica para pacientes, familiares y personal sanitario sean menos restrictivas.

2.3.2.- Microesferas de Resina marcadas con ^{90}Y (SIR-Spheres): El aumento en la incidencia de tumores hepáticos primarios y metastásicos ha llevado al desarrollo de nuevas técnicas de tratamiento mínimamente invasivas. La radioembolización hepática (RE) o irradiación hepática selectiva, es una forma de braquiterapia consistente en la administración por vía arterial de microesferas marcadas con ^{90}Y , que en el tejido hepático tiene una escasa penetración (2,5 mm de media).

El hígado recibe la mayor parte de su flujo sanguíneo a través de la vena porta, mientras que los tumores hepáticos primarios como el hepatocarcinoma y las metástasis, se irrigan preferencialmente por la arteria hepática. Como consecuencia de esta diferente vascularización, una mayor proporción de microesferas quedan alojadas en la microvasculatura tumoral, y el tejido tumoral recibe una mayor dosis de radiación que el tejido no tumoral. Esto también se debe en parte al tamaño de las microesferas, suficientemente pequeño como para acceder a los vasos tumorales, pero demasiado grande como para atravesar el lecho capilar hasta la circulación venosa. El daño tisular generado por la radiación beta del ^{90}Y es la causa fundamental tanto de la eficacia del tratamiento como de su toxicidad.

Es necesario realizar una valoración previa del estado del paciente para analizar la viabilidad del tratamiento y hay dos aspectos que justificarían su total contraindicación, como son: la existencia de una comunicación (shunt) hepatopulmonar superior al 20% y las anomalías de la vascularización hepática que pudieran producir un reflujo significativo de la sangre arterial hepática al estómago, páncreas o intestino, no susceptibles de ser embolizadas.

Una vez que el paciente ha sido evaluado por un equipo multidisciplinar (hepatólogos, oncólogos, radiólogos, médicos nucleares,

cirujanos hepatobiliares, etc.) y propuesto como candidato a RE, es necesario llevar a cabo una precisa planificación que permita la administración segura y eficaz del tratamiento. Por ello, es imprescindible la realización de una arteriografía hepática, que defina la anatomía vascular hepática, y una gammagrafía con ^{99m}Tc -macroagregados de albúmina, que simule la distribución de las esferas en el tratamiento.

Una vez que se ha comprobado en la arteriografía la posibilidad de acceder al tejido tumoral evitando la llegada de esferas a órganos extrahepáticos, se procede a la segunda parte de la simulación del tratamiento. Para ello se administran durante la arteriografía ^{99m}Tc -MAA a través de la arteria desde la que se planea administrar el tratamiento. Estas partículas, con un tamaño relativamente equiparable al de las microesferas, parecen tener un comportamiento aproximado al que durante el tratamiento presentarán las radioesferas. Aunque esta premisa es fuente de debate, son muchos los estudios que demuestran la capacidad de estas partículas para simular no solo la distribución de las ^{90}Y -microesferas, sino una adecuada estimación dosimétrica.

La mayoría de autores coincide en que la dosis absorbida por el pulmón no debe superar los 25Gy. Las imágenes gammagráficas obtenidas van a permitir: cuantificar el shunt hepatopulmonar, detectar comunicaciones arteriales extrahepáticas no identificadas en la arteriografía hepática, valorar la perfusión del volumen hepático a tratar y calcular el índice tumor/no tumor. El criterio que habitualmente se emplea para determinar la respuesta a los tratamientos recibidos en los tumores hepáticos es la disminución en el tamaño de la lesión. Sin embargo, este criterio anatómico está basado en los efectos citotóxicos de las terapias sistémicas, tales como la quimioterapia o la radioterapia externa.

El empleo de las nuevas terapias locorregionales como la RE que ocasiona habitualmente la muerte celular y la necrosis del tejido ha supuesto un reto en este sentido, siendo necesario ampliar los criterios que hasta ahora se valoraban, por otros más acordes con los factores sobre los que inciden estos tratamientos como son la angiogénesis y proliferación celular y métodos de evaluación de respuesta basados en criterios funcionales o moleculares que se refieren a cambios en la viabilidad tumoral.

Con todo lo expuesto resulta evidente que la Radiofarmacia ha experimentado en estos últimos años un auge considerable, tanto en lo referente a la aparición de nuevos radiofármacos de uso diagnóstico como en los de uso terapéutico y en este caso, además, con la inclusión de nuevos radionucleidos que hasta hace unos pocos años eran escasamente utilizados.

Por otra parte el uso de anticuerpos monoclonales capaces de detectar antígenos específicos producidos por algunas células tumorales, marcándolos con radionucleidos emisores Gamma, permiten la localización de la lesión tumoral de manera altamente específica (inmunoradiodiagnóstico) indicando el camino de un posible tratamiento, empleando el mismo anticuerpo, pero en esta ocasión marcado con radionucleidos emisores Beta, con lo que dicha “terapia dirigida” será mucho más eficaz y con menor daño en tejidos sanos anexos (radioinmunoterapia), lo que supone un importante avance frente a algunos tratamientos quimioterápicos o por radiaciones externas. Este planteamiento se incluye en el concepto de “Teragnóstico” o de medicamento que aúna la utilización “terapéutica+diagnóstica”. Un notable avance hacia la medicina personalizada, en el que los medicamentos radiofármacos y por tanto la Radiofarmacia también están siendo pioneros.

Así es. Muchas gracias.



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

NANOROBOTS, LA TERAPÉUTICA DEL FUTURO

Oriol Valls Planells

Leído el 9 de abril de 2019

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL ACADÉMICO DE NÚMERO

EXCMO. SR. D. JOSÉ LUIS MORENO FRIGOLS

Excelentísimas Autoridades,
Ilustrísimos Srs. Académicos,
Estimados compañeros y amigos,
Señoras y Señores:

Me cabe hoy la satisfacción de presentar ante la Academia a un gran amigo con el que guardo una relación de muchos años que, recordando a Plutarco, podría en cierto modo definirse como de “Vidas Paralelas”

Oriol Valls nació en Barcelona el año 1942, en el seno de una familia acomodada. Era el menor de cinco hermanos. Su padre era ingeniero industrial, y el resto de sus familiares, todos ingenieros o abogados, pero ninguno relacionado con el tema de la salud.

Un día, Oriol vio en la caja de un medicamento la leyenda “Director Técnico Farmacéutico: Dr. Fulano de Tal”. Ello despertó su vocación hacia el mundo del medicamento y, unido al hecho de que sacaba buenas notas en Química, Física y Biología, le animó a iniciar los estudios de Farmacia, siempre con la idea de preparar medicamentos y ver su nombre en las cajitas.

Su inquietud investigadora se despertó muy pronto, trabajando durante los cuatro últimos cursos de la carrera (que entonces duraba seis años), como alumno interno del Departamento de Química Orgánica con el catedrático Dr. García-Marquina y colaborando en la investigación de nuevos medicamentos antiacroléinicos (un nuevo tipo de antialérgicos).

Terminados los estudios de licenciatura, no dudó de iniciar su tesis doctoral, pero en el Departamento de Técnica Física y Fisicoquímica, debido a que las largas tesis de Química Orgánica, intentando difíciles síntesis, le parecieron excesivamente tediosas y, por otra parte, acababa de obtener la cátedra de Técnica Física y Fisicoquímica el Dr. Enrique Otero Aenlle, procedente de la Universidad de Santiago de Compostela, quien aportó el interesante tema de las “monocapas superficiales”. En este tema presentó su tesis doctoral en diciembre del año 1970, obteniendo la calificación de “sobresaliente cum laude”.

Simultáneamente inició su experiencia industrial, hasta llegar como Director Técnico Farmacéutico de laboratorios Basileos, donde pudo cumplir el deseo que le había llevado a estudiar Farmacia, ya que durante tres años vio su nombre escrito en las cajitas de este laboratorio. Por último, recibió una oferta de Ferrer Internacional, donde no se encontró a gusto. Fue su última experiencia de trabajo en un laboratorio fue una breve estancia en Ferrer Internacional.

Mientras tanto el catedrático Dr. Otero se había trasladado a Madrid. Un nuevo Profesor Agregado, el Dr. Vicente Vilas, aragonés, pero afincado y proveniente de Madrid, accedió al Departamento, y el ya Doctor Valls se incorporó a su equipo, iniciando una nueva línea de investigación sobre “cinética y estabilidad de medicamentos”.

El Dr. Vicente Vilas fue una persona fundamental en la vida académica de Oriol Valls y como él suele decir, fue el “culpable” de su de-

dicación a la Universidad. En efecto, en aquella época, se creó el cuerpo de Profesores Adjuntos de Universidad, para lo cual se convocaron oposiciones restringidas entre los docentes que tuvieran el doctorado y un mínimo de tres años de permanencia en la Universidad. El Dr. Oriol Valls cumplía ambas condiciones por lo que Vicente Vilas lo convenció para que se presentara. La suerte estaba echada, el Dr. Valls sacó la plaza de profesor adjunto y gracias a una hábil gestión del propio Dr. Vilas pudo ejercer como tal en Barcelona.

Pocos años después se hizo cargo de la plaza de Catedrático de dicho Departamento, el Profesor Serafin García Fernandez, proveniente de la Universidad de Santiago de Compostela, quien quiso seguir investigando en el tema de las monocapas superficiales y en biopolímeros, en cuyo equipo se incorporó el Dr. Valls, aprovechando su experiencia en el tema. Además, con el apoyo una beca del gobierno francés, como *mois crecher*, se trasladó a Marsella colaborando en el *Centre National de la Recherche Scientifique* formándose en el uso de la técnica de los “estudios cinéticos en monocapas superficiales” que conjuntaba las dos líneas de investigación en que se había especializado hasta entonces.

Por circunstancias, el Dr Vilas se trasladó a Madrid, no sin antes fundar la Escuela de Óptica Oftálmica y Acústica Audiométrica anexa a la Facultad de Farmacia de Barcelona, para farmacéuticos postgraduados. El Dr. Valls se hizo cargo de la dirección de los estudios de dicha Escuela, desde el año 1976, el siguiente de su fundación, hasta su clausura, el año 1999, después de haber contribuido a la formación de 22 promociones de Farmacéuticos venidos de toda España, y en gran parte de la comunidad Valenciana, que se especializaron en Óptica Oftálmica y Acústica Audiométrica. y donde organizó, también, numerosos cursillos y Másters complementarios en dicha Escuela.

Conocí al Dr. Oriol Valls a finales de los años 70 del pasado siglo con motivo de la publicación de un libro de Técnicas Instrumentales que él había escrito, y que me vinieron a presentar. Cuando me pidieron mi opinión, dije que me había gustado mucho, pero echaba en falta un capítulo dedicado a Técnicas Radioquímicas. A los pocos días, y ante mi sorpresa, recibí una carta del propio Dr. Valls invitándome a escribir dicho capítulo, que al final no fue uno, sino dos.

A principios de los años 80 del siglo XX ambos nos preparábamos para las oposiciones a los más altos niveles de docencia en nuestras respectivas universidades. Se dice que una de las causas principales de las enemistades mortales en España han sido las oposiciones a Cátedra, sobre todo por las famosas “trincas” (afortunadamente pasadas a la historia). Sin embargo, yo puedo decir que mi amistad con el Dr. Valls procede de aquella etapa de nuestras vidas. En 1984, Oriol obtuvo, por fin, la plaza de Catedrático de Fisicoquímica y Técnicas Instrumentales de la Facultad de Farmacia de Barcelona. Con la jubilación del Dr. Serafín García se convirtió en el principal responsable del Departamento.

La nueva ley de Reforma Universitaria de 1983 propició la formación de grandes departamentos lo que obligó a que, en la Facultad de Farmacia de Barcelona se constituyera uno denominado de “Farmacia” que aunaba Fisicoquímica, Farmacia Galénica, Tecnología Farmacéutica, Biofarmacia e Historia y Legislación. El Dr. Valls dirigió este “macro-departamento” desde 1993 a 1998. Luego, una vez vueltos a separar, continuó como director del Departamento de Fisicoquímica hasta el año 1999. Cosas curiosas de la vida, el pasado año 2017, se volvieron a unir formando un nuevo Departamento de Tecnología Farmacéutica y Fisicoquímica.

Terminada la época de colaboración con el Dr. Serafín García, el Dr. Valls, conjuntamente con la Dra. M^a Luisa García y otros profesores del Departamento de Fisicoquímica, iniciaron una nueva línea de investigación en el marco de la nanociencia y la nanotecnología, sobre “vectorización de fármacos con nanopartículas” especialmente en su aplicación a terapia ocular, por su vinculación con la Escuela de Óptica. Contribuyeron, también, en 2002, a la creación del Instituto de Nanociencia y Nanotecnología de la Universidad de Barcelona.

Además de las responsabilidades en la Universidad citadas, el Dr. Valls fue también el introductor de la informática en la Facultad de Farmacia de Barcelona, creando la primera aula de informática en la Facultad, impartiendo numerosos cursillos de esta materia y ocupando el cargo de coordinador de informática en la Facultad de Farmacia de Barcelona desde 1975 a 1993.

Los años 1998 a 2000, participó en una red temática de intercambio de profesorado con Latinoamérica, que se concretó en un curso de postgrado compartido con el Dr. Benito del Castillo, sobre métodos instrumentales de control de medicamentos en la Universidad de Córdoba (Argentina) en agosto de 1998 y otro, sobre “Estabilidad de medicamentos” en la Universidad Mayor de San Simón de Cochabamba (Bolivia) en agosto del año 2000.

Entre los títulos que ha sido merecedor Oriol Valls, además de los ya citados de licenciado y doctor en Farmacia, cabe citar los de Diplomado en Óptica Oftálmica y Acústica Audiométrica por la Universidad de Barcelona (UB) (en 1978) y en Óptica y Optometría por la Universidad de Granada (en 1994); el título de Informática en Ciencias Experimentales y el de HTLM generador de páginas WEB por la UB (en 1969 y 2010); el diploma en Refraction and Optometry (London Course of Optometry) (en 1980); el Título de Supervisor de Instalaciones Radiactivas y Radiodiagnóstico por la UB (en 1985); el de Farmacéutico Especialista en Farmacia Industrial y Galénica por el Ministerio de Educación y Ciencia (MEC) en 2001; y el de Farmacéutico Especialista en Análisis y Control de Medicamentos y Drogas también por el MEC en 2002.

Durante los 48 años que el Dr. Valls estuvo en la Universidad de Barcelona, ha desarrollado una importante labor docente, impartiendo numerosas y variadas materias. En la licenciatura de Farmacia dio clases de asignaturas troncales (Física, Fisicoquímica y Técnicas Instrumentales) y optativas (Efectos de la radiaciones solares en los seres vivos y Radioactividad y Radiofarmacia); en Ciencia y Tecnología de los Alimentos (Complementos de Fisicoquímica y Física de los Alimentos); y en la Escuela de Óptica Oftálmica y Acústica Audiométrica (Óptica Física y Óptica Instrumental). Además ha participado y sigue participando en numerosos cursos de postgrado y másters impartiendo asignaturas de óptica, informática y técnicas instrumentales.

Es autor del libro “Técnicas Instrumentales en Farmacia y Ciencias de la Salud” al que nos referimos anteriormente, del cual se han hecho cuatro ediciones en España, las tres últimas en colaboración con el profesor Benito del Castillo y otros autores entre los que, como queda dicho, se cuenta el que os habla. También se ha publicado en tres países latinoamericanos Méjico, Perú y República Dominicana.

Su labor investigadora es también de alto nivel. Participó, en doce proyectos de investigación subvencionados por organismos públicos estatales o autonómicos, en algunos de ellos como investigador principal. Obtuvo también subvenciones oficiales para mejorar la estructura instrumental de su departamento con 7 proyectos de investigación. Pero el mayor número de proyectos financiados, un total de 28, los obtuvo del programa de colaboración industria-universidad, con el que se rompió el tradicional aislamiento de la Universidad respecto al mundo industrial. Con ello, la industria se beneficia de la infraestructura y del personal formado de la Universidad y ésta consigue una mejora en la financiación de sus actividades.

Los resultados de sus investigaciones se han reflejado en más de 70 publicaciones científicas, 31 de ellas en revistas internacionales de prestigio; en más de un centenar de ponencias en congresos y reuniones científicas y numerosas conferencias.

Destacaremos, también, que ha dirigido o codirigido 16 tesis doctorales, y el reconocimiento, por parte del Ministerio de Educación y Ciencia de 5 tramos sexeniales de Investigación y 6 tramos quinquenales de docencia, en ambos casos el máximo posible para un profesor universitario.

Pero el curriculum del Dr. Oriol Valls no se limita a los aspectos industriales, docentes e investigadores, sino que también ha sido titular-propietario de oficina de farmacia comunitaria, siempre con la ayuda de uno o varios farmacéuticos sustitutos que le permitieran simultanear esta actividad con su dedicación a la Universidad.

Su afición por la Formulación magistral le llevó a presidir desde el año 2003 al 2008 la Asociación Profesional de Farmacéuticos Formuladores "Aprofarm". Desde 2008 hasta 2012 formó parte como vocal de formulación de la Junta de Gobierno del Colegio de Farmacéuticos de Barcelona.

El año 1993 fue elegido Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia de Madrid. El año 1995 Académico Correspondiente y el 1999 Académico de Número de la Real Academia de Farmacia de Cataluña, donde ha ocupado diversos cargos. Actualmente sigue como Presidente de la sección primera: Física, Química y

Geologia, ocupándose además de las relaciones externas de la Academia,

En septiembre último fue nombrado Académico Correspondiente de la Academia de Farmacia del Reino de Aragón con la presentación de un discurso sobre “Nanociencia, salud y vida”.

Su imparable labor científica y profesional ha culminado el año pasado con la publicación de un nuevo libro titulado “Energía Vital”, en el que, aprovechando sus amplios conocimientos sobre los campos electromagnéticos, analiza cómo las distintas formas de energía interfieren con nuestro cuerpo comunicándole la fuerza vital necesaria y cómo, al final de la vida, la energía abandona nuestro cuerpo.

El extenso curriculum científico y profesional del Dr. Oriol Valls, no habría sido posible sin la ayuda y colaboración de su familia. En especial de su esposa Carme y sus hijos Roger y Jordi que no sólo han seguido la profesión farmacéutica de su padre, sino que se han casado con sendas farmacéuticas. Veremos si sus nietos continúan la profesión y se ha iniciado una nueva saga de farmacéuticos.

Oriol, hoy nuestra joven Academia te recibe con pleno conocimiento de tus méritos y la seguridad de haber realizado la incorporación de un gran farmacéutico en las vertientes profesional, docente, investigadora, y sobre todo humana, que sin duda contribuirá a su engrandecimiento y prestigio. Así lo deseamos y esperamos de tí.

He dicho.

DISCURSO DE RECEPCIÓN COMO
ACADÉMICO CORRESPONDIENTE

NANOROBOTS,
LA TERAPÉUTICA DEL FUTURO

Oriol Valls Planells

INTRODUCCIÓN

Excelentísimo Señor Presidente de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana.

Ilustrísimos e ilustres señoras y señores académicos. Compañeros y amigos:

Ante todo quiero agradecer a los ilustrísimos miembros de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana y en especial a los académicos que me han propuesto Dr. José Luis Moreno Frigols, Dr. Fernando Rius Alarcó y Dr. Agustín Llopis González, la deferencia que han tenido conmigo al proponerme como académico de tan ilustre corporación farmacéutica de esta querida tierra valenciana. No duden que sabré corresponder a tan inmerecido honor.

Mi relación con la comunidad farmacéutica valenciana viene de lejos. Conocí al Dr. Moreno, a principios de los años 80 del siglo pasado, en los años en que ambos luchábamos duramente por conseguir una cátedra en las Facultades de Farmacia de nuestras respectivas universidades, en la misma área de fisicoquímica. A partir de ahí nació una amistad que

aún hoy perdura, complementada por nuestra común afición por la ópera y nuestro interés por el efecto de las radiaciones electromagnéticas estudiadas desde diferentes puntos de vista. Nuestra colaboración se ha plasmado también en la participación del Dr. Moreno en el libro de texto “Técnicas instrumentales en Farmacia y Ciencias de la Salud” que me honro en dirigir, conjuntamente con el Dr. Benito del Castillo, del cual se publicaron 4 ediciones en España y 3 en países latinoamericanos.

Recuerdo también, con especial cariño, el contacto y relación que tuve con numerosos farmacéuticos valencianos, durante mis años de director de estudios de la Escuela de Óptica Oftálmica y Acústica Audiométrica de la Facultad de Farmacia de Barcelona. Con algunos de ellos establecí, entonces, lazos de amistad que han perdurado en el tiempo.

Aprovecho la ocasión, también, para agradecer a todos los compañeros de la Universidad y profesionales farmacéuticos que me han ayudado en mi quehacer científico-profesional a lo largo de toda la vida.

Finalmente, no puedo tampoco dejar de agradecer a mi queridísima esposa Carmen, los desvelos y ayudas que siempre he encontrado en ella, a pesar de que mi quehacer científico y profesional, no siempre me haya permitido dedicarle todo el tiempo que se merece.

NANOROBOTS, LA TERAPÉUTICA DEL FUTURO

LOS NANOROBOTS

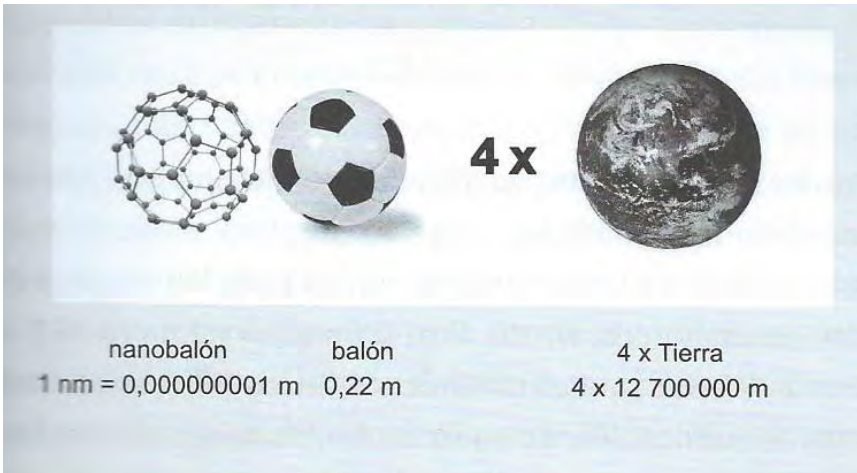
No voy hoy a hablarles de los robots humanoides novelados y llevados al cine en famosas series como “Stark Trek” o “La guerra de las galaxias”, sino de otros robots muchísimo más pequeños, tan pequeños que entran en el dominio de los nanómetros es decir, lo que denominamos hoy, la nanotecnología.

Sin lugar a dudas, puede afirmarse que la ciencia, hasta el siglo XIX era únicamente de tipo macroscópico. Los avances de la física, la química y la biología se basaron en la observación de los fenómenos empíricos, medibles mediante nuestros sentidos, capaces de determinar, con precisión un límite no inferior a la centésima de milímetro.

El descubrimiento de las modernas técnicas instrumentales como el microscopio electrónico por Ernst Ruska y Max Knoll, en 1925 y, sobre todo, de la microscopía de fuerzas atómicas (AFM) basado en el efecto túnel descubierto en 1986 por Gerd Binnig y Heinrich Rohrer han permitido el desarrollo de la moderna nanotecnología.

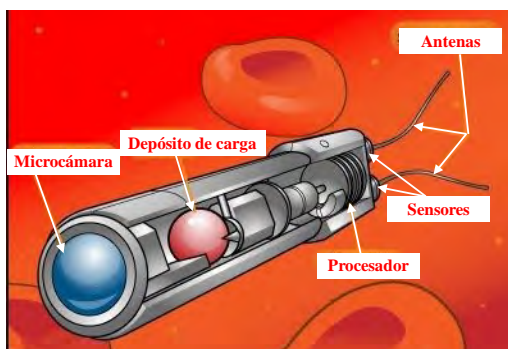
Los nuevos materiales nanométricos descubiertos mediante estas técnicas, como los nanotubos de carbono y el grafeno, están mostrando un mundo insospechado de posibilidades que nos permiten afirmar, sin lugar a dudas, que el siglo XXI va a ser el siglo de la nanociencia y la nanotecnología.

Un nanómetro es la milésima parte de un micrómetro, es decir, la milésima parte de la milésima parte de un milímetro. O sea que un nanómetro es igual a 10^{-9} metros, o sea, una milmillonésima de metro. Para que nos hagamos una idea, si imaginamos una esfera de un nanómetro de diámetro y la comparamos con un balón de fútbol de 22 cm. de diámetro, sería lo mismo que comparar este mismo balón de fútbol con un planeta que tuviera un diámetro igual a cuatro veces el globo terráqueo



Son de tamaño nanométrico algunas macromoléculas, como la hemoglobina, interesantes orgánulos intracelulares, como los ribosomas; los priones y los virus.

Pues bien, los nanorobots, también llamados nanobots, nanomáquinas, nanites, o nanoagentes, son artificios bio-electromecánicos diseñados para realizar tareas específicas, con precisión, a escala nanométrica. Su ventaja sobre los instrumentos médicos tradicionales radica en su tamaño. Su diseño se basa en la imitación del comportamiento de organismos biológicos naturales como son las bacterias. Son, en muchos casos, auténticas máquinas biomoleculares que disponen de nanodis-



Elementos de un nanorobot.

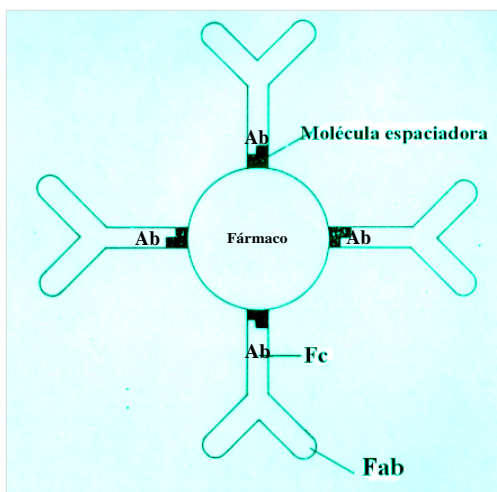
positivos que les permiten ejercer diversas acciones y manipular objetos en el nanomundo.

En el diseño de los nanorobots se pueden incluir biosensores, nanomotores, fuentes de alimentación, ordenadores moleculares, etc. Todo ello formando un microsubmarino capaz de navegar por el

torrente circulatorio de los pacientes. Es decir, consisten en llevar a la vida real, los biosubmarinos imaginados por los novelistas y cineastas de la ciencia ficción, como en la novela de Isaac Asimov, "Un viaje alucinante", llevada al cine por Richard Fleischer.

Posteriormente en la novela de 1987, "Engines of Creation", Eric Drexler describe nanorobots imaginarios, capaces de destruir células cancerígenas, recoger radicales libres o reparar el daño sufrido en los tejidos celulares.

Como en muchas otras ocasiones, la realidad supera a la ficción. En los últimos años se han desarrollado numerosos sistemas híbridos nanorobóticos destinados al transporte de fármacos al lugar de destino. Sin embargo, el concepto de vectorización de fármacos hacia el órgano diana no es realmente nuevo. Desde los años 70 del siglo XX, se ha propuesto la unión de anticuerpos monoclonales a liposomas y a nanopartículas que lleven incorporado el medicamento en su interior



Unión de anticuerpos monoclonales a vectores poliméricos

(figura). El anticuerpo actúa como vector, dirigiendo y concentrando el medicamento transportado al tumor o al órgano afectado, de forma específica.

Sin embargo, en la práctica, muchos de estos primitivos transportadores son eliminados, fagocitados o retenidos por el sistema reticuloendotelial, durante su trayecto. Hoy día, por el contrario, como iremos viendo, disponemos de sistemas transportadores mucho más eficaces que, además, son capaces de realizar diversas funciones como las de nanorobots biosensores, capaces de diagnosticar patologías y al mismo tiempo depositar el fármaco en el órgano afectado, de regenerar tejidos dañados por traumas o por envejecimiento o, por el contrario destruir “in situ” los tumores malignos. Es decir, sería, como se ha dicho, como “tragarse al cirujano”.

Soutik Betal, durante su investigación de doctorado en la Universidad de San Antonio de Texas, a principios del presente siglo, desarrolló partículas de nanocompuestos que pueden ser controlados de forma remota por un campo electromagnético.

Sin embargo, fue Richard Feynman (ganador del premio Nobel de Física en 1965) el primero en proponer la preparación de máquinas nanoscópicas o nanomáquinas, aunque fue su colaborador, estudiante graduado, Albert Hibbs, quien le propuso, el año 1959, la idea de un uso médico para las nanomáquinas teóricas de Feinman. Hibbs sugirió que ciertas máquinas de reparación podrían reducirse de tamaño hasta el punto de poderse administrar al interior del organismo para ejercer su actividad. Feynman predijo que un día sería posible construir máquinas tan diminutas que estarían formadas de sólo unos pocos miles de átomos.

Como puede imaginarse, los desafíos que enfrentan los ingenieros de nanorobótica son abrumadores. Un nanorobot viable debe ser lo suficientemente pequeño y ágil para navegar a través del sistema circulatorio humano, una red de venas y arterias increíblemente compleja. El robot también debe tener la capacidad de transportar medicamentos o herramientas en miniatura. Suponiendo que el nanorobot no esté destinado a permanecer en el paciente para siempre, también tiene que poder ser eliminado o salir del huésped.

En la mayoría de los casos no basta con la administración de un solo nanorobot, sino que, para obtener el efecto deseado, es necesario administrarlos en gran número, formando un enjambre o nube nanorobótica,.

TIPOS DE NANOROBOTS

Existen, en la actualidad, diversos tipos de nanorobots, entre los que se encuentran los biochips, los nubots, los basados en bacterias, los denominados de nanoasamblaje posicional y los autorreplicantes.

- Los **biochips** son los más sofisticados y eficaces nanodispositivos electrónicos para aplicaciones terapéuticas. Existen desde el año 2008. Se obtienen mediante la utilización conjunta de la nanoelectrónica, la fotolitografía y los nuevos nanomateriales. Suelen estar dotados de sistemas de orientación y de tele-operación. Se han diseñado aplicaciones para usos médicos comunes, como micro- instrumentación quirúrgica, el diagnóstico de numerosas patologías y la administración de fármacos “in situ”.

- Los **nubots**, palabra con la que se denominan los “robots de ácido nucléico”, son diferentes tipos de nanomáquinas que incluyen en su estructura hebras de ADN. La compleja estructura del ADN permite ensamblarle dispositivos nanomecánicos bi o tridimensionales.

Las máquinas basadas en el ADN pueden activarse utilizando pequeñas moléculas, proteínas y otras moléculas de ADN. Los coplejos de nanocircuitos electrónicos con circuitos biológicos basadas en materiales de ADN se han diseñado, sobre todo, como máquinas moleculares para permitir la administración in vitro de medicamentos para problemas de salud específicos. Dichos sistemas funcionarían eficazmente, de forma autónoma, para la administración inteligente de sistemas nanoparticulares basados en biomateriales, mientras que no permitirían la teleoperación in vivo precisa propias de otros diseños.

Diferentes grupos de investigación como el de Ned Seeman de la Universidad de Nueva York, el de Niles Pierce del Instituto Caltech de

California, el de John Reif de la Universidad de Duke de Durham (Carolina del Norte), el de Chengde Mao en la Universidad de Purdue (West Lafayette, USA) y el de Andrew Tuberfield de la Universidad de Oxford, están desarrollando nubots para diversas aplicaciones especialmente biomédicas.

- Los nanorobots **basados en bacterias y virus**, desarrollados por Famin Quiu y Bradley J. Nelson del Institute of Robotics and Intelligent Systems (IRIS) del ETH de Zurich, utilizan bacterias principalmente del tipo de la *Escherichia coli* y de la *Salmonella typhimurium* aprovechando sus flagelos como método de propulsión. Normalmente se utilizan campos electromagnéticos para controlar el movimiento de estos dispositivos mecánico-biológicos. En la actualidad sus prometedoras posibilidades biomédicas están todavía en estudio.

Los retrovirus se pueden volver a entrenar para que se unan a las células y reemplazar su ADN. Ello se lleva a cabo por un proceso llamado de transcripción inversa, consistente en la entrega de un paquete genético transportado por un vector. Por lo general, estos dispositivos consisten en genes tipo “Pol-Gag” de los virus tratados con los sistemas “Capsid” y “Delivery”. Este proceso, que se denomina terapia génica retroviral, tiene la capacidad de rediseñar el ADN celular mediante el uso de vectores virales. Este proceder se ha aplicado en forma de sistemas de administración de genes retrovirales, adenovirales y lentivirales.

Estos vectores de terapia génica se han utilizado en gatos para transferir genes al organismo modificado genéticamente (OMG), lo que provoca que muestren un determinado rasgo modificado.

- Otro tipo de nanorobots denominados de **nanoasamblaje posicional** se está desarrollando conjuntamente por los grupos de Robert Freitas del Instituto para la Fabricación Molecular de Palo Alto (California) y de Ralph Merkle de la Livermore High School (California). Están basados en la mecanosíntesis del “diamondoid” una estructuramolecular similar a la del diamante. Parece que estos nanorobots pueden tener en el futuro interesantes aplicaciones médicas.

- Los nanorobots denominados **auto-replicantes** son esencialmente nanobots capaces de duplicarse (autoreplicarse) a sí mismos a gran velocidad. Este tipo de duplicación ayuda a la construcción de aplicaciones a gran escala o despliegue de nanobots para tareas en que se precise un número elevado de ellos. Estos nanorobots también pueden ser una amenaza según los científicos. La “plaga gris” es una amenaza de un ejército de nanorobots autoreplicantes que, fuera de control, podrían llegar a destruir el planeta. En todo caso la replicación debe realizarse fuera del organismo del paciente.



Nanorobots autorreplicantes.

HERRAMIENTAS

Trabajar en escala nanométrica para la elaboración de estos artificios tan pequeños no es fácil. Sin embargo, la moderna instrumentación permite operar con alta precisión en nanotecnología para preparar sofisticados nanorobots. Son los que podríamos denominar “instrumentos nanorobóticos”. Destacaremos como herramientas utilizadas para tal fin los “microscopios de fuerzas atómicas” y las “Impresoras 3D” de alta precisión.

En la década de los 80 del siglo XX, se empezaron a desarrollar los mal llamados “microscopios de campo cercano” (Scanning Probe Microscopes, SPM) literalmente “microscopios de sonda de barrido” caracterizados por la utilización de “sondas nanométricas”. En realidad, no se trata de verdaderos microscopios ya que en ellos no se “observa” la muestra, sino que se “toca”, por lo que deberían denominarse “tactómetros”, aunque proporcionen una imagen nanoscópica de la superficie de la muestra. Su funcionamiento se basa en el uso de una ultrafinísima aguja que acaba en una punta de unos pocos nanómetros de diámetro que se desliza de forma controlada con precisión por la superficie de la muestra, a la distancia de unos pocos nanómetros, con ello se produce una interacción de tipo cuántico entre la sonda y los átomos que forman la superficie de la muestra, lo que permite visualizar y dibujar un mapa de la estructura atómica superficial, el estudio de las interacciones atómico-moleculares a nivel nanométrico y la posibilidad de modificar la estructura atómica de la muestra. Su ventaja principal reside en la posibilidad de manipular los átomos, con lo

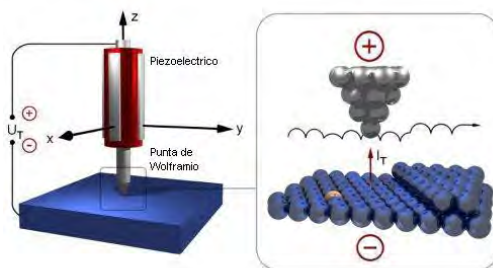


Gerd Binnig y Heinrich Rohrer

que se pueden remodelar las moléculas, es decir, transformar unas sustancias en otras.

El primer microscopio de campo cercano desarrollado fue el denominado de “efecto túnel” (Scanning Tunnelin Microscope, STM) diseñado en 1981 por dos científicos de IBM: Gerd Bining y Heinrich Rohrer, lo que les valió el premio Nobel de física el año 1986.

El efecto túnel consiste en la aparición de una débil corriente eléctrica entre la sonda y los átomos superficiales de la muestra, sin contacto físico. Esta corriente es más intensa cuando la sonda sobrevuela un átomo. Por ello, el procesamiento de las señales permite el diseño de imágenes de la distribución de los átomos en la superficie de la muestra.



Microscopía de efecto túnel

Sin embargo, el microscopio de efecto túnel tenía una limitación importante. Se requería que tanto la sonda como la muestra fueran conductoras, lo que no ocurre, por ejemplo, en las muestras biológicas que, normalmente son aislantes y, por lo tanto, no pueden ser analizadas mediante esta técnica.

El propio Gerd Bining resolvió este problema, diseñando, en 1989 el “microscopio de fuerzas atómicas” (Atomic Force Microscope, AFM) que no está basado en la medida de corrientes eléctricas, sino en las fuerzas de interacción que se establecen entre la sonda nanométrica y la superficie de la muestra cuando se acercan a distancias muy y muy cortas, de unos pocos nanómetros. Estas fuerzas son nulas cuando sonda y superficie están separadas, pero a medida que se aproximan son de atracción, primero, y de repulsión, después. Aparecen como efecto de las interacciones de las nubes electrónicas de los átomos de la sonda y la superficie de la muestra. Estas fuerzas, por lo tanto, no dependen de si la muestra es conductora o no.

Las técnicas de campo cercano se han mostrado de una gran utilidad en nanotecnología y en nanociencia en general, pero no están desprovistas de importantes dificultades. En primer lugar, la preparación de las sondas, cuya punta debe ser tan fina que termine en un solo átomo, lo que las convierte en << extraordinariamente frágiles. Hay que trabajar en un entorno absolutamente libre de vibraciones que podrían alterar los resultados e incluso estropear la sonda, por lo que el instrumento debe disponer de un sofisticado sistema anti-vibratorio. Además, la preparación de la muestra es también muy delicada, su superficie debe ser extraordinariamente plana y absolutamente libre de impurezas. Finalmente debe trabajarse habitualmente en condiciones de ultra alto vacío (inferior a 10⁻¹⁰ mbars) para evitar las interacciones de las moléculas de aire con la sonda.

En otro orden de cosas tenemos las “impresoras 3D de alta precisión”. La impresión 3D es un proceso mediante el cual se construye una estructura tridimensional mediante diversos procesos de inyección aditiva de un material adecuado. Cuando esta impresión se realiza a nanoescala este proceso debe realizarse a un nivel muchísimo más pequeño.

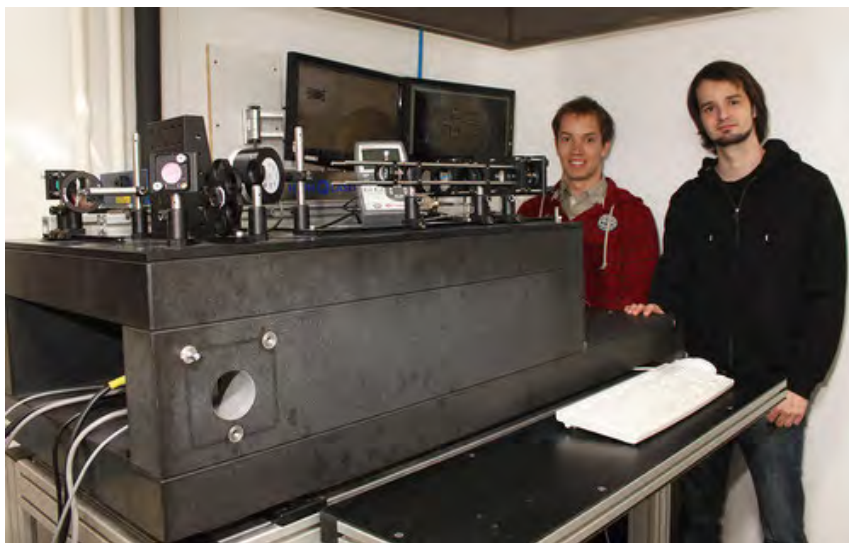
Para imprimir una estructura en una escala inferior a los 400 μm se ha de mejorar enormemente la precisión de la máquina de impresión. En estos casos proceso se realiza en dos etapas: un proceso de grabación laser de una microplaca base y la impresión 3D

propriadamente dicha. Por ello, cuando se realiza la impresora debe llevar incorporada una máquina de grabado laser que graba en una microplaca los detalles para cada segmento del nanorobot. La placa se transfiere, de forma automática a la impresora 3D que llena las regiones grabadas con el material adecuado. El proceso de impresión 3D se repite, de forma que se vaya construyendo el robot de abajo a arriba, hasta que quede completado.

El proceso se termina mediante la denominada “polimerización multifotónica”. La impresora 3D utiliza una resina líquida fotoactiva que se endurece en los puntos precisos enfocando un rayo láser. El punto focal del rayo láser se guía a través de la resina mediante espejos móviles, dejando una línea endurecida de polímero sólido, de unos pocos nanómetros de ancho. Esta fina resolución permite la creación de

estructuras pequeñísimas de tamaño nanométrico. El gel restante, no endurecido, se elimina mediante un lavado que se lleva acabo, también, de forma automática.

Este sistema de impresión 3D tiene muchas ventajas. En primer lugar, se puede realizar con gran precisión estructuras complejas de menos de 100 nm, con partes móviles y entrelazadas, de forma totalmente automatizada y, en segundo lugar, se puede crear cualquier elemento de un nanorobot que se haya programado previamente en un ordenador.



Nanoimpresora 3D

CONFORMACIÓN DE UN NANOROBOT

Un nanorobot para aplicaciones terapéuticas debe comprender un bloque básico, como circuito integrado ASIC (Circuito integrado de aplicación específica) que a su vez soporte los elementos necesarios para su aplicación terapéutica concreta (antenas, sensores, nanoprocesador lógico, comunicador de ultrasonidos, interruptor, etc.) interconectados mediante interfaces adecuadas. Debe contener, además, en su caso, mecanismos de accionamiento, sistemas de orientación, de detección y control.

Los sensores, en algunos casos están adaptados a la detección de los pequeños cambios de temperaturas propios de los procesos inflamatorios o a determinadas proteínas generadas por los tumores cancerosos.

Para el diseño de un nanorobot es preciso llevar a cabo un software de simulación de las condiciones fisiológicas de los medios biológicos por los que debe desplazarse y prever los mecanismos de actuación en el órgano o tejido de destino, del nanoinstrumento terapéutico. Los parámetros generados a partir de la simulación, como, por ejemplo, velocidad, temperaturas, detección de citoquinas proinflamatorias en moléculas de adhesión, etc., se transmiten a una unidad central de procesos para ser incluidos en el entorno operativo del nanorobot. que debe ejercer una tarea predefinida en una área específica de la diana terapéutica. Se debe, además, activar un disparador, que debe ponerse en marcha cuando el nanorobot esté lo más cerca posible de la diana.

El mayor problema ahora mismo es dotar a los nanobots de movimiento autónomo y de un sistema de navegación. Algunos diseños utilizando el propio cuerpo del paciente como una manera de generar energía para los nanobots utilizando la corriente sanguínea o el calor del cuerpo humano. En cuanto al movimiento se está investigando en dotarles de cilios (extremidades en forma de pelillos) que vibren. La mayoría de los investigadores se fijan en los microorganismos (como las bacterias) para intentar dotar de movimiento a los nanobots. Incluso hay algunos que usan una simple hélice. Para guiar a los nanobots se están utilizando campos electromagnéticos externos al cuerpo humano.

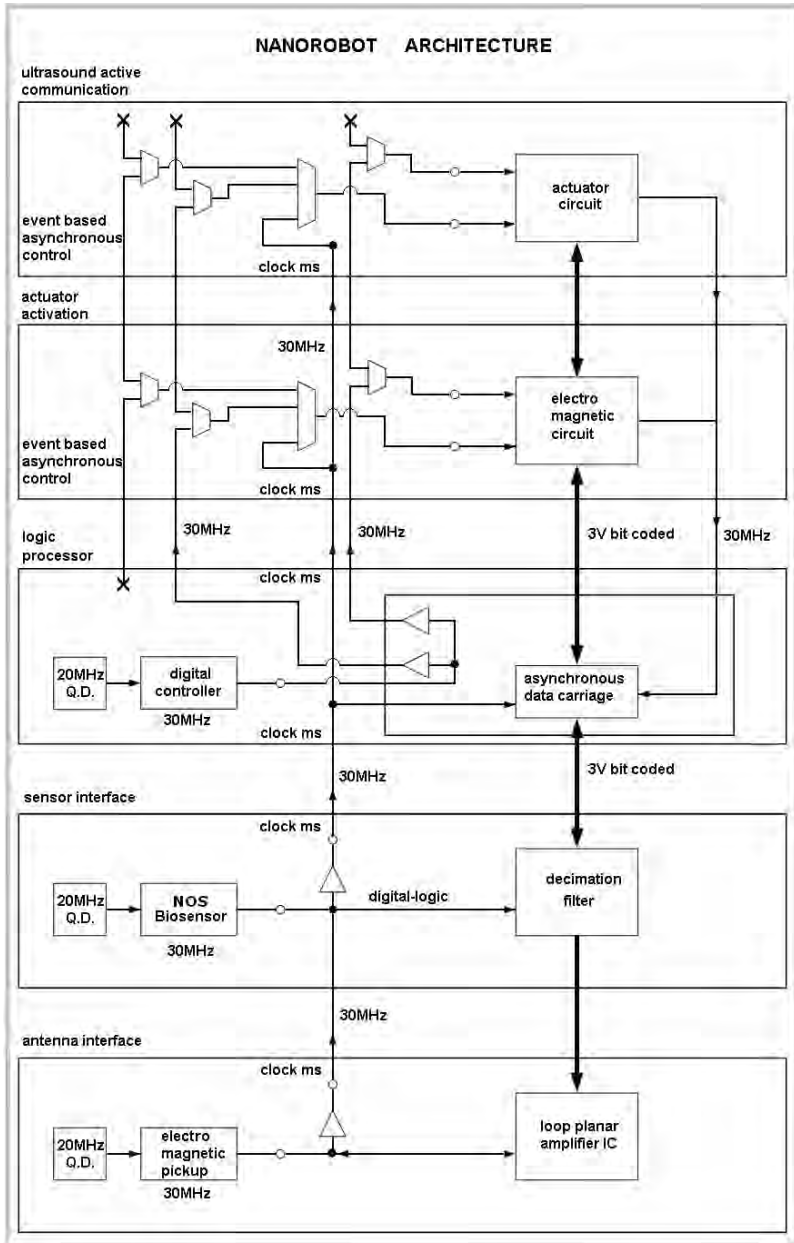


Diagrama de bloques de un circuito integrado de un nanorobot

El control de movimiento del nanorobot en las arterias debe preverse que se realice en las proximidades de la pared, aprovechando la ventaja de que esta región muestra velocidades de flujo significativamente más bajas con lo que se consigue un importante ahorro de energía. (Figura 10).

La optimización de los algoritmos de control y activación de disparadores es fundamental para la eficaz realización del proceso con un mínimo consumo de energía.

Equipos interdisciplinarios formados por médicos, farmacéuticos, físicos, químicos, ingenieros y bioquímicos de todo el mundo, están desarrollando nuevos y exitosos componentes que se puedan ensamblar y formar nanorobots capaces de desarrollar, dentro del organismo, las funciones citadas y otras nuevas, con gran precisión. Su mayor dificultad, en el momento actual, reside en su coste y en la dificultad de obtenerlos en masa para su aplicación terapéutica, como comentaré más adelante.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS

Los nanorobots encuentran su principal aplicación en el tratamiento de pacientes que sufren diversos tipos de patologías, provocando un cambio importante en la historia de la terapéutica médica. Las investigaciones que se están llevando a cabo en un gran número de centros de investigación, están demostrando la viabilidad de esta novedosa forma de terapia.

Por otra parte, la potencialidad demostrada de aplicación de los nanorobots en terapéutica ha facilitado que los gobiernos estén realizando importantes inversiones para propiciar la investigación y desarrollo en este campo. Tal es el caso de la Fundación Nacional de Ciencias de Estados Unidos que ha puesto en marcha una inversión multimillonaria en el programa denominado “Visualización Científica” destinado a las aplicaciones terapéuticas de la nanorobótica. Al mismo tiempo diversas empresas tecnológicas como IBM, PARC, Hewlett Packard, Laboratorios Bell e Intel Corporation, han mostrado su interés en participar en las investigaciones de este tipo.

El uso de los nanorobots que ha despertado mayor interés reside en su aplicación como sustitutivo de la cirugía tradicional de forma mínimamente invasiva, identificar y destruir células cancerosas. Otra aplicación potencial es la detección de químicos tóxicos y la medición de sus concentraciones en el ambiente. Pero también para otras muchas acciones en el campo de la salud como ayudar al control de pacientes que necesiten una supervisión continua de sus funciones vitales, facilitar el diagnóstico precoz de posibles patologías graves, identificar y destruir células cancerosas, propiciar el acceso de los fármacos como citostáticos o anti VIH a su nivel de acción, facilitar el transmigrado de células antiinflamatorias o leucocitos a las zonas inflamadas o lesionadas, el monitoreo de los niveles de glucosa para el control de la diabetes, facilitar la rotura y eliminación de cálculos renales y hepáticos, la detección de productos químicos tóxicos y la medición de sus con-

diciones en ambiente, etc.

También pueden utilizarse los nanorobots para facilitar el inicio de reacciones bioquímicas específicas que faciliten la curación de lesiones diversas.

Consideraremos con mayor detalle algunas de estas aplicaciones:

Transporte de fármacos al órgano diana: La nanotecnología proporciona una amplia variedad de nuevas tecnologías para el desarrollo de medios personalizados para optimizar el suministro de fármacos. En la actualidad, los efectos secundarios perjudiciales de los tratamientos, como la quimioterapia, suelen ser el resultado de los métodos de administración de fármacos que no identifican con precisión las células diana previstas. Los investigadores de Harvard y del Instituto Tecnológico de Massachusetts, sin embargo, han podido unir a nanopartículas, hebras de ARN especiales, que miden casi 10 nm de diámetro, llenándolas con un medicamento de quimioterapia. Estas cadenas de ARN son atraídas por las células cancerosas. Cuando la nanopartícula se encuentra con una célula cancerosa, se adhiere a ella y libera el medicamento en la célula cancerosa.

Este método dirigido de administración de fármacos tiene un gran potencial para tratar a los pacientes con cáncer y, al mismo tiempo, evita los efectos negativos de esta terapia, comúnmente asociados con la administración inadecuada de medicamentos.

La primera demostración de nanomotores que operan en organismos vivos se llevó a cabo en 2014 en la Universidad de California, San Diego por el equipo de Gao y colaboradores.

En la actualidad, se están diseñando nanorobots, mucho más sofisticados, dotados de sensores específicos, con la finalidad de depositar la dosis adecuada de fármaco en la proximidad del lugar de acción, con ayuda de un interruptor que se dispara en el momento preciso para descargar el medicamento.

Reparación de tejidos dañados: Otra aplicación terapéutica de los nanorobots consiste en ayudar en la reparación de las células de los tejidos junto con la potenciación de la acción de los glóbulos blancos. El reclutamiento de células inflamatorias o glóbulos blancos (que incluyen granulocitos neutrófilos, linfocitos, monocitos y mastocitos) en el área afectada, es la primera respuesta de los tejidos a la lesión. Debido a su pequeño tamaño, los nanorobots podrían adherirse a la superficie de las células blancas reclutadas, para salir por las paredes de los vasos sanguíneos y llegar al sitio de la lesión, donde pueden ayudar en el proceso de reparación del tejido.

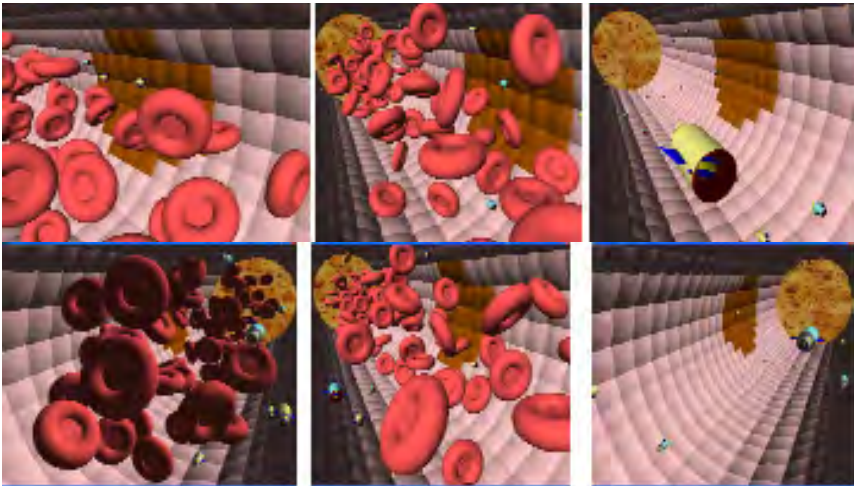
Ciertas sustancias podrían utilizarse para acelerar el proceso de recuperación. El funcionamiento de este mecanismo es bastante complejo. El paso de células a través del endotelio sanguíneo, un proceso conocido como transmigración, es un mecanismo que involucra el acoplamiento de los receptores de la superficie celular a las moléculas de adhesión, el esfuerzo activo de dilatación de las paredes de los vasos y la deformación física de las células que migran. Al unirse a las células inflamatorias migratorias, los robots pueden, en efecto, “engancharse” a ellas y ayudarles a su paso a través de los vasos sanguíneos, evitando la necesidad de un complejo mecanismo de transmigración propio.

Aplicaciones quirúrgicas: Los nanorobots diseñados y programados para ejercer actividades quirúrgicas, se pueden introducir en el cuerpo, directamente, por inyección en el sistema vascular o mediante catéteres en diversos vasos, o en otras cavidades del organismo. Seguidamente pueden circular por el cuerpo guiados a distancia por un cirujano y actuar quirúrgicamente de forma semiautomática. Estos dispositivos pueden, además, realizar diversas funciones como la búsqueda de patologías y su diagnóstico y la corrección de lesiones por nano-manipulación, todo ello coordinado por un microprocesador de a bordo, mientras se mantiene el contacto con el cirujano supervisor mediante señales ultrasónicas codificadas.

Esta nanocirugía ya se está experimentando en la actualidad. Por ejemplo, Geppert L. ha diseñado una micropipeta dotada de un femtolaser, con un diámetro de punta inferior a un micrómetro, que vibra rápidamente, con la que ha conseguido cortar dendritas de neuronas

de lombrices sin dañar la viabilidad celular. El conjunto actúa como un conjunto de “nanotijeras” destruyendo el tejido de forma localizada, dejando ileso el tejido adyacente.

Nanorobots en la detección y tratamiento del cáncer: El cáncer puede ser tratado con éxito con las herramientas y tecnologías disponibles en la actualidad. Sin embargo, un factor decisivo para saber si un paciente de cáncer va a sobrevivir, es la prontitud en que se realiza su diagnóstico, si es posible, antes de que se haya iniciado el proceso de la metástasis. Otro factor decisivo para el éxito del tratamiento, consiste en que el medicamento citostático alcance, en concentración adecuada el tumor causante de la patología, sin que se produzcan efectos secundarios en el resto del organismo. Teniendo en cuenta la capacidad de los nanorobots para navegar por los conductos del torrente circulatorio, pueden ayudar en los dos conceptos citados para favorecer el tratamiento del cáncer. Se pueden utilizar nanorobots con biosensores fisicoquímicos incorporados para detectar las formaciones tumorales, en sus primeras etapas, dentro del cuerpo del paciente. Por ejemplo, pueden llevar incorporados sensores para determinar la intensidad de las señales de E- cadherina en las proximidades del tumor.



Simulación 3D en tiempo real que proporciona la visualización del nanorobot en el torrente sanguíneo con o sin glóbulos rojos. Los nanorobots fluyen con el torrente sanguíneo detectando la sobreexpresión de proteínas tumorales.

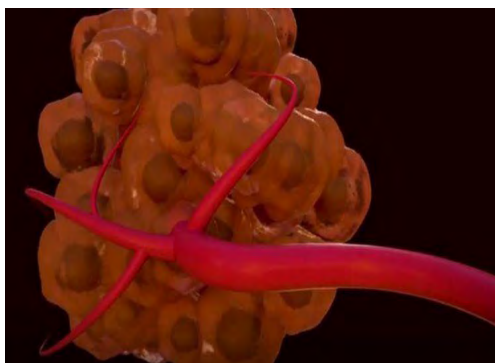
El diseño de estos sensores para nanorobots se obtienen mediante simulaciones, en tiempo real, de los procesos patológicos y la aplicación directa de los resultados a una impresora 3D.

Investigadores del Instituto de Tecnología de Israel (Technion) y la Escuela Politécnica Federal de Zúrich, han creado nanorobots fabricados con polímeros y nanocables magnéticos, capaces de ser introducidos en el torrente sanguíneo humano y teledirigidos en su interior para detectar células cancerígenas y liberar medicamentos sobre ellas.

Recientemente un grupo de investigadores de la Universidad del Estado de Arizona, dirigido por Jason Drees y del Centro Nacional de Nanociencia y Tecnología chino dirigido por Baoquan Ding, han desarrollado una nueva estrategia contra el cáncer, basada en la utilización de nanorobots de ADN. Estos investigadores se plantearon un objetivo simple y concreto para atacar al cáncer: bloquear el aporte de nutrientes y “matar de hambre” al tumor. La estrategia consiste en inducir la coagulación de la sangre en los vasos sanguíneos del tumor, mediante nanorobots de ADN que transporten agentes coagulantes a esta zona. Si la sangre encargada, entre otras funciones, de transportar nutrientes y oxígeno a las células, no puede acceder al tumor, éste no recibe refuerzos para llevar a cabo su metabolismo. En términos militares, sería algo así como iniciar un asedio a la ciudad a conquistar y evitar cualquier llegada de suministros y refuerzos desde el exterior.

Para llevar a cabo un asedio a nivel microscópico los investigadores han necesitado diseñar nanorobots que cumplieran dos características principales. En primer lugar, debían reconocer los vasos sanguíneos que nutren al tumor y diferenciar sus células de las células normales. En segundo lugar, tenían que ser capaces de liberar un agente coagulante una vez en su destino.

El ADN de estos nanorobots está compuesto por unidades que permiten

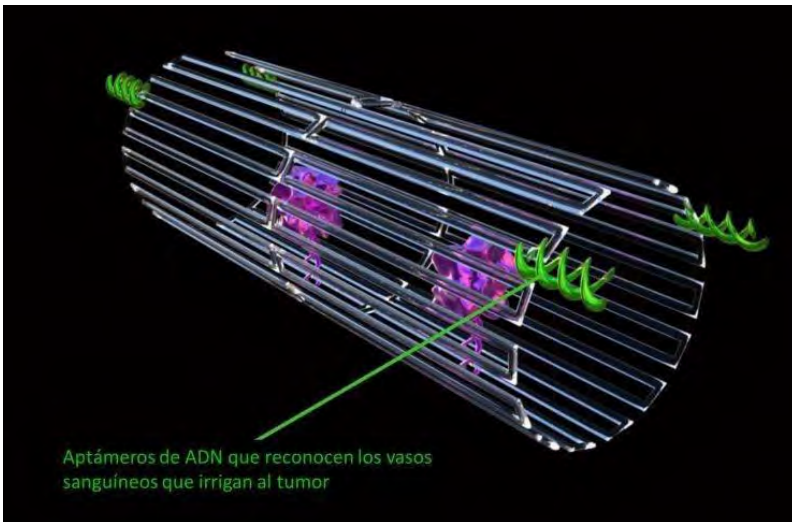


Irrigación sanguínea de un tumor

crear formas diversas con capacidad para plegarse. La creación de estas formas nanoscópicas ha sido denominada por los investigadores “Origami de ADN”, y sus propiedades pueden ser aprovechadas para diseñar estructuras con agentes terapéuticos en su interior que se despliegan y liberan estos agentes cuando llegan a su diana.

En este caso, el equipo desarrolló un tipo de nanorobot constituido por una hoja rectangular de ADN de 90 por 60 nanómetros (1.000 veces más pequeño que el ancho de un cabello), que en su superficie tenía unidas cuatro moléculas de trombina, una enzima coagulante. Esta lámina de ADN, además, presentaba la característica de poder plegarse de forma autónoma en un tubo, de manera que las moléculas de trombina quedarán en su interior.

Para asegurar que los nanorobots ejercieran su función únicamente en los tumores, los investigadores añadieron a la lámina de ADN unas moléculas denominadas aptámeros de ADN.



Nanorobots con aptámeros de ADN que reconocen a la nucleolina de las células tumorales

Estas moléculas reconocen a la proteína nucleolina que es producida en grandes cantidades por las células endoteliales de los tumores. Además, el reconocimiento entre los aptámeros de ADN y la nucleolina sirve como interruptor de activación para los nanorobots.

Así, el mecanismo es el siguiente: en primer lugar los investigadores inyectan nanorobots de ADN cargados con trombina en el torrente sanguíneo de animales modelo para el cáncer; al llegar los vasos sanguíneos que nutren al tumor, los nanorobots detectan la presencia de la nucleolina gracias a los aptámeros de ADN y se activan, pasando de la forma cilíndrica a la forma desplegada que deja expuestas las moléculas de trombina; finalmente, la trombina inicia un proceso de coagulación que termina bloqueando el flujo de sangre hacia el tumor.

El tratamiento con nanorobots no mostró signos de toxicidad en los animales modelo tratados. Además, el equipo comprobó que 24 horas tras la inyección la concentración de nanorobots en el organismo había disminuido, lo que significaba que las nanopartículas podían ser degradadas o eliminadas por el organismo de forma natural. Otro dato a su favor fue que no se detectaron nanorobots en el cerebro, lo que podría ocasionar efectos perjudiciales inesperados. La seguridad de los nanorobots también fue confirmada en cerdos Bama, que muestran mayor similitud a los humanos que los ratones en cuanto a anatomía y fisiología.

Además, para evaluar su eficacia frente a tumores en situación *in vivo*, los investigadores trataron diversos modelos animales de cáncer con los nanorobots de ADN. En tan solo 24 horas tras el tratamiento, el equipo observó la producción de trombosis en los vasos sanguíneos tumorales y en tres días, todos los vasos sanguíneos de los tumores analizados habían quedado bloqueados.

Según los autores del trabajo, los prometedores resultados de los nanorobots de ADN podrían inspirar el diseño de nuevos tratamientos contra el cáncer utilizando diferentes moléculas modificadas para mediar la administración de los agentes terapéuticos. La combinación de distintos nanorobots de diseño que transporten agentes variados, podría ayudar a erradicar los tumores sólidos y las metástasis derivadas, e incluso, señalan los investigadores, la estrategia podría ser modificada como una plataforma de administración de tratamientos para otras enfermedades.

Todo esto todavía está en fase de experimentación. El nano-robot ha sido empleado con éxito en ratones con distintos tipos de cáncer: mama, melanoma, ovario y pulmón, aunque no se ha probado todavía en seres humanos. Quizás aún falten unos años hasta que podamos hacer uso real de los nanobots en el tratamiento del cáncer, aunque en los últimos años

se ha avanzado enormemente en muchos de los campos necesarios para crear esta tecnología.

Control y tratamiento de placas de ateroma: Otra interesante aplicación de los nanorobots es su capacidad de localizar lesiones ateroscleróticas en los vasos sanguíneos estenosados, particularmente en la zona de circulación coronaria, así como tratarlos bien sea de forma mecánica o por procedimientos químicos o farmacológicos.

Es bien sabido que existen diferencias de temperatura entre las placas inflamadas y el resto del organismo, que pueden llegar a ser de hasta 2° C. En general las placas ateromatosas son más calientes. El gradiente de temperatura de las placas se ha encontrado recientemente que está estrechamente relacionado con la progresión de la arterioesclerosis coronaria.

Se pueden utilizar nanorobots dotados de sensores ultrasensibles para detectar pequeños cambios de temperatura, incluso dentro de la misma placa arterioesclerótica, relacionados con sus diferentes niveles de inflamación.

De forma similar, se ha comprobado que la concentración de algunas citoquinas proinflamatorias está relacionada con la progresión de



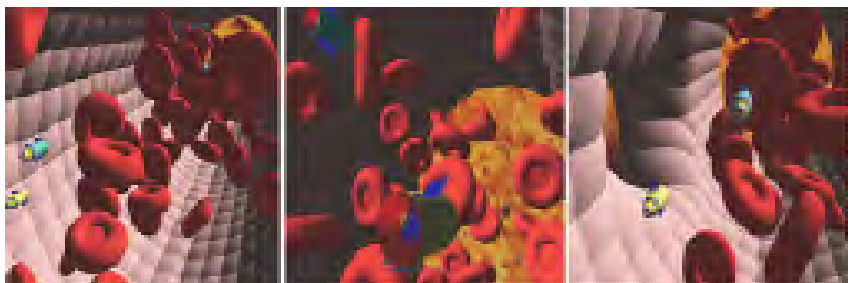
La lesión arterosclerótica se reduce por la activación de los nanorobots

la formación de lesiones arterioescleróticas. Los nanorobots dotados de sensores de dichas citoquinas, progresión de las lesiones ateromatosas.

Con todo ello se pretende prever con anterioridad la oclusión de las arterias, tomando las medidas oportunas como la colocación de stents, etc.

Nanorobots para control del aneurisma cerebral: Los nanorobots pueden realizar el pronóstico de un aneurisma cerebral mediante el seguimiento de la lesión endotelial, antes de que se produzca una hemorragia subaracnoidea.

En las etapas iniciales del proceso se producen cambios en la concentración de mediadores químicos que permiten al nanorobot detectar precozmente el riesgo de aneurisma.



Nanorobot actuando en un aneurisma cerebral

Nanorobots en odontología: El creciente interés en el desarrollo de nanorobots para su uso odontológico ha dado lugar a una nueva rama de esta tecnología denominada “nanodontología” (o “nanodentistry”).

Se han diseñado nanorobots para anestesia oral, desensibilizar los dientes, manipular los tejidos interdentarios para alinear y enderezar un conjunto irregular de dientes y para mejorar la dureza de los dientes.

Se ha previsto, también su uso para facilitar la instalación de trasplantes, incrementando el suministro de minerales y componentes celulares en las encías y tejido interdentario.

Se ha descrito, asimismo, la utilización de nanorobots para reemplazar las capas de esmalte dental por material artificial unido de forma covalente, generalmente se trata de zafiro que es mucho más duro que el esmalte. Este material suelen cederlo, en forma de nanopartículas, conjuntamente con otros materiales que aumentan la durabilidad del esmalte dentario. Este sistema se puede emplear, también, para rellenar huecos dentarios.

Nanorobots en terapia génica: Según Cavalcanti y colaboradores, del Computer Science Department at Darmstadt University of Technology de Alemania, se pueden tratar fácilmente enfermedades genéticas mediante nanorobots que comparan las estructuras moleculares de ADN y proteínas que se encuentran en las células con estructuras de referencia conocidas o deseadas. Posteriormente se pueden corregir las irregularidades detectadas o se pueden editar en su lugar las modificaciones deseadas. En algunos casos la terapia de reemplazo cromosómico citada es más eficaz que la cito-reparación.

El nanorobot actúa flotando en el interior del núcleo de una célula humana, comportándose como un buque de reparación ensamblador realizando su labor de mantenimiento genético. El estiramiento del enrollamiento de las hebras de ADN, lo llevan a cabo los brazos del robot, una nanomáquina tira suavemente de la hebra desenrollada, a través de una apertura en su proa, se separan las proteínas reguladoras de la cadena y las colocan en el puerto de entrada. Las estructuras moleculares de ADN y proteínas se comparan con la información almacenada en la base de una nanocomputadora colocada fuera del núcleo y conectada a la nave reparadora celular mediante un enlace de comunicaciones. Se corrigen las irregularidades en cualquier estructura y las proteínas se vuelven a unir a la cadena de ADN que se rebobina a su forma original.

El recipiente de reparación, con un diámetro inferior a 50 nm, es inferior a la mayoría de virus y bacterias y, sin embargo puede ser capaz de llevar a cabo curaciones genéticas más allá de las obtenidas por la mayoría de las terapias convencionales. Con un elevado número de estas nanomáquinas circulando por el torrente sanguíneo del paciente se podría hablar claramente de tratamientos con una “medicina interna”, atacando la enfermedad a nivel molecular.

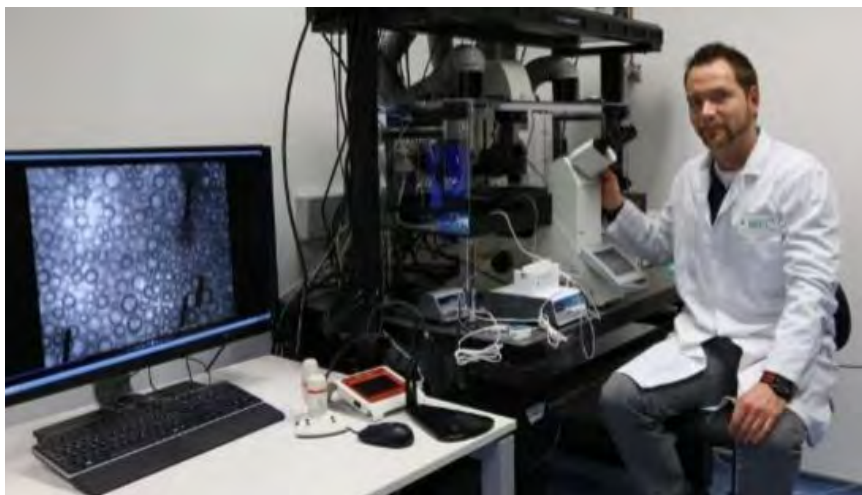
Otras aplicaciones de interés sanitario: El químico catalán de origen andaluz Samuel Sánchez espera constituir en breve una ‘start up’ con los proyectos de nano-robots en los que trabaja, con su equipo, en el Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC). El proyecto fundamental consiste en limpiar con nano-robots en forma de tubo y del tamaño de una bacteria,

las aguas contaminadas de tanques en países menos desarrollados donde el agua es un bien escaso.

Samuel Sánchez ha sido reconocido por su proyecto con el Premio Fundación Princesa de Girona a la Investigación Científica 2015, cuenta con el apoyo de la Unión Europea que le otorgó el ERC Starting Grant, valorado en 1,5 millones de euros. Según afirma este joven investigador: “No vamos a limpiar el mar, pero sí un tanque en un lugar donde hay poca agua o las tuberías de casa”.

A corto plazo, el proyecto del agua es comercializable y, según dice, existen dos empresas interesadas. A su juicio, las ventajas están en que se puede reducir el coste y es posible la producción masiva de nanorobots para esta finalidad.

Actualmente Samuel Sánchez está desarrollando nuevos nanorobots destinados a usos terapéuticos destinados al transporte de fármacos a los órganos diana a través del torrente circulatorio. Utilizar estos dispositivos microscópicos en forma de esfera, producidos a base de platino, agua oxigenada y enzimas, entre otros, podría ser, también, de gran interés en el ámbito de la terapia médica, empleando estas cápsulas como vehículo de transporte conteniendo el fármaco de tratamientos contra el cáncer y otras patologías.



Samuel Sánchez en su laboratorio del Instituto de Bioingeniería de Cataluña

CONSIDERACIONES FINALES

Las ciencias biomédicas avanzan a velocidad de vértigo, asistidas en parte por el desarrollo de la nanotecnología. En los próximos años se prevé un nuevo enfoque de la terapéutica por la aparición de los nanorobots autoguiados. Las investigaciones recientes en este campo están mostrando que estos artificios seguramente representarán un nuevo enfoque en la terapia del futuro, especialmente en el tratamiento de las enfermedades más graves como el cáncer, el VIH o el Alzheimer.

Podemos imaginar un día en que diversas patologías se traten inyectando en el organismo millares de estos nanorobots que, flotando por los conductos corporales, alcancen el órgano o tejido donde se está desarrollando la patología. Los nanorobots pueden allí liberar fármacos, reparar los tejidos dañados, limpiar conductos obturados, modificar genéticamente células alteradas o, incluso regenerar tejidos envejecidos.

De la misma manera que la investigación y el desarrollo de la tecnología condujeron a la carrera espacial y a la carrera de armamentos nucleares, se está produciendo, en la actualidad una carrera por la nanorobótica. Hay muchas posibilidades de que los nanorobots se incluyan entre las tecnologías emergentes. En la actualidad numerosos equipos de investigación de todo el mundo están trabajando en este tema, desarrollando nuevas nanomáquinas y sus aplicaciones, como lo demuestra el elevado número de publicaciones científicas sobre nanorobótica aparecidas los últimos años. Grandes corporaciones, como General Electric, Hewlett-Packard, Synopsys, Northrop Grumman y Siemens han estado trabajando recientemente en el desarrollo e investigación de nanorobots.

Los cirujanos se están involucrando y están empezando a proponer formas de aplicar nanorobots para tratamientos médicos comunes; las agencias gubernamentales han otorgado fondos a las universidades e institutos de investigación que, en los últimos cinco años, excedieron los 2 mil millones de dólares. para la investigación y desarrollo de nanodispositivos para la su aplicación terapéutica. Los bancos también están invirtiendo estratégicamente, con la intención de adquirir previamente derechos y patentes sobre la futura comercialización de nanorobots. Incluso ya han empezado a surgir algunos litigios sobre nanorobots y temas

relacionados con estos dispositivos.

Sin embargo, la aplicación futura de la terapia nanorobótica no está desprovista de desventajas y dificultades como son:

- El alto coste de su diseño y producción.
- La dificultad del diseño de nuevas nanomáquinas.
- El complejo software del interfaz de funcionamiento del nanorobot.

- La dificultad de su producción en masa para conseguir una óptima eficacia terapéutica. Para obviar esta dificultad, se está estudiando, como se ha citado antes, la posibilidad de crear nanorobots capaces de "auroreplicarse" lo cual facilitaría la producción en masa de nanorobots, aunque ello implique ciertos riesgos, como se ha dicho.

- Las posibles interferencias de los campos electromagnéticos propios del nanorobot con los campos externos.

- Los posibles efectos destructivos de los sistemas de defensa del organismo sobre el cuerpo extraño introducido.

- El posible mal uso de los nanorobots en manos de delincuentes y terroristas, que puedan utilizarlos para ejercer daños a la población.

A pesar de estas y otras dificultades que puedan aparecer en un futuro, no dudamos que los nanorobots tendrán dentro de pocos años un papel importante en el cuidado de la salud de la población. La investigación sobre el uso terapéutico de los nanorobots, en estos momentos, promete ser el próximo paso en la evolución de la técnica humana. Una revolución que simplemente no va a pasar desapercibida en un próximo futuro, pero que todavía hoy está en una etapa inicial de su desarrollo.

Muchas gracias señoras y señores por su atención

BIBLIOGRAFÍA

Adamson, P.B.; Conti, J.B.; Smith, A.L.; Abraham, W.T.; Aaron, M.F.; Aranda, J.M.; Baker, J.; Bourge, R.C.; Warner-Stevenson, L.; Sparks, B. "Reducing events in patients with chronic heart failure (REDUCEhf) study design: continuous hemodynamic monitoring with an implantable defibrillator. *Clin. Cardiol.*, 30 (11), 567–575.,2007.

Adelman L.M., "On Constructing a Molecular Computer", *DNA Based Computers II: Dimacs Workshop*, Jun. 10-12, 1996 (Dimacs Series in Discrete Mathematics and Theoretical Computer Science, V. 44), American Mathematical Society, 1996, pp. 1-21.

Ahuja, S.P.; Myers, J.R. A "Survey on wireless grid computing". *J. Supercomput.* 37 (1), 3–21,2006

Baraff D., "Fast contact force computation for nonpenetrating rigid bodies", in *Computer Graphics Proceedings, Annual Conf. Series. ACM SIGGRAPH*, pp. 23-34, 1994.

Brendler, J.A. *Tactical military communications.* *IEEE Commun. Mag.* 30 (1), 62–72, 1992

Casal A., Hogg T., Cavalcanti A., "Nanorobots as Cellular Assistants in Inflammatory Responses", in *Proc. IEEE BCATS Biomedical Computation at Stanford 2003. Symposium*, IEEE Computer Society, Stanford CA, USA, Oct. 2003.

Cavalcanti A., Hogg T., Kretly L.C., "Transducers Development for Nanorobotic Applications in Biomedical Engineering", *IEEE NDSI Conf. on Nanoscale Devices and System Integration*, Houston TX, USA, April 2005.

Cavalcanti A. and Freitas R.A. Jr., "Autonomous multi-robot sensor-based cooperation for nanomedicine" *Int'l J. "Nonlinear Science Numerical Simulation"*, Vol. 3, No.4, pp.743-746, August 2002, <http://www.nanorobotdesign.com>.

Cavalcanti A., "Assembly Automation with Evolutionary Nanorobots and Sensor-Based Control applied to Nanomedicine", *IEEE Transactions on Nanotechnology*, Vol. 2, no. 2, pp. 82-87, June 2003

Cavalcanti A., Freitas Jr. R.A., "Nanorobotics Control Design: A Collective Behaviour Approach for Medicine", *IEEE Transactions on Nanobioscience*, Vol. 4, no. 2, pp. 133- 140, June 2005.

Cavalcanti A., Hogg T., Kretly L.C., "Transducers Development for Nanorobotic Applications in Biomedical Engineering", *IEEE NDSI Conf. on Nanoscale Devices and System Integration*, Houston TX, USA, April 2005.

Cavalcanti A., Hogg T., Shirinzadeh B., "Nanorobotics System Simulation in 3D Wor-

kspaces with Low Reynolds Number", IEEE-RAS MHS Int'l Symposium on Micro- Nanomechanics and Human Science, Nagoya, Japan, Nov. 2006.

Cavalcanti, A.; Shirinzadeh, B.; Freitas Jr., R.A.; Kretly, L.C. "Medical nanorobot architecture based on nanobioelectronics". Recent Pat. Nanotechnol. Bentham Science, 1(1):1-10, 2007.

Cavalcanti, A.; Shirinzadeh, B.; Fukuda, T.; Ikeda, S. "Hardware architecture for nanorobot application in cerebral aneurysm". IEEE-Nano 2007 Int. Conf. Nanotechnol pp. 237-242, Hong Kong, Aug.2007

Cavalcanti, L.; Rosen, L. C. Kretly, Moshe Rosenfeld, Shmuel Einav, "Nanorobotic Challenges in Biomedical Applications, Design and Control", IEEE ICECS Int'l Conf. on Electronics, Circuits and Systems, Tel-Aviv, Israel, December 2004.

Chatterjee B., Sachdev M., "Design of a 1.7-GHz Low- Power Delay-Fault-Testable 32- b ALU in 180- nm CMOS Technology", IEEE Transactions on Very Large Scale Integration (VLSI) Systems, Vol. 13, no. 11, Nov. 2005.

Check, E., "US urged to provide smallpox vaccines for emergency crews. News," Nature, 417 (6891): 775-776, 2002.

Chowell, G.; Ammon, C.E.; Hengartner, N.W.; Hyman, J.M. "Transmission dynamics of the great influenza pandemic" of 1918 in Geneva, Switzerland: assessing the effects of hypothetical interventions. J. Theor. Biol., 241 (2), 193-204, 2006

Couvreur, P.; Vauthier, C. "Nanotechnology: intelligent design to treat complex disease". Pharm. Res. 23 (7), 1417-1450, 2006

Curtis, A.S.G.; Dalby, M.; Gadegaard, N. "Cell signaling arising from nanotopography: implications for nanomedical devices". Nanomedicine, 1 (1), 67-72.,2006.

Das, S.; Gates, A.J.; Abdu, H.A.; Rose, G.S.; Picconatto, C.A.;Ellenbogen, J.C. "Designs for ultratiny, special-purpose nanoelectronic circuits". IEEE Trans. Circuit's Syst. I- Regul. Pap.54 (11), 2528- 2540.,2002

Drexler K.E., "Nanosystems: molecular machinery, manufacturing, and computation", John Wiley & Sons, 1992.

Earhart, K.C.; Beadle, C.; Miller, L.K.; Press, M.W.; Gary, G.C.; Ledbetter, E.K.; Wallace, M.R. "Outbreak of influenza in highly vaccinated crew of US Navy ship". Emerg. Infect. Dis., 7(3):463-465, 2001.

Fann J.I., Goar F.J.S., Komtebedde J., Oz M.C., Block P.C., Foster P.C., J. Butany, T. Feldman, T.A.Burdon, "Beating Heart Catheter-Based Edgeto- Edge Mitral Valve Procedure

in a Porcine Model: Efficacy and Healing Response”, *Circulation*, 110: 988- 993, Aug 2004, circ.ahajournals.org/cgi/content/full/110/8/988

Fienberg, S.E.; Shmueli, G. “Statistical issues and challenges associated with rapid detection of bioterrorist attacks”. *Stat. Med.*, 24 (4), 513–529, 2007

Fishbine G., “The Investor’s Guide to Nanotechnology & Micromachines”, John Wiley& Sons, 2001.

Freitas R.A. Jr., “Nanomedicine”, Vol. I: Basic Capabilities” *Lands Bioscience*, 1999, <http://www.nanomedicine.com>.

Fukuda T., Arai T., “Prototyping Design and Automation of Micro/Nano Manipulation System” *Proc. of IEEE Int’l Conf. on robotics and Automation (ICRA’00)*, Vol. 1, pp. 192-197, 2000.

Geddes, A.M. “The history of smallpox”. *Clin. Dermatol.* 24 (3), 152–157, 2006

Geppert L., “The Amazing Vanishing Transistor Act” Cover story, *IEEE Spectrum Magazine*, pp. 28-33, October 2002.

Goicoechea, J.; Zamarreño, C.R.; Matias, I.R.; Arregui, F.J. “Minimizing the photobleaching of selfassembled multilayers for sensor applications”. *Sens. Actuator B- Chem.*, 126 (1), 41–47, 2007.

Hagiya M., “From Molecular Computing to Molecular Programming”. *Proc. 6th DIMACS Workshop on DNA Based Computers*, pp. 198-204, Leiden, Netherlands, 2000.

Hagiya M., “From Molecular Computing to Molecular Programming”. in *Proc. 6th DIMACS Workshop on DNA Based Computers*, Leiden, the Netherlands, and pp. 198-204. June 2004

Hede, S.; Huilgol, N. “Nano: the new nemesis of cancer”. *J. Cancer Res. Ther.* 2 (4), 186– 195.1998

Hellemans A., “German Team Creates New Type of Transistor-Like Device”, *News Analysis, IEEE Spectrum Magazine*, pp. 20-21, January 2003.

Hilleman, M.R. “Overview: cause and prevention in biowarfare and bioterrorism”. *Vaccine*, 20(25-26): 3055–3067, 2002.

Ito T., Ikeda U., “Inflammatory cytokines and cardiovascular disease”, *Current Drug Targets Inflammation and Allergy*, 2(3):257-265, Sep. 2003.

Katz E., Ricin A., Heleg-Shabtai V., Willner I., Bückmann A.F., “Glucose Oxidase Electrodes via Reconstitution of the Apo-Enzyme: Tailoring of Novel Glucose Biosensors”, *Anal.*

Chim. Acta. 385, 45-58, 1999.

Kim K.H., "The Distributed Time-Triggered Simulation Scheme Facilitated by TMO Programming", IEEE Fourth Int'l Symposium on Object-Oriented Real- Time Distributed Computing, Magdeburg, Germany, May, 2001.

Kitler, M.E.; Gavinio, P.; Lavanchy, D. "Influenza and the work of the world health organization". Vaccine 20, S5-S14, 2002

Kube C.R. and Zhang H., "Task Modelling in Collective Robotics", Autonomous Robots, 4(1), pp. 53-72, 1997.

Kumar M.N.V.R., "Nano and Microparticles as Controlled Drug Delivery Devices", J. Pharmacy Pharmaceutical Science, 3(2):234-258, 2000.

Leary, S.P.; Liu, C.Y.; Apuzzo, M.L.I. "Toward the emergence of nanoneurosurgery: Part III Nanomedicine: targeted nanotherapy, nanosurgery, and progress toward the realization of nanoneurosurgery". Neurosurgery , 58 (6), 1009– 1025.,2006

MacNeil J.S., "Nanorobot Pioneer Reveal Status of Simulator, Stem Cell Work", NanoBiotech News, Vol. 2, n. 36, pp. 4-5, September 2004, [www.nanorobotdesign.com/article/nanobiotech.p df](http://www.nanorobotdesign.com/article/nanobiotech.pdf)

McDevitt M.R., Ma D., Lai L.T., Simon J., Borchardt P., Frank R.K., Wu K., Pellegrini V., Curcio M.J., Miederer M., Bander N.H., Scheinberg D.A., "Tumor Therapy with Targeted Atomic Nanogenerators" Science 294, 16 November 2001, pp. 1537-1540, Nov. 2001.

Mitch B., Canny J., "Impulse-based simulation of rigid bodies", Proc. of Symposium on Interactive 3D Graphics, pp. 392-398, 1995.

Mokhoff N., "Education Overhaul Urged for Nanotech Revolution", EE Times, Feb. 2003, <http://www.theworkcircuit.com/news/OEG20030206S0026>.

Moore S.K., "Just One Word - Plastics," Special R&D Report, Organic Electronics, IEEE Spectrum Magazine, pp.55-59, September 2002.

Murphy, ; Challacombe, B.; Nedas, T.; Elhage, O.; Althoefer, K.; Seneviratne, L.; Dasgupta, P. "Equipment and technology in robotics". Arch. Esp. Urol.,60 (4), 349-354., 2006.

Narayan, R.J.; Kumta, P.N.; Sfeir, C.; Lee, D.-H.; Olton, D.; Choi, D. "Nanostructured ceramics in medical devices: applications and prospects". JOM 56 (10), 38-43., 2004

O'Toole, T.; Inglesby, "T.V. Epidemic response scenario: decision making in a time of plague" Public Health Rep. 116, 92-103, 2001

Ohki, T.; Ouriel, K.; Silveira, P.G.; Katzen, B.; White, R.; Criado, F.; Diethrich, E. "Initial

results of wireless pressure sensing for endovascular aneurysm repair: the APEX trial—acute pressure measurement to confirm aneurysm sac exclusion”. *J. Vasc. Surg.* 45 (2), 236–242.,2007

Oxford, J.S.; Sefton, A.; Jackson, R.; Innes, W.; Daniels, R.S.; Johnson, N.P.A.S. “World War I may have allowed the emergence of “Spanish” influenza.” *Infect. Dis.*, 2(2):111– 114, 2002.

Ramcke, T.; Rosner, W.; Risch, L. “Circuit configuration having at least one nanoelectronics component and a method for fabricating the component”. 6442042US, Aug 2002.

Reppesgaard L., “Nanobiotechnology: Die Feinmechaniker der Zukunft nutzen Biomaterialien als biomolekulare Motoren”, *Biomedical Microdevices*, 2:179-184, 2000.

Requicha A.A.G., “Nanorobots, NEMS and Nanoassembly”, *Proceedings of the IEEE*, 91(11): 1922-1933, 2003.

Roue, C.C. “Aneurysm liner. 6350270US Feb.2008 31) *MacNeil J.S.*, “Nanorobot Pioneer Reveals Status of Simulator, Stem Cell Work,” *NanoBiotech News*, Vol. 2, n. 36, pp. 4-5, September 2004, www.nanorobotdesign.com/article/nanobiotech.pdf

Roue, C.C. “Aneurysm liner”. 6350270 US Feb.2008

Shmuel Einav, “Nanorobotic Challenges in Biomedical Applications, Design and Control”, *IEEE ICECS Int’l Conf. on Electronics, Circuits and Systems*, Tel-Aviv, Israel, December 2004.

Stanford CA, USA, Oct. 2003. 34) *Katz E., Ricin A., Heleg-Shabtai V., Willner I., Bückmann A.F.*, “Glucose Oxidase Electrodes via Reconstitution of the Apo-Enzyme: Tailoring of Novel Glucose Biosensors”, *Anal. Chim. Acta.* 385, 45-58, 1999.

Stefanadis C., Diamantopoulos L., Dornellis J., Economou E., Tsiamis E., Toutouzas K., Vlachopoulos C., Toutouzas P., “Heat Production of Atherosclerotic Plaques and Inflammation Assessed by the Acute Phase Proteins in Acute Coronary Syndromes”, *J Mol Cell Cardiol*, 32(1):43-52, Jan. 2000.

Stefanadis C., Toutouzas K., Tsiamis E., Stratos C., Vavuranakis M., Kallikazaros I., Panagiotakos D., Toutouzas P., “Increased Local Temperature in Human Coronary Atherosclerotic Plaques: An Independent Predictor of Clinical Outcome in Patients Undergoing a Percutaneous Coronary Intervention”, *J Am Coll Cardiol*, 37(5):1277- 1283, Apr. 2001.

Stracke R., Böhm K.J., Burgold J., Schacht H., Unger E., “Physical and Technical Parameters Determining the Functioning of a Kinesin-Based Cell-Free Motor System”, *Nanotechnology*, 11(2):52-56, Jun. 2000.

Stracke R., Böhm K.J., Burgold J., Schacht H., Unger E., “Physical and Technical Parameters Determining the Functioning of a Kinesin-Based Cell-Free Motor System”, *Nanotechnology*, 11(2):52-56, Jun. 2000.

Sun J., GAO M., Feldmann J., “Electric Field Directed Layer-by-Layer Assembly of Highly Fluorescent CdTe Nanoparticles”, *J. of Nanoscience and Nanotechnology*, 1(2):133-136, Jun. 2001.

Vaughn, J.R. “Over the horizon: potential impact of emerging trends in information and communication technology on disability policy and practice” National Council on Disability , Washington DC, Dec.25 (1),2006

Wall C., Henrich D., and Wörn H., “Parallel on-line Motion Planning for Industrial Robots” 3rd ASCE Specialty Conf. on Robotics for Challenging Environments, Robotics 98, pp. 308-314, New Mexico, USA, 1998.

Webby, R.J.; Webster, R.G. “Are we ready for pandemic influenza?” *Science* 302 (5650), 1519– 1522, 2009

Whitcomb L.L., “Underwater Robotics: Out of the Research Laboratory and Into the Field”, in Proc. IEEE Int’l Conf. on Robotics and Automation, San Francisco, CA, USA,pp. 709-716., apr 2002.

Xu C., Wootton D.M., “Platelet Near-Wall Excess in Porcine Whole Blood in Artery-Sized Tubes Under Steady and Pulsatile Flow Conditions”, *Biorheology* 41(2):113-125, Apr. 2004.

Yamamoto, N. “Method and apparatus for detecting cancer, influenza, or HIV based on *N*-Acetyl- galactosaminidase detection”. 5998132US Aug 1999

Yan, X.; Zou, Y. “Optimal and sub-optimal quarantine and isolation control in SARS epidemics”. *Math. Comput. Model.*, 47 (1), 235– 245, 2008

Zhang M., Saharawi C.L., Tao W., Tam T.J., Xi N., Li G., “Interactive DNA Sequence and Structure Design for DNA Nanoapplications”, *IEEE Transactions on Nanobioscience*, Vol. 3, No. 4, Dec. 2004.



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

INCORPORACIÓN DE LOS
MEDICAMENTOS BIOSIMILARES
A LA TERAPÉUTICA HOSPITALARIA

Manuel G. Alós Almiñana

Leído el 6 de mayo de 2019

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL ACADÉMICO DE NÚMERO

ILMO. SR. D. DIEGO MIGUEL CORTÉS MARTÍNEZ

Excelentísimas autoridades

Ilustrísimos Srs. Académicos

Estimados compañeros y amigos

Señoras y señores:

Manuel Alós - 6 Mayo 2019

Nacido en el Puerto de Sagunto, provincia de Valencia, hace poco más de 61 años, Manuel Alós pertenece a la primera promoción de la Facultad de Farmacia de Valencia. Esa promoción itinerante, que no estudió dos cursos seguidos en las mismas instalaciones, recorrió desde la Escuela de Ingenieros Agrónomos hasta el actual Rectorado de la Universidad de Valencia, pasando por los comedores universitarios, transformados en aulas y laboratorios prefabricados.

Desarrolló su formación como especialista en Farmacia Hospitalaria en el servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario de Valencia e inició su actividad como especialista en diferentes hospitales de Madrid y La Comunidad Valenciana.

Obtuvo la jefatura de servicio del Farmacia Hospitalaria en el Hospital General de Castellón en 1993, donde desarrollo su actividad asistencial durante 20 años. Desde 2014 ocupa el cargo de jefe de servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

En este dilatado periodo laboral tuvo la oportunidad de conocer y colaborar, entre otros muchos profesionales, con “los tres Joaquines”. Este simpático nombre artístico hace referencia a tres pioneros que lideraron y modernizaron la Farmacia Hospitalaria en España durante décadas:

Joaquín Ronda Beltrán, jefe de servicio de farmacia del Hospital General de Alicante y actualmente académico fundador de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana, que facilitó la relación de Manuel Alós con hospitales de Norteamérica e Iberoamérica;

Joaquín Giráldez deiró, jefe de servicio de Farmacia de la Clínica Universitaria de Navarra, con el que compartió responsabilidades en la formación de nuevos especialistas en el seno de la Comisión Nacional de la especialidad de Farmacia Hospitalaria; y,

Joaquín Bonal de Falgás, jefe de servicio de Farmacia del Hospital Santa Cruz y San Pablo de Barcelona, Director General de Farmacia e impulsor de la Ley del Medicamento, que respaldó el acceso de Manuel Alós al Comité Ejecutivo de la Sociedad Europea de Farmacia Clínica, con el cargo de coordinador de investigación y docencia de esta Sociedad europea.

En 2003, Manuel Alós fue elegido para uno de los cargos más ilusionantes y de mayor responsabilidad para un farmacéutico de hospital, el de Presidente de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, cargo que desempeñaría hasta 2007.

Bajo el título de “Monitorización del metotrexato en perfusión rápida intravenosa”, hace poco más de 30 años, un 14 de abril de 1989, dirigida por el Ilustrísimo Sr. D. Fernando Rius Alarcó, académico de

número fundador de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana, defendía su tesis doctoral ante un tribunal del que formaba parte el actual Presidente de la Academia, Excelentísimo Sr. D. José Luis Moreno Frigols. Desde ese momento inicia, como profesor asociado, una actividad docente y de investigación, complementaria a su actividad asistencial, en colaboración con distintos profesores de los Departamentos de Farmacología y de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Valencia.

Sus líneas de trabajo se han centrado fundamentalmente en la Farmacia Clínica, la Farmacocinética y la evaluación Económica de medicamentos, a través de proyectos de investigación, publicaciones y tesis doctorales.

En relación con el tema sobre el versará el discurso de recepción como académico correspondiente de Manuel Alós, "La incorporación de los medicamentos biosimilares a la terapéutica hospitalaria", cabe señalar su dilatada experiencia en la evaluación y selección de medicamentos a través de diversas comisiones clínicas y autonómicas, vinculadas a estas actividades y, especialmente, por su participación como Vicepresidente del Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos.

**DISCURSO DE RECEPCIÓN COMO
ACADÉMICO CORRESPONDIENTE**

**INCORPORACIÓN DE LOS
MEDICAMENTOS BIOSIMILARES A
LA TERAPÉUTICA HOSPITALARIA**

Manuel G. Alós Almiñana

SUMARIO

1. AGRADECIMIENTOS

2. INTRODUCCIÓN

3. LA REGULACIÓN DE MEDICAMENTOS EN ESPAÑA

4. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS.
MEDICAMENTOS BIOSIMILARES

5. LA REGULACIÓN EN LA UNIÓN EUROPEA

6. INMUNOGENICIDAD

7. EXTRAPOLACIÓN DE INDICACIONES

8. SEGURIDAD DE LOS BIOSIMILARES

9. INTERCAMBIABILIDAD, CAMBIO Y SUSTITUCIÓN

10. DISPONIBILIDAD DE LOS BIOSIMILARES

11. ACTUACIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL

12. BIBLIOGRAFÍA

1. AGRADECIMIENTOS.

Excelentísimo Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana,

Ilustrísimos Académicos,

autoridades,

familiares, compañeros y amigos,

quiero que mis primeras palabras sean de agradecimiento a la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana por darme la oportunidad de pertenecer a esta docta Institución como académico correspondiente. En particular, quiero agradecer el aval presentado a mi incorporación por los Ilustrísimos Académicos de Número profesores Agustín Llopis González, Fernando Rius Alarcó y Diego Cortés Martínez que, además, aceptó efectuar mi presentación en este acto.

El artículo décimo de los Estatutos de la Academia recoge, a título póstumo y honorífico, el nombramiento del Profesor Víctor Jiménez Torres como Académico Fundador. Permítanme que, como discípulo, compañero y amigo, me una públicamente a este justo y merecido homenaje de la Academia a su memoria.

La vida me ha dado la oportunidad de compartir proyectos y experiencias con profesionales de diferentes países, titulaciones e instituciones. Mi agradecimiento a todos los compañeros que he tenido el privilegio de conocer a lo largo de estos años; me ayudaron y me

ayudan día a día a emprender proyectos, a superar dificultades y a crecer personal y profesionalmente. Pero, en un momento como este, quiero volver la vista atrás para agradecer especialmente la enseñanza, el ejemplo y el consejo de tres excelentes profesionales que marcaron mi formación en la incipiente especialidad de la Farmacia Hospitalaria: Juan Ezquer, María Dolores Fuentes y José Magraner, “mi jefe”. Y, como no, a mis residentes “mayores”, Carmela Borrell y Eduardo López Briz; los tres nos reímos, aprendimos, compartimos, superamos y resistimos. Somos residentes del Hospital Clínico Universitario de Valencia, para siempre.

Con más de 575 años de historia, el Muy Ilustre Colegio de Farmacéuticos de Valencia, que nos acoge en este acto, mantiene su aspiración al liderazgo en la innovación de todos los sectores que componen la profesión farmacéutica. Mi agradecimiento al Ilustrísimo Sr. Presidente y a toda la Corporación por su soporte a este acto.

Finalmente, mi familia. Es un momento propicio para reiterarles mi cariño y gratitud a todos ellos, pero en particular a mi esposa Pilar y a mis hijas Pilar y Cristina, sin cuya paciencia y confianza no hubiera llegado hasta aquí; y a Victoria, que me ha hecho descubrir la vocación de abuelo.

2. INTRODUCCIÓN.

En el ámbito farmacéutico, la Biotecnología coordina tres conceptos diferentes, pero necesariamente complementarios: las tecnologías estructuradas sobre organismos vivos o sistemas biológicos; los procesos de producción de medicamentos, basados en moléculas humanas; y, la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos a través la biología molecular y celular¹.

La utilización de la Biotecnología^{2,3} ha permitido incorporar a la terapéutica de muchas enfermedades crónicas, dolencias incapacitantes e incluso en circunstancias que amenazan la vida del paciente (life-threatening chronic diseases), nuevos medicamentos biológicos cuyas evidencias clínicas han transformado drásticamente la seguridad, la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes. Diariamente, miles de ciudadanos reciben anticuerpos monoclonales, interferones, proteínas recombinantes y otros medicamentos que emulan e incluso superan el efecto biológico de los factores naturales, con el objetivo último de obtener un beneficio específico y relevante.

Sin embargo, el precio de estos medicamentos innovadores llega a ser prohibitivo para los sistemas públicos de salud, limitando su uso, particularmente en los países en desarrollo. La caducidad de las patentes o de la protección de datos para un primer grupo de medicamentos biológicos originales (hormona del crecimiento humano o eritropoyetina, por ejemplo) ha dado paso a una etapa expansiva en la investigación y comercialización de productos biosimilares a los medicamentos de referencia y podrían representar una de las mejores estrategias para

facilitar el acceso de los ciudadanos a estas alternativas terapéuticas colaborando al mismo tiempo en la sostenibilidad del sistema sanitario.

La similitud científicamente demostrada entre los productos de referencia y los medicamentos biosimilares es pieza clave en la efectiva incorporación de estos últimos al mercado farmacéutico. Cuando a nivel de calidad el ejercicio de comparabilidad es capaz de demostrar que ambos medicamentos (el producto de referencia y el biosimilar) son “muy similares”, la experiencia clínica y el perfil de seguridad establecido para el producto de referencia contribuye al desarrollo del medicamento biosimilar; y, este fundamento llega a sustentar la reducción en los requisitos de disponibilidad de datos clínicos y no clínicos para el nuevo biosimilar.

3. LA REGULACIÓN DE MEDICAMENTOS EN ESPAÑA^{4,5,6}

El artículo segundo de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios⁴ define el medicamento de uso humano como “toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que pueda usarse en seres humanos o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico”.

De acuerdo a lo dispuesto en el artículo cuarto del Real Decreto 1345/2007 por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente⁵ “ningún medicamento fabricado industrialmente podrá ser puesto en el mercado sin la previa autorización de comercialización otorgada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o por la Comisión Europea, e inscripción en el registro de medicamentos, de acuerdo con los procedimientos establecidos para cada caso” y una vez se ha evaluado favorablemente su calidad, seguridad y eficacia. La regulación por parte de la AEMPS incluye productos muy diversos: medicamentos de origen químico, biotecnológico, hemoderivados, vacunas, gases medicinales, radiofármacos o terapias avanzadas, entre otros.

En 1957, seis países europeos firmaron el Tratado de Roma y se comprometieron a desarrollar medidas de armonización en diferentes

áreas socioeconómicas, sin incluir la Sanidad y la Ordenación Farmacéutica, que se mantenían en el ámbito de decisión de cada país. A partir de la Directiva 65/65/EEC de 1965 comenzaron a establecerse principios comunes para la concesión en los estados miembros de autorizaciones de los medicamentos de uso humano en base a criterios técnicos y científicos, sin tomar en consideración otros criterios económicos y sociales. Toda una serie de Directivas posteriores conforman la normativa básica que regula los medicamentos de uso humano en la Unión Europea.

En 1995, se funda la Agencia Europea de Medicamentos, para llevar a cabo su cometido de acuerdo a rigurosos estándares científicos e información independiente sobre medicamentos⁷. Sin duda, un elemento central en el éxito de EMA es la estrategia de impulsar el compromiso de la red europea de agencias reguladoras de medicamentos, para garantizar los más altos estándares en la regulación de medicamentos. Actualmente, 7 comités científicos de la EMA (*tabla 1*), más de 30 grupos de trabajo y varios miles de expertos científicos europeos proporcionan la mejor experiencia científica para la regulación de medicamentos.

Tabla 1. Comités científicos de la Agencia Europea de Medicamentos.

<p>Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP)</p> <p>Comité de Evaluación de Riesgos y Farmacovigilancia (PRAC)</p> <p>Comité de medicamentos de uso veterinario (CVMP)</p> <p>Comité de productos medicinales huérfanos (COMP)</p> <p>Comité de productos medicinales a base de plantas (HMPC)</p> <p>Comité de terapias avanzadas (CAT)</p> <p>Comité Pediátrico (PDCO)</p>

Un medicamento pasa por diferentes etapas previas a su autorización, cuyo fin es demostrar su calidad, eficacia y seguridad. Estas etapas discurren, en primer lugar, por las fases vinculadas a la investigación básica que afectan a la propia identificación de moléculas candidatas a convertirse en medicamento, a su síntesis (o a su aislamien-

to y purificación) y a las primeras pruebas farmacológicas capaces de mostrar su actividad terapéutica. A pesar de los avances científicos y tecnológicos, se trata de un proceso prolongado y con una baja tasa de éxito: de forma aproximada, se estima que por cada 5.000 - 10.000 moléculas investigadas, tan sólo 250 entrarán en la siguiente etapa de investigación preclínica. Este grupo de sustancias pasa a la siguiente fase de investigación que se desarrolla tanto en animales de experimentación como en modelos de laboratorio. Estos estudios se dirigen por un lado a conocer su farmacodinamia, es decir sus efectos a distintas dosis y sobre diferentes órganos y sistemas, pero también a estudiar su farmacocinética, analizando la absorción, distribución y eliminación de la molécula estudiada, habitualmente en modelos animales. El objetivo principal de estos estudios es evaluar la seguridad y eficacia del producto antes de empezar los ensayos clínicos en humanos. Además, en este momento del desarrollo del medicamento, se llevan a cabo también estudios físico-químicos y galénicos, para conocer su pureza y estabilidad, las posibilidades de. Se estima que por cada 250 compuestos en preclínica, sólo 5 entrarán en la etapa de investigación clínica.

Las compañías que deseen avanzar en la investigación, deben presentar ante una agencia reguladora (p.ej. la AEMPS) una solicitud de autorización que incluya los resultados de las etapas anteriores y un plan de investigación clínica. El gold standard en la investigación en seres humanos es el ensayo clínico. El Real Decreto 1090/2015⁸ define el ensayo clínico como “toda investigación relativa a personas destinada a descubrir o comprobar los efectos clínicos, farmacológicos o demás efectos farmacodinámicos de uno o más medicamentos; o a identificar cualquier reacción adversa a uno o más medicamentos; o a estudiar la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción de uno o más medicamentos, con el objetivo de determinar la seguridad y/o eficacia de dichos medicamentos; y que cumpla las siguientes condiciones:

1.º Se asigna de antemano al sujeto de ensayo a una estrategia terapéutica determinada, que no forma parte de la práctica clínica habitual del Estado miembro implicado.

2.º La decisión de prescribir los medicamentos en investigación se toma junto con la de incluir al sujeto en el estudio clínico.

3.º Se aplican procedimientos de diagnóstico o seguimiento a los sujetos de ensayo que van más allá de la práctica clínica habitual”.

Los medicamentos de uso humano, además de la autorización de la agencia reguladora, precisan de la supervisión de un Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) que “vela por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un proyecto de investigación biomédica”.

Cada estudio clínico, en función de circunstancias biométricas, epidemiológicas, clínicas o terapéuticas, tiene un diseño específico que debe ser analizado de modo individual. Pero a efectos esencialmente docentes, en el proceso de investigación clínica del medicamento se suelen diferenciar tres fases⁹ cuyas principales características son las siguientes:

Fase I. Estudios clínicos no controlados que incluyen pocos voluntarios sanos, o algunas veces pacientes, dirigidos a conocer la dosis más baja con efecto apreciable y la más alta que puede ser administrada sin causar daño y la farmacocinética del medicamento en investigación.

Fase II. Estudios clínicos no controlados (fase IIa) o controlados y con asignación aleatoria (fase IIb) que incluyen a un número reducido de pacientes afectados por la patología diana del medicamento en investigación, para recabar información acerca de su eficacia, dosis más adecuada y duración del tratamiento.

Fase III. Estudios clínicos controlados, aleatorizados, a doble ciego, multicéntricos y comparativos que incluyen a un número importante de pacientes representativos de la población a la que el medicamento irá dirigido, para obtener mayor evidencia sobre su eficacia y seguridad. Estas características convierten a los ensayos Fase III (también llamados pivotales) en el principal soporte para la autorización de comercialización.

El desarrollo de un medicamento innovador se ha cifrado en más de 2400 millones de euros¹⁰. Aproximadamente un 25% de la inversión se destina a la investigación básica y preclínica; un 58% a su desarrollo clínico; y, un 17% a los procesos de aprobación y a la farmacovigilancia tras su comercialización. Entre las razones que explican un coste tan elevado por cada medicamento innovador comercializado, sin duda destaca la baja “rentabilidad” de la investigación: en 2015, de más de 7.262 moléculas en desarrollo, sólo fueron autorizados 44 nuevos me-

dicamentos, lo que refleja una tasa de éxito de alrededor del 0,6% en el conjunto de procesos de I+D que emprende la industria farmacéutica.



Figura 1. Etapas en la investigación de un medicamento. Desde que comienza la investigación de una molécula innovadora, pueden transcurrir hasta 12 años hasta su comercialización efectiva.

Como ya se ha indicado, ningún medicamento puede comercializarse en España sin la autorización previa de la AEMPS o de la Comisión Europea; autorización que se otorga en base a un conjunto de criterios sobre calidad, seguridad y eficacia del medicamento que permiten ponderar la relación riesgo/beneficio para las indicaciones, poblaciones y forma de empleo objeto de autorización. En este ámbito, la UE se viene dotando de posiciones técnicas comunes entre los estados miembros para la evaluación y autorización de los medicamentos. Este posicionamiento compartido ha permitido que se alcancen procedimientos de autorización de ámbito europeo y que los medicamentos puedan optar bien a una autorización con validez para un solo país o bien a una autorización válida para más países dentro de la unión Europea aumentando la eficiencia de la red de agencias reguladoras europeas.

En la actualidad, existen cuatro procedimientos en la Unión Europea por los que un medicamento puede obtener una autorización de

comercialización. La elección de uno u otro es opcional para el laboratorio que opta a la autorización de un medicamento, excepto en el caso del procedimiento centralizado que es obligatorio para determinados tipos de medicamento. Estos procedimientos se denominan: nacional, descentralizado, de reconocimiento mutuo y centralizado.

Procedimiento nacional. El solicitante presenta a una agencia nacional del medicamento (p.ej. la AEMPS) el expediente con toda la información de calidad, seguridad y eficacia necesaria para la autorización de comercialización del medicamento. Esta autorización permitirá la comercialización del medicamento solo en el país que la otorga (p.ej. en España). Se utiliza esencialmente para medicamentos genéricos y medicamentos que no precisan de prescripción médica (OTC: over the counter).

Procedimiento descentralizado. Se presenta la solicitud de autorización de forma simultánea en varios países de la UE, cuyas agencias evalúan el medicamento de forma coordinada, actuando una de ellas como agencia de referencia y, al final del proceso, todas las agencias emiten una autorización idéntica y válida para su correspondiente ámbito territorial de competencia.

Procedimiento de reconocimiento mutuo. Se utiliza cuando un medicamento tiene ya una autorización de comercialización en un estado miembro (estado de referencia) de la UE y el titular de la autorización quiere extenderla a otros estados, solicitándolo a la EMA. El estado miembro de referencia remite el informe de evaluación del medicamento al resto de estados concernidos quienes reconocen, si procede, la autorización de comercialización inicial.

Procedimiento centralizado. Un solicitante puede optar a una autorización simultánea para todos los estados miembros de la UE. En este caso, el proceso administrativo recae sobre la EMA y las evaluaciones científicas son asumidas inicialmente por dos estados miembros (ponente y co-ponente), que envían sus informes a los demás estados

miembros. El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA realiza después una evaluación científica de la solicitud y formula una recomendación a la Comisión Europea, que es la responsable de conceder o no una autorización de comercialización. Una vez concedida por la Comisión Europea, la autorización de comercialización centralizada es válida en todos los Estados miembros de la UE. El procedimiento centralizado es siempre una opción del solicitante y obligatorio en la mayor parte de medicamentos nuevos o innovadores:

- Medicamentos de uso humano que contienen una sustancia activa nueva para el tratamiento de:

- El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

- El cáncer.

- La diabetes.

- Las enfermedades neurodegenerativas.

- Las enfermedades autoinmunes y otras disfunciones inmunes.

- Las enfermedades víricas.

- Medicamentos derivados de procesos biotecnológicos.

- Medicamentos de terapia avanzada, como la terapia génica, la terapia celular somática o los medicamentos obtenidos mediante ingeniería tisular.

- Medicamentos huérfanos, para el tratamiento de enfermedades raras.

Las normas y los requisitos aplicables a los medicamentos en la UE son idénticos, independientemente del procedimiento de auto-

rización, que incluirá la evaluación de la información generada tanto durante la fase preclínica como en los ensayos clínicos, así como su fabricación y controles químicos y farmacéuticos del medicamento, de sus materias primas y de los productos intermedios, a través de los laboratorios oficiales de las agencias o mediante la inspección de las instalaciones donde se fabrique el medicamento o sus principios activos.

Cuando la evaluación de un medicamento concluye favorablemente, se emite una autorización para su comercialización que incluye las condiciones establecidas por la agencia para su uso adecuado (p. ej. vía de administración o contraindicaciones). Estas condiciones quedan recogidas en la ficha técnica, para profesionales sanitarios, y en el prospecto, para los pacientes. Además, la EMA publica para cada medicamento de uso humano evaluado (autorizado o no) un Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR: European Public Assessment Report). En el caso de los medicamentos autorizados mediante procedimiento nacional, los detalles sobre la evaluación del medicamento (p.ej. por ejemplo, los estudios clínicos o de bioequivalencia) también están disponibles en un Informe Público de Evaluación (Figura 2).

The screenshot shows the CIMA website interface. At the top, there are logos for the Spanish Ministry of Health and the AEMPS, along with the CIMA logo and navigation links: 'QUE ES CIMA', 'NOMENCLÁTOR', 'GLOSARIO', and 'LIBRAR CIMA'. The main content area is titled '2 PARA LA BÚSQUEDA TRUXIMA' and 'RESULTADOS'. Below this is a search bar with the text 'BÚSQUEDA DE MEDICAMENTOS' and a search button. On the left, there are filters for 'Filtro de resultados' and 'Estados'. The main search results show the drug 'Truxima 100 mg concentrado para solución para perfusión' by 'CELLTRION HEALTHCARE HUNGARY KFT.'. It lists 'PRINCIPIOS ACTIVOS' as 'RITUXIMAB' and 'EXCIPIENTES' as 'CLORURO DE SODIO' and 'CLORURO DE SODIO (E-535)'. On the right side of the search results, there are three callout boxes: 'Ficha técnica' (green), 'Prospecto' (green), and 'Informe Público de Evaluación' (orange).

Figura 2. El Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS, CIMA, ofrece información sobre el prospecto (P), la ficha técnica (FT) y el informe público de evaluación (IPE) del medicamento. En este ejemplo de un medicamento biosimilar de Rituximab el IPE contiene un resumen del EPAR del medicamento TRUXIMA® destinado al público general.

De acuerdo a lo contemplado en el artículo 92 de la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios⁴, “para la financiación pública de los medicamentos y productos sanitarios será necesaria su inclusión en la prestación farmacéutica mediante la correspondiente resolución expresa de la unidad responsable del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, estableciendo las condiciones de financiación y precio en el ámbito del Sistema Nacional de Salud”. Y, de acuerdo a lo establecido en el artículo 94 de esta Ley⁴ “corresponde a la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos, adscrita al Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, fijar, de modo motivado y conforme a criterios objetivos, los precios de financiación del Sistema Nacional de Salud de medicamentos y productos sanitarios para los que sea necesario prescripción médica, que se dispensen en territorio español”.

La Unión Europea ha sido pionera en la regulación de los medicamentos biosimilares desde la autorización del primero (la hormona del crecimiento) en 2006. Desde entonces, la Unión Europea ha autorizado el mayor número de biosimilares de todo el mundo, por lo que dispone de la más amplia experiencia en su uso y seguridad. A lo largo de estos años, las directrices científicas de la EMA han evolucionado en base a la experiencia clínica acumulada y a los avances acontecidos en biotecnología y ciencias analíticas. Estas directrices (tabla 2) tienen la finalidad de ayudar a las compañías que desarrollan medicamentos biosimilares a ajustarse a los estrictos requisitos reglamentarios que la EMA y la Comisión Europea exigen para otorgar una autorización. El elemento fundamental en la evaluación por la EMA es un ejercicio de comparabilidad que permite demostrar la similitud entre el biosimilar y el producto de referencia. En este contexto, el concepto científico de comparabilidad consiste en demostrar, mediante pruebas físico-químicas y biológicas específicas y sensibles, que no existen diferencias significativas entre el biosimilar y su medicamento de referencia.

Tabla 2. Guías y directrices elaboradas por la EMA para la evaluación de la comparabilidad de los biosimilares con su medicamento de referencia.

DIRECTRIZ, REFERENCIA Y FECHA
Medicamentos similares que contienen somatropina, EMEA/CHMP/BMWP/94528/2005. 22/02/2006
Medicamentos biosimilares que contienen factor estimulante de colonias de granulocitos recombinante, EMEA/CHMP/BMWP/31329/2005. 22/02/2006
Medicamentos biológicos similares que contienen eritropoyetinas recombinantes, EMEA/CHMP/BMWP/301636/08. 14/04/2010
Medicamentos biológicos similares que contienen anticuerpos monoclonales: problemas no clínicos y clínicos, EMA/CHMP/BMWP/403543/2010. 15/06/2012
Medicamentos biológicos similares que contienen interferón beta, EMA/CHMP/BMWP/652000/2010. 06/03/2013
Medicamentos biológicos similares que contienen la hormona estimulante del estímulo folículo recombinante, CHMP/BMWP/671292/2010. 06/03/2013
Medicamentos biológicos similares que contienen como principio activo una proteína derivada de procedimientos biotecnológicos: problemas de calidad CHMP/BWP/247713/2012. 03/06/2014
Medicamentos biológicos similares, CHMP/437/04 (Rev 1). 29/10/2014
Medicamentos biológicos similares que contienen como principio activo una proteína derivada de procedimientos biotecnológicos: problemas no clínicos y clínicos, EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 (Rev 1). 09/01/2015
Desarrollo no clínico y clínico de medicamentos biológicos similares que contienen insulina humana recombinante y análogos de insulina, EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005 (Rev 1). 11/03/2015
Desarrollo no clínico y clínico de medicamentos biológicos similares que contienen heparinas de bajo peso molecular, EMEA/CHMP/BMWP/118264/2007 (Rev 1). 24/11/2016

Respecto al mecanismo regulatorio, los medicamentos de origen biotecnológico, tanto si son originales como si son biosimilares, han de autorizarse siempre por la vía centralizada, mediante un único expediente de registro presentado a la EMA y que será evaluado por el CHMP. A la vista de la opinión favorable del CHMP, la Comisión Europea es responsable de emitir una autorización válida en todo el territorio europeo. En el caso de los medicamentos biosimilares no biotecnológicos (p.ej. las heparinas de bajo peso molecular), pueden utilizarse los otros procedimientos de registro.

Como se indicó más arriba, antes de la comercialización del medicamento biosimilar, en España es necesaria una resolución favorable de financiación con cargo al Sistema Nacional de Salud por parte del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social y la fijación de precio por parte de la Comisión Interministerial de Precios.

4. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS. MEDICAMENTOS BIOSIMILARES

Los medicamentos biológicos contienen uno o más principios activos producidos o derivados de una fuente biológica de origen natural o recombinante. En esta definición se incluyen productos con una actividad farmacológica reconocida y una estructura dispar; como, por ejemplo, vacunas, anticuerpos, hemoderivados, alérgenos o proteínas recombinantes¹¹. En efecto, la naturaleza de los medicamentos biológicos es muy diversa; incluye proteínas, hidratos de carbono e incluso seres vivos completos, células o tejidos. Tradicionalmente, los medicamentos biológicos se han obtenido de múltiples fuentes naturales: humanos, animales o microorganismos. Muchos de estos medicamentos ahora son de origen biotecnológico (por ejemplo, la insulina o la hormona del crecimiento). La práctica clínica los ha consolidado como medicamentos indispensables para el tratamiento de enfermedades crónicas y muy graves, como la diabetes, las enfermedades autoinmunitarias y el cáncer.

En su mayoría, los medicamentos biológicos son proteínas, muy diferentes en cuanto a su tamaño y complejidad estructural, desde proteínas relativamente pequeñas como la insulina (5.808 daltons) hasta los anticuerpos monoclonales (con un peso molecular de más de 150.000 daltons). En consecuencia, todos los aspectos relacionados con la obtención y fabricación industrial de los medicamentos biológicos tiende a ser más compleja que la de las moléculas obtenidas por procesos químicos.

La mayor parte de los medicamentos biológicos se fabrican con

biotecnología. Los medicamentos biotecnológicos son medicamentos de origen biológico, pero con la particularidad de que se obtienen a partir de sofisticados sistemas celulares y tecnología del ADN recombinante¹².

La biotecnología se ocupa de escalar procesos biológicos a nivel industrial. Desde esta amplia perspectiva, la biotecnología no es una metodología moderna: ha sido utilizada por los seres humanos para elaborar multitud de alimentos (vino, pan, cerveza, queso) que forman parte de una cultura milenaria. La verdadera innovación ha surgido al aplicar estas mismas metodologías pero modificadas de acuerdo a los avances de la biología molecular¹³ en ámbitos tan diversos como la industria alimentaria, por supuesto, pero también la fabricación de tejidos o medicamentos.

Avery, McLeod y McCarty comunicaron en 1944 que la información genética se alojaba en el ácido desoxirribonucleico (ADN), cuya estructura fue descubierta por Watson y Crick, nueve años más tarde y obtuvieron el Premio Nobel de Biología en 1962. Rápidamente, cristaliza el conocimiento sobre la replicación, transcripción y traducción del ADN¹⁴ y en un corto periodo de tiempo se pasa de la investigación básica a la proyección biomédica de la capacidad de influir en los procesos de síntesis de las sustancia con interés diagnóstico o terapéutico. La Biología Molecular, especialmente a través de las técnicas de ADN recombinante, sobrepasaba la vieja biotecnología incorporando nuevos conceptos como la genética molecular, la terapia génica y la ingeniería genética.

La legislación de la UE impone estrictos requisitos para la fabricación de todos los medicamentos. Las compañías que fabrican medicamentos en o para la UE, no solo deben disponer de una licencia de fabricante, sino que además están obligadas (bajo control de las agencias reguladoras de los estados miembros) a cumplir las prácticas correctas de fabricación (PCF) que garantizan la obtención de medicamentos con calidad probada. Incluso si alguna de las fases de fabricación se realiza fuera de la UE, los fabricantes, importadores y distribuidores mayoristas no pertenecientes a la UE están obligados a cumplir los mismos requisitos y también están sometidos a inspecciones periódicas. En el caso de los medicamentos biológicos, algunos de los requisitos de las PCF se han adecuado a la naturaleza específica de

estos productos (por ejemplo, el uso de técnicas asépticas adecuadas o el control de la refrigeración y el mantenimiento de la cadena del frío).

Por otra parte, la estructura molecular grande y compleja de los medicamentos biológicos hace imprescindible utilizar sofisticados métodos analíticos (por ejemplo, identificación genética, espectrometría de masas y ensayos en células) para estudiar sus propiedades fisicoquímicas y funcionales, como la estructura molecular, las modificaciones de proteínas y la actividad biológica.

Los medicamentos biológicos están producidos por organismos vivos y, en consecuencia, variables por naturaleza. Resulta por tanto inherente a su naturaleza y a su modo de obtención que el medicamento biológico final presente una pequeña variabilidad, conocida como microheterogeneidad, que obliga a mantener las especificaciones del principio activo, a través de un estricto control del proceso de fabricación, en un rango de especificaciones aceptable para garantizar una eficacia y seguridad homogéneas.

Esta microheterogeneidad (figura 3) puede también presentarse entre varios lotes de un mismo medicamento biológico cuando, por diversas circunstancias, se modifican los procesos de fabricación durante la vida comercial del medicamento. En cualquier caso, es imprescindible que se apliquen los controles más rigurosos a fin de garantizar que, a pesar de esta microheterogeneidad, las diferencias no afectarán a la seguridad ni a la eficacia del medicamento.

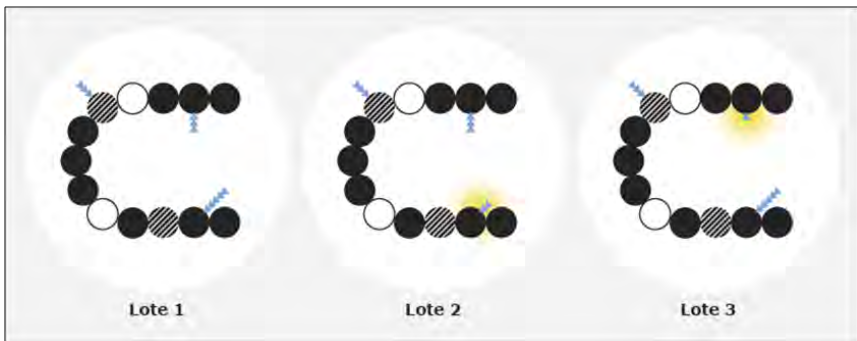


Figura 3. Simulación de la microheterogeneidad entre distintos lotes de un medicamento biológico. Tres lotes consecutivos de un mismo medicamento biológico presentan un pequeño grado de variabilidad (sombreado amarillo) dentro de los límites aceptados; por ejemplo, en glicosilación (moléculas de azúcar unidas a la proteína, representadas por pequeños triángulos azules). La secuencia de aminoácidos (representada mediante círculos) y la actividad biológica de la proteína se mantienen sin cambios en todos los lotes, aun cuando se registren estas pequeñas diferencias en las cadenas de azúcar. Adaptado de EMA: los biosimilares en la UE, guía informativa para profesionales sanitarios⁵.

Una preocupación constante en el uso de medicamentos biológicos es su inmunogenicidad potencial. Es sobradamente conocido que el sistema inmunitario tiene la capacidad de reconocer las proteínas extrañas y reaccionar contra ellas. Por lo general, los medicamentos biológicos no ocasionan ninguna respuesta inmunitaria o, de producirse, esta se limitaría a la aparición transitoria de anticuerpos, por ejemplo, sin trascendencia clínica o terapéutica. Tampoco los acontecimientos adversos inmediatos, por ejemplo los relacionados con la infusión intravenosa del medicamento, suelen ser graves. Es realmente infrecuente que una reacción inmunitaria a un medicamento biológico sea grave y pueda suponer un riesgo para la seguridad o la vida del paciente. Asimismo, puede aparecer una pérdida de efectividad mediada por anticuerpos dirigidos contra el medicamento biológico (ADA: anti-drugs antibodies) que neutralizaría la actividad del medicamento y hace necesario evaluar siempre la inmunogenicidad potencial para todos los medicamentos biológicos.

Según la EMA¹⁶, “un biosimilar es un medicamento biológico que contiene una versión de la sustancia activa de un medicamento biológico original ya autorizado (medicamento de referencia) en el Espacio Económico Europeo. Es necesario establecer la similitud con el medicamento de referencia en términos de características de calidad, actividad biológica, seguridad y eficacia basadas en un ejercicio de comparabilidad integral”.

El desarrollo de un medicamento biosimilar parece, en principio, aplicable a cualquier medicamento biológico. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con los genéricos químicos en los que la calidad y la bioequivalencia son suficientes, la posibilidad efectiva de éxito para que un medicamento biosimilar sea finalmente autorizado radica en la capacidad de demostrar, de manera convincente, la similitud de los productos comparados, incluyendo una caracterización completa de aspectos fisicoquímicos, biológicos y clínicos, con relación a unos estándares reconocidos y que no ofrezcan lugar a la duda. Los principios científicos de la comparabilidad entre biosimilares se basan en los aplicados para evaluar el impacto de los cambios en el proceso de fabricación de un medicamento biológico, como se describe en la guía Q5E de la Conferencia Internacional de Armonización¹⁷. En consecuencia, la comparabilidad del biosimilar en cuanto a similitud con el medicamento de

referencia es tanto más aplicable cuanto más estructurados y definidos estén los métodos analíticos, los procesos de fabricación empleados y los modelos de evaluación pre-clínicos y clínicos. Evidentemente, es más probable que se aplique con éxito este ejercicio de comparabilidad a productos altamente purificados y cuya caracterización no albergue dudas. La sustancia activa debe ser similar en términos moleculares, pero también en cuanto a su actividad biológica. Por ejemplo, para una sustancia activa proteínica cabe esperar que la secuencia de aminoácidos, la posología y la vía de administración iguales a las del medicamento de referencia, ya que cualquier diferencia por ejemplo en concentración, forma farmacéutica o excipientes podrían comprometer la seguridad del biosimilar.

En definitiva, la demostración de similitud se realiza a través de un exhaustivo ejercicio de comparabilidad para demostrar que pequeñas diferencias fisicoquímicas y biológicas que se pudieran demostrar, como también ocurre entre lotes en los medicamentos biológicos de referencia, no alcanzan a la eficacia y seguridad del medicamento biosimilar y, en última instancia, permiten su autorización como medicamento biosimilar. Es importante recordar que el término biosimilar tiene un carácter regulatorio y se utiliza en la Unión Europea para evidenciar la comparabilidad entre el biológico de referencia y el biosimilar.

Superados los ensayos clínicos de equivalencia entre biosimilar y medicamento de referencia en las indicaciones más sensibles de una determinada sustancia activa, cabe la posibilidad de extrapolar al biosimilar el resto de indicaciones del medicamento de referencia.

Como cualquier otro medicamento biológico, el biosimilar está sujeto a una variabilidad intrínseca, debida entre otras razones al proceso de elaboración específico de cada fabricante. Por ello, durante el proceso de fabricación, deben llevarse a cabo controles rigurosos para garantizar que esta variabilidad no afecta a la actividad biológica del medicamento ni a su seguridad; o dicho de otro modo, que las diferencias no son clínicamente significativas como para alterar la seguridad o la eficacia del medicamento. En resumen, las características específicas de los medicamentos biosimilares son las siguientes:

Una **estrecha similitud del biosimilar**, en cuanto a sus propiedades físicas, químicas y biológicas, con el medicamento de referencia.

Ausencia de diferencias clínicamente significativas, en seguridad o eficacia, entre el medicamento de referencia y el biosimilar que hayan podido detectarse en los estudios clínicos que avalan la autorización del biosimilar.

Una variabilidad del biosimilar es conocida y limitada, similar a la que se permite en el medicamento de referencia y consecuencia de un proceso de elaboración riguroso que garantiza una calidad probada a todos los lotes del medicamento.

Idénticas normas de calidad, seguridad y eficacia para la aprobación de los biosimilares que las aplicadas a cualquier otro medicamento.

Hasta la fecha, la mayor parte de medicamentos biosimilares autorizados por la EMA (tabla 3), aunque no todos, tienen naturaleza proteica. Por tanto, el biosimilar y el medicamento de referencia deben tener la misma secuencia de aminoácidos y también las mismas estructuras de orden superior incluyendo secundaria, terciaria y cuaternaria, ya que todas ellas van a condicionar la actividad biológica, que debe ser la misma para el medicamento de referencia y el biosimilar.

En cuanto al medicamento dispuesto para su uso, el medicamento biosimilar debe presentar la misma posología y vía de administración que el medicamento de referencia, aunque pueden permitirse aquellas diferencias que no afectan a la seguridad ni a la eficacia, por ejemplo en los excipientes o en el sistema de administración.

Tabla 3. Principios activos y naturaleza de los medicamentos biológicos para los que se han autorizado biosimilares en la UE.

NATURALEZA Y GRUPO TERAPÉUTICO	BIOSIMILAR AUTORIZADO POR LA EMA
Polisacáridos	
Heparinas de bajo peso molecular	Enoxaparina
Proteínas	
Factores de crecimiento	Eritropoyetina Filgrastim Pegfilgrastim
Hormonas	Folitropina alfa Insulina glargina Insulina lispro Somatropina Teriparatida
Proteínas de fusión	Etanercept
Anticuerpos monoclonales	Adalimumab Bevacizumab Infliximab Rituximab Trastuzumab

Un biosimilar no se considera simplemente un genérico de un medicamento biológico. La variabilidad natural y la mayor complejidad del proceso de fabricación de los medicamentos biológicos no permiten una réplica exacta de la microheterogeneidad molecular. En consecuencia, son necesarios más estudios para la aprobación de medicamentos biosimilares que para los genéricos a fin de poder garantizar que las pequeñas diferencias no afectan a la seguridad ni a la eficacia del medicamento.

5. LA REGULACIÓN EN LA UNIÓN EUROPEA.

Todos los medicamentos producidos mediante biotecnología deben ser autorizados en la UE a través del denominado procedimiento centralizado. Algunos biosimilares pueden ser autorizados a nivel nacional, como por ejemplo las heparinas de bajo peso molecular de origen animal. Las solicitudes de autorización de biosimilares

Para obtener la autorización de las agencias reguladoras cualquier medicamento debe demostrar su calidad farmacéutica y una relación riesgo-beneficio positiva (figura 4). Para cualquier medicamento biológico innovador, como ocurre con los medicamentos biológicos de referencia, no se dispone de datos previos sobre su eficacia y seguridad y, en consecuencia, demostrar una relación riesgo beneficio positiva en los pacientes se constituye en el objetivo principal de la evaluación. Se requieren datos preclínicos completos (farmacología y toxicología) antes de poner en marcha ensayos clínicos convencionales que estarán diseñados principalmente para la comparación con el efecto de un placebo o del estándar actual de la terapia y en una población de pacientes relevante para demostrar los beneficios de la nueva terapia en la indicación que se investiga. Para la evaluación de los resultados se intentará utilizar los criterios más consistentes de valoración clínica, por ejemplo mortalidad, daño estructural o tiempo hasta la progresión de la enfermedad.

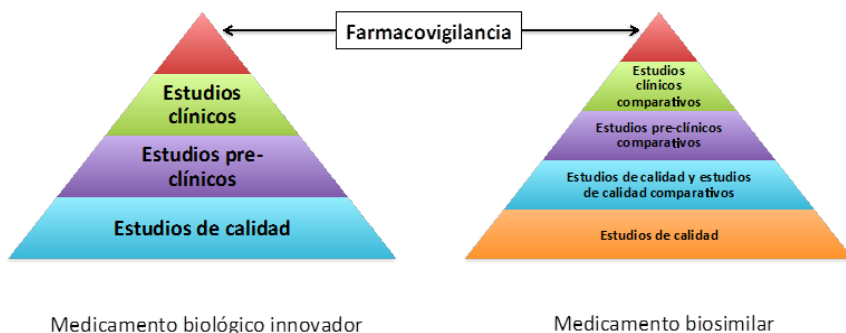


Figura 4. Comparación de los requisitos para la autorización de un biosimilar en comparación con los medicamentos biológicos innovadores.

Sin embargo, en el caso de los medicamentos biosimilares, se dispone de amplia información sobre la seguridad y la eficacia de la sustancia activa tras años de uso clínico del medicamento de referencia. En consecuencia, la relación riesgo-beneficio positiva del biosimilar se basa en demostrar su similitud con el medicamento de referencia. Esto se consigue realizando exhaustivos estudios de comparabilidad (figura 5) a nivel de su calidad farmacéutica, de su comportamiento en los estudios preclínicos cuando los estudios de calidad no son concluyentes y, cuando los estudios anteriores no son suficientes, en ensayos clínicos destinados a demostrar la equivalencia clínica del biosimilar con el medicamento de referencia, en una población y con unos criterios de resultado que permitan detectar diferencias, si las hubiera.

Estudios de calidad farmacéutica en medicamentos biosimilares.

La FDA ha publicado tres guías¹⁸ para evaluar la similitud de los medicamentos biosimilares, incluyendo consideraciones relativas a la calidad de estos medicamentos. En cambio la EMA no ha publicado criterios generales, sino que establece los criterios de calidad caso por caso.

Los estudios comparativos de calidad para demostrar la similitud entre el biosimilar y el medicamento de referencia, especialmente en las características más relevantes para su actividad biológica, proporcionan la razón esencial para predecir que la seguridad clínica y el perfil

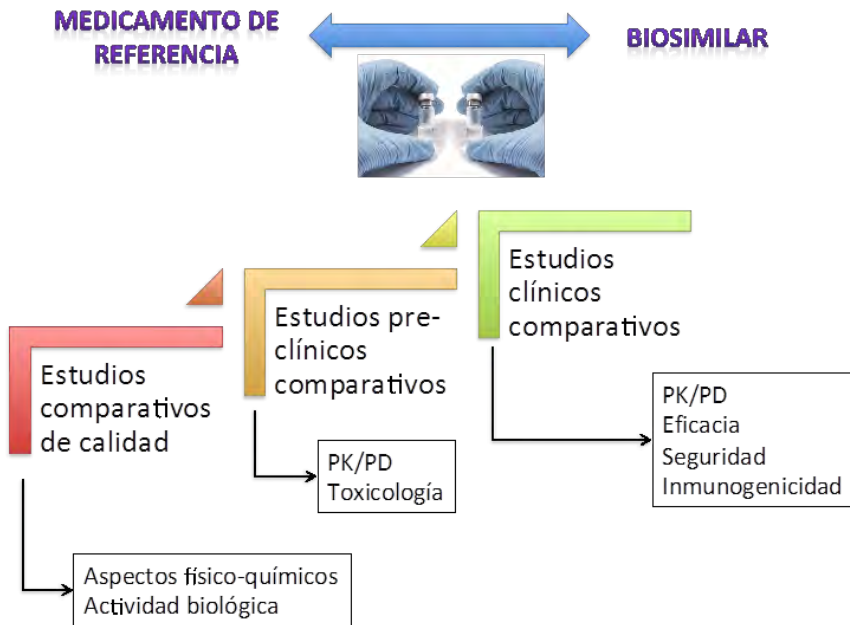


Figura 5. Fases del desarrollo progresivo de un medicamento biosimilar para demostrar la similitud con el medicamento biológico de referencia a través de estudios de comparabilidad analítica, preclínica y clínica.

de eficacia del medicamento de referencia puede aplicarse también al biosimilar y, por tanto, que pueden reducirse los requisitos de información clínicos y no clínicos requeridos para el biosimilar¹⁹.

Un biosimilar se obtiene generalmente de un banco celular único (MCB: Master Cell Bank) mediante procesos de control y fabricación específicos. El MCB se utiliza para obtener todas las alícuotas celulares de trabajo (WCB: Working Cell Banks).

Debido a la naturaleza heterogénea de las proteínas (especialmente aquellas con grandes modificaciones postraduccionales, tal como ocurre con las glicoproteínas), a las limitaciones de algunas técnicas analíticas y a la naturaleza impredecible de las consecuencias clínicas de pequeñas diferencias en propiedades estructurales o físico-químicas de las proteínas, la evaluación de la comparabilidad debe realizarse de forma independiente para cada biosimilar. Por ejemplo, la

oxidación de ciertos residuos de metionina puede no tener impacto en la actividad de una proteína mientras que en otra puede reducir significativamente su actividad biológica intrínseca o aumentar su inmunogenicidad. Así, las diferencias en los niveles de oxidación de metionina en el biosimilar y el producto de referencia tendrían que ser evaluadas y, si están presentes, debe ponderarse su relevancia clínica.

Para evaluar su comparabilidad, el fabricante debe realizar una caracterización fisicoquímica y biológica completa entre el biosimilar y el producto de referencia. Incluyendo diferencias, por ejemplo, en impurezas o excipientes. Las pequeñas diferencias, en caso de ser aceptadas, deben ser justificadas mediante datos publicados o estudios del propio fabricante. Si la relevancia clínica de las diferencias es desconocida, serán necesarios estudios adicionales pre o post-autorización del biosimilar. Las diferencias identificadas como de impacto clínico pueden comprometer el propio proceso de autorización del biosimilar. Por ejemplo, si se encuentran diferencias en los patrones de glicosilación que alteran la farmacocinética del medicamento del producto y, por tanto, obligan a cambiar el esquema de dosificación, impedirían considerar biosimilar al nuevo medicamento. Otras diferencias, en cambio, pueden ser aceptables y no requieren estudios clínicos o no clínicos adicionales; por ejemplo, en el caso de una proteína con niveles más bajos de agregados y por tanto mejor perfil de seguridad. De igual modo, si está documentado que la heterogeneidad en los aminoácidos terminales de un producto biológico de no afecta a su actividad biológica, la farmacocinética o la inmunogenicidad, los correspondientes medicamentos biosimilares, en caso de presentar esta misma heterogeneidad, no precisarían estudios adicionales de seguridad clínica o eficacia.

Proceso de fabricación.

La elaboración de un biosimilar debe basarse en un proceso exhaustivamente diseñado a partir de las guías más relevantes. El fabricante debe demostrar la consistencia y robustez del proceso de fabricación y control de calidad²⁰. Cabe esperar que el proceso de fabricación difiera entre el biosimilar y el producto de referencia. Como norma general es muy importante que el biosimilar se obtenga del mismo tipo de cultivo celular (*Escherichia coli*, célula de ovario de hamster

Chino) que el producto de referencia, para minimizar la presencia de nuevas impurezas (proteínas, endotoxinas) relacionadas con el proceso de fabricación y que pudieran afectar a los resultados clínicos y la inmunogenicidad.

Caracterización.

La caracterización completa y comparativa del biosimilar y el producto de referencia se llevará a cabo usando técnicas analíticas bioquímicas, biofísicas y biológicas apropiadas y de vanguardia que proporcionen información detallada sobre la estructura primaria y de orden superior de la proteínas, modificaciones postraduccionales (por ejemplo la glicosilación), actividad biológica, pureza, impurezas, variantes activas relacionadas con el fármaco y propiedades inmunoquímicas.

Previamente al ejercicio de comparabilidad, deben haberse definido los siguientes aspectos relacionados con la caracterización:

Los límites aceptables en cuanto a la diferencia entre biosimilar y producto de referencia.

La relación entre los diferentes atributos de calidad y el comportamiento clínico.

Los límites admitidos para las diferencias lote a lote del medicamento de referencia.

Limitaciones de las técnicas analíticas (sensibilidad, exactitud, especificidad)

Propiedades fisicoquímicas.

La caracterización fisicoquímica²¹ debe incluir la determinación de las estructuras primaria y de orden superior (secundaria/terciaria/cuaternaria) y otras propiedades biofísicas mediante métodos analíticos adecuados como la espectrometría de masas o resonancia magnética nuclear.

Actividad biológica.

La actividad biológica es la capacidad o capacidad específica del producto para lograr un efecto biológico definido. Sirve múltiples propósitos en la evaluación de la calidad del producto y el análisis de lotes.

El ensayo biológico reflejará el mecanismo de acción de la proteína y por lo tanto servirá como una imagen de su actividad clínica complementando los análisis fisicoquímicos al confirmar que la estructura de orden superior de la molécula es adecuada a su función biológica. Por lo tanto, el uso de ensayos biológicos con la exactitud y precisión adecuadas es de la máxima importancia para descartar diferencias funcionales significativas entre el biosimilar y el producto de referencia.

En este contexto, la potencia como medida cuantitativa de la actividad biológica debe formar parte de la especificación de la sustancia activa y sus resultados deben expresarse en unidades de actividad y calibrarse frente a un estándar de referencia²².

Los ensayos biológicos pueden también utilizarse para determinar si los anticuerpos que desarrolla el organismo como respuesta al medicamento tienen una capacidad de neutralización de la actividad biológica del medicamento.

Propiedades inmunoquímicas.

Cuando las propiedades inmunoquímicas forman parte de la caracterización (por ejemplo, para anticuerpos), el fabricante debe confirmar que el biosimilar es comparable al producto de referencia en términos de especificidad, afinidad, cinética de enlace y actividad funcional del fragmento Fc.

Impurezas.

Debido a que la información sobre el proceso de fabricación del producto de referencia es limitada, la evaluación de la similitud de los perfiles de impurezas del biosimilar y el medicamento de referencia será generalmente difícil, pero necesaria, en particular las relacionadas

con el proceso de fabricación. Las impurezas deben ser identificadas, cuantificadas y, su impacto potencial en la eficacia y seguridad, incluida la inmunogenicidad, adecuadamente evaluado.

Especificaciones.

Las especificaciones se emplean para verificar, en el día a día, la calidad de la sustancia farmacéutica y del medicamento final. Las especificaciones para un biosimilar serán diferentes a las del medicamento de referencia, como diferente es el proceso de fabricación. Sin embargo es necesario que las especificaciones controlen los más importantes atributos de calidad del producto de referencia: por ejemplo, identidad correcta, pureza, potencia, heterogeneidad molecular en términos de tamaño, carga e hidrofobicidad, grado de sialilación, número de cadenas polipeptídicas individuales, glicosilación de un dominio funcional, agregados, proteína o ADN de la célula huésped. El ajuste de las especificaciones debe basarse en suficientes lotes del biosimilar y demostrar que los límites establecidos no superan de manera significativa las especificaciones del correspondiente producto de referencia.

Técnicas analíticas.

La capacidad analítica para la caracterización de proteínas complejas ha aumentado en las últimas décadas, pero se mantienen algunos obstáculos para su caracterización completa. Se necesita una batería de métodos y técnicas analíticas avanzadas para determinar la estructura, función, pureza y heterogeneidad de los productos. Por ejemplo, la electroforesis en gel de poliacrilamida (PAGE), la cromatografía de intercambio iónico, el isoelectric focusing (una técnica de electroforesis que separa las proteínas en función de su punto isoeléctrico; el pH al cual una proteína no tiene carga neta y no se mueve en un campo eléctrico) y la electroforesis capilar. Todas estas técnicas separan proteínas, pero en diferentes condiciones y en base a distintas propiedades fisicoquímicas y puede ser necesario utilizar varias ya que el objetivo fundamental de la investigación de comparabilidad es minimizar la posibilidad de que existan diferencias entre el biosimilar y el medicamento de referencia que no sean detectadas.

Estabilidad.

Los estudios de estabilidad, realizados bajo diversas condiciones de estrés (por ejemplo, temperatura, luz, humedad y agitación mecánica) son un elemento importante en la determinación de similitud entre el biosimilar y el producto de referencia porque pueden complementar la evaluación de la calidad e informan sobre la similitud de los productos al mostrar su perfil de degradación en diferentes condiciones de almacenamiento y transporte, así como el periodo de caducidad.

El Dr. Patrick Lynch, revisor de calidad de la FDA, ha sintetizado un conjunto de recomendaciones sobre la demostración de la similitud analítica de los medicamentos biosimilares²³. La incertidumbre en la biosimilitud es un elemento central en la discusión de los medicamentos biosimilares. En este sentido, el Dr. Patrick Lynch subraya la importancia de algunas consideraciones relevantes:

El incumplimiento de los criterios de aceptación predefinidos en una prueba estadística no excluye necesariamente la determinación de que el medicamento sea “altamente similar”

Cuando se observan diferencias, debe comprobarse si los métodos ortogonales corroboran un impacto en la actividad farmacológica. Se ha reconocido durante mucho tiempo que la resolución completa de todos los componentes de una mezcla compleja es extremadamente difícil usando un solo método cromatográfico. Es necesario evaluar uno o más métodos ortogonales (o complementarios) para mejorar la probabilidad de que todas las impurezas se identifiquen y cuantifiquen.

Deben seleccionarse lotes de los medicamentos de referencia durante un periodo de tiempo suficiente para evaluar su variabilidad. Estos lotes de medicamentos de referencia serán analizados inicialmente y durante su almacenaje en las condiciones adecuadas; incluso, si es necesario, hasta el final de su periodo de caducidad.

También se seleccionarán varios lotes independientes del nuevo medicamento biosimilar, a fin de poder identificar la variabilidad inter-lotes relacionada con la propia molécula, con el proceso de fabricación o con las sustancias auxiliares.

El Dr. Lynch propone estructurar el enfoque estadístico en función del nivel de riesgo conocido para la comparabilidad de la actividad farmacológica del principio activo (figura 6).

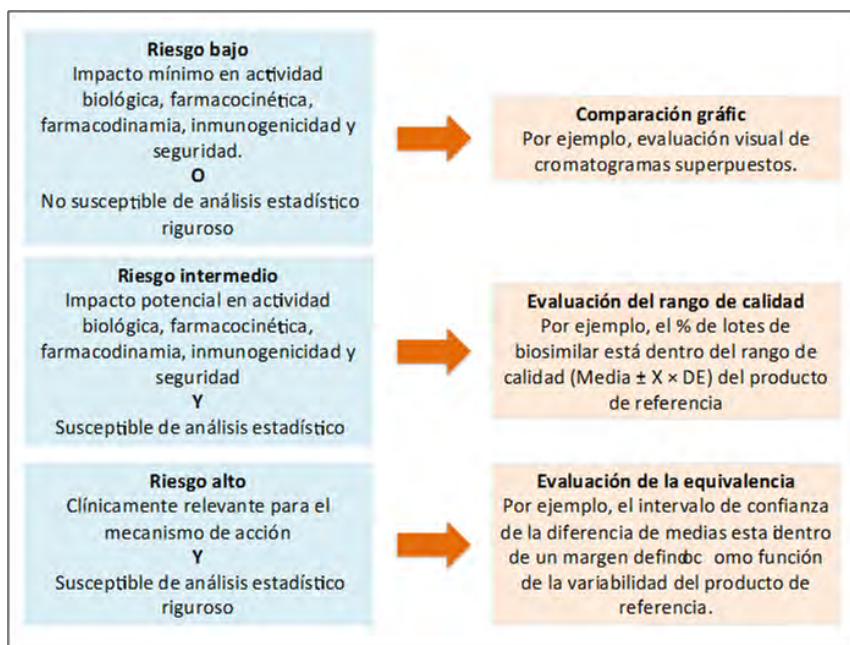


Figura 6. Evaluación estadística de criterios críticos para la comparabilidad de la actividad farmacológica del principio activo.

La evaluación de las diferencias analíticas (figura 7) permite la primera aproximación a las incertidumbres iniciales sobre biosimilitud y el modo de abordarlas. En este momento pueden utilizarse métodos ortogonales, es decir métodos matriciales que analizan la influencia de diferentes factores en el proceso de fabricación o en la funcionalidad del propio medicamento y que pueden conducir a incorporar estrategias que minimicen las diferencias identificadas. Cuando sea necesario, deberá implementarse un proceso de evaluación preclínico y clínico: la evaluación de su toxicidad en animales, el perfil farmacocinético y farmacodinámico, la inmunogenicidad y la seguridad y eficacia clínicas.

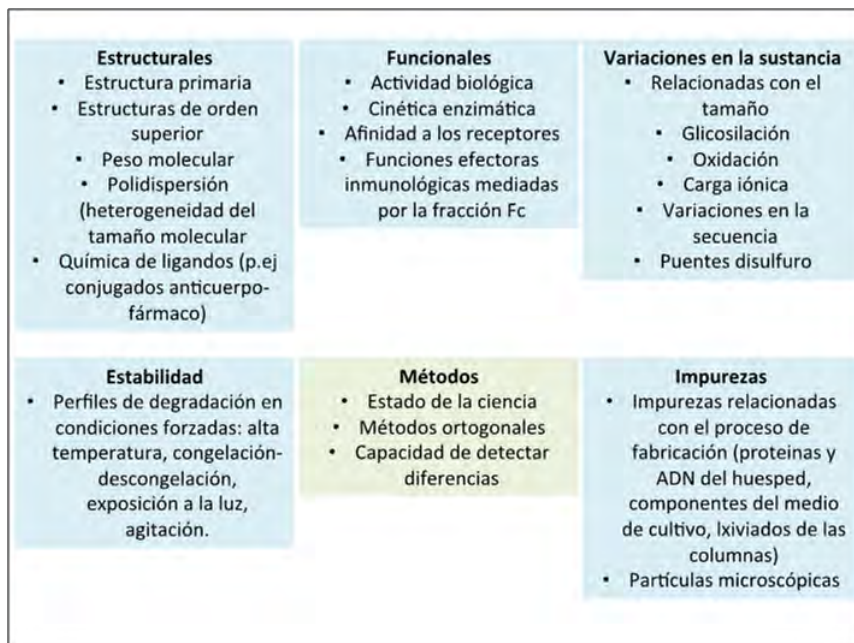


Figura 7. La evaluación de las diferencias analíticas permite una primera aproximación a las incertidumbres iniciales sobre biosimilitud.

Estudios de comparabilidad en el desarrollo de los biosimilares.

La comparabilidad es un concepto regulatorio y científico que se utiliza en la fabricación de los medicamentos mediante biotecnología²⁴. Cuando se modifica el proceso de fabricación de un medicamento biológico, lo que puede ocurrir en diversas ocasiones a lo largo de la vida comercial del medicamento, debe efectuarse una estricta comparación de lotes anteriores y posteriores al cambio en la fabricación que garantice la homogeneidad y la ausencia de cambios en relación con la seguridad o la eficacia del medicamento biológico.

Las agencias reguladoras son responsables de la autorización de estos cambios y exigirán estudios de comparabilidad proporcionales al impacto del cambio en la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento. En la mayoría de los casos, basta con llevar a cabo estudios de comparabilidad analíticos y funcionales; los estudios pre-clínicos o

clínicos solo serán necesarios si se prevé un impacto en la seguridad y en la eficacia.

Para demostrar la similitud entre medicamento de referencia y el biosimilar las agencias reguladoras exigen exhaustivos estudios de comparabilidad. Estudios que se llevan a cabo, con una estrategia específica para cada producto, en tres etapas consecutivas (figura 5): la primera etapa²⁵ incluye los estudios de comparabilidad de la calidad, que sirven como base para diseñar la estrategia a desarrollar en los estudios pre-clínicos de la segunda etapa y en los estudios clínicos de la tercera etapa²⁶, siempre con el objetivo de descartar diferencias en el rendimiento clínico entre el biosimilar y el medicamento de referencia.

Etapas 1. Estudios de calidad comparativos

Estos estudios de calidad se trataron con cierto detalle en el apartado anterior y se consideran mucho más sensibles que los propios ensayos clínicos para detectar diferencias incluso mínimas entre el biosimilar y el producto de referencia. Los estudios in vitro comparan las estructuras proteicas y la función biológica del biosimilar y el medicamento de referencia utilizando técnicas capaces de detectar todas aquellas diferencias que pudieran tener relevancia clínica. Si estas diferencias que puedan afectar a la seguridad clínica, a la eficacia o a la inmunogenicidad, son detectadas, sería necesario continuar con los estudios de las siguientes etapas.

Etapas 2. Estudios preclínicos comparativos.

Estos estudios analizan la unión y la activación o inhibición de las dianas fisiológicas y los efectos fisiológicos inmediatos en las células. Incluyen estudios farmacodinámicos in vitro, es decir, técnicas experimentales controladas que se llevan a cabo fuera de un organismo vivo; y, también ex vivo, es decir procedimientos experimentales que se realizan en tejidos o células que han sido extraídas del organismo, pero se mantienen vivas en un medio controlado. Los estudios farmacodinámicos in vivo, es decir, en modelos animales, solo se efectúan si no existen modelos alternativos adecuados. Por ejemplo, únicamente

se requieren estudios toxicológicos in vivo en determinadas circunstancias, como la producción del biosimilar en un nuevo tipo de célula u organismo, o cuando el medicamento incluye nuevos excipientes no utilizados previamente.

Etapa 3. Estudios clínicos comparativos

Los parámetros de eficacia y seguridad de la sustancia activa ya fueron establecidos para el medicamento de referencia. Por lo tanto, desde un punto de vista regulatorio y científico, no es necesario repetir todo el programa de desarrollo clínico por lo que los pacientes y los voluntarios sanos no serán sometidos a ensayos clínicos innecesarios.

El objetivo de los estudios clínicos del biosimilar no es demostrar la seguridad y la eficacia en los pacientes, sino confirmar la similitud en el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico entre medicamento de referencia y biosimilar. La comparabilidad clínica debe comenzar, como en el caso de los genéricos, por la comparabilidad farmacocinética. En lo sustancial, los estudios de bioequivalencia de los medicamentos biosimilares no difieren de los habituales en las moléculas de síntesis química. Su objetivo es demostrar que la biodisponibilidad del medicamento biosimilar es igual que la del medicamento de referencia. A continuación, se analiza la comparabilidad farmacodinámica y, cuando no existan modelos farmacodinámicos validados se realizarán, por indicación de las agencias reguladoras, estudios de equivalencia terapéutica.

Cabe considerar ciertos aspectos clave en relación con el diseño de los ensayos clínicos comparativos:

Su objetivo es descartar las posibles diferencias relacionadas con el producto que pudiesen afectar a la farmacocinética, la eficacia, la seguridad o la inmunogenicidad. Conviene realizar los estudios de farmacocinética en una población homogénea que permita detectar cualquier posible diferencia entre el biosimilar y su medicamento de referencia. Se pueden seleccionar voluntarios sanos si representan a la población más adecuada para detectar dichas diferencias y si la toxicidad de los medicamentos no es un factor preocupante.

Para comparar los efectos clínicos conviene elegir un criterio de valoración (endpoint) sensible, que permita la detección de diferencias específicas del producto. Sin embargo, en ciertas ocasiones pueden utilizarse criterios farmacodinámicos de valoración subrogados (intermedios), pero relevantes para evaluar el efecto clínico del medicamento. En muchas ocasiones, estos criterios son más sensibles que los resultados clínicos definitivos para detectar posibles diferencias entre un biosimilar y el medicamento de referencia. Algunos ejemplos de marcadores subrogados son los siguientes: la cifra absoluta de neutrófilos para el filgrastim, en lugar del número de infecciones graves o el número de oocitos recuperados durante la fertilización in vitro para la folitropina, en lugar del número de embarazos.

Si no hay criterios farmacodinámicos intermedios adecuados, suele ser necesario realizar un ensayo de eficacia clínica en el que se compare el biosimilar con su medicamento de referencia. Este ensayo debería ser un estudio con grupos paralelos, aleatorizado y a doble ciego, que presente la potencia estadística adecuada para analizar los resultados de eficacia y seguridad. Los márgenes de equivalencia de los resultados de eficacia deben establecerse, para la indicación estudiada, sobre la base de la información de eficacia disponible para el medicamento de referencia y el asesoramiento de expertos. Estos márgenes de equivalencia representan la mayor diferencia de eficacia que no tiene trascendencia clínica.

El alcance de los estudios clínicos necesarios para la concesión de autorización depende de varios factores³ (tabla 4).

Tabla 4. Factores que afectan al número y al tipo de estudios clínicos que deben llevarse a cabo para obtener autorización en la UE adaptado de3 EMA, los biosimilares en la Unión Europea: guía para profesionales sanitarios.

Factor determinante	Alcance del estudio clínico
<p>Complejidad de la molécula + Comparabilidad analítica</p>	<p>Moléculas simples, de acción farmacológica bien establecida (p.ej. filgrastim) + Datos comparativos de calidad sólidos ▼ Estudio comparativo (PK/PD) del medicamento biosimilar con el del medicamento de referencia en voluntarios sanos</p> <hr/> <p>Moléculas de mayor tamaño (p.ej. anticuerpos monoclonales) + Datos comparativos de calidad sólidos ▼ Ensayo clínico comparativo en pacientes, con utilización de un endpoint de eficacia clínica</p>
<p>Disponibilidad de un resultado farmacodinámico subrogado</p>	<p>Por lo general, no se precisa un ensayo clínico comparativo en pacientes, con utilización de un endpoint de eficacia clínica</p>
<p>El medicamento biológico de referencia ha presentado problemas de seguridad</p>	<p>Cabe esperar un perfil de reacciones adversas relacionadas con la acción farmacológica similar para el biosimilar y el medicamento de referencia + Datos comparativos de calidad sólidos + Datos comparativos PK/PD sólidos ▼ Ensayo clínico comparativo en pacientes, con utilización de un endpoint de seguridad, adaptado al tipo y la gravedad de los problemas de seguridad identificados para el medicamento de referencia</p>

Factor determinante	Alcance del estudio clínico
<p>Posible inmunogenicidad</p>	<p>Datos comparativos de calidad sólidos + Ensayo clínico comparativo en pacientes, con utilización de un endpoint de Inmunogenicidad</p>
<p>Posibilidad de extrapolación a otras indicaciones</p>	<p>La evidencia científica disponible permite la ampliación a la indicación “extrapolada”, por el modo de acción, por una gran seguridad y por un bajo riesgo de inmunogenicidad. + Datos comparativos de calidad sólidos + Datos comparativos PK/PD sólidos ▼ No son necesarios ensayos clínicos específicos para autorizar indicaciones del medicamento de referencia al biosimilar (extrapolación de indicaciones)</p>

6. INMUNOGENICIDAD.

Por causa de la capacidad intrínseca de los medicamentos biológicos de provocar una respuesta inmunitaria indeseada, potencialmente capaz de causar una reacción adversa tan grave la anafilaxia, pero también una pérdida de respuesta farmacológica, en la autorización por las agencias reguladoras, el estudio de la inmunogenicidad para los medicamentos biológicos es una constante^{27,28}. No obstante, la presentación de reacciones graves inmunomediadas es muy infrecuente y, en la mayoría de los casos, no reviste gravedad.

La inmunogenicidad de un medicamento biológico, de referencia o biosimilar, puede estar influida por diferentes circunstancias:

- Relacionadas con el propio medicamento biológico: por ejemplo, debido a condiciones de conservación o expedición inadecuadas, podría aparecer agregados o cambios estructurales en las proteínas
- Relacionadas con factores relacionados con el tratamiento: por ejemplo, el riesgo de reacciones inmunomediadas puede variar con la vía de administración -intravenosa frente subcutánea- e incluso respecto al ritmo de administración -en perfusión intravenosa continua o intermitente-
- Relacionadas con el pacientes y su enfermedad: por ejemplo, la edad, el estado inmunitario o determinados tratamientos concomitantes.

Aunque a lo largo de un tratamiento crónico con un medicamento biológico el paciente recibirá productos con ciertas diferencias estructurales, fundamentalmente debido a cambios en los procesos de fabricación, la experiencia indica que es poco probable que se presente una respuesta inmunitaria perjudicial, gracias a que los estudios de comparabilidad persiguen que los lotes ofrezcan la misma calidad y que la presencia de impurezas o agregados desencadene la inmunogenicidad. Es razonable pensar que ocurra lo mismo al cambiar de un medicamento biológico de referencia a un biosimilar²⁹.

El rigor necesario para disponer de datos de inmunogenicidad procedentes de estudios clínicos se ha incrementado con la aparición de biosimilares de anticuerpos monoclonales ampliamente utilizados en terapéutica, ya que es más difícil predecir la incidencia de inmunogenicidad y sus consecuencias clínicas, tanto a corto (reacciones relacionadas con la infusión), como a largo plazo (respuestas retardadas debidas al desarrollo de una reacción inmunitaria).

Entre los datos sobre inmunogenicidad necesarios para la autorización se incluye la incidencia, el nivel y la persistencia de anticuerpos dirigidos contra el medicamento biológico. Los estudios de comparabilidad incluirán ensayos para medir la capacidad neutralizante de estos anticuerpos respecto a la actividad farmacológica del medicamento, el impacto clínico de su presencia en el organismo y las medidas para gestionar el riesgo potencial de presentación de reacciones adversas de origen inmunitario o las reacciones post-infusión intravenosa.

La intensidad y extensión de los estudios comparativos de inmunogenicidad dependen de varios factores:

- Las indicaciones previstas.
- Las características estructurales del producto y el riesgo de inmunogenicidad debido a la inevitable, aunque normalmente leve, variabilidad de la proteína (microheterogeneidad) o de su agregación debido a componentes derivados de la formulación farmacéutica o el dispositivo de administración.
- El conocimiento previo de la inmunogenicidad. Los medicamentos biológicos con un bajo perfil de inmunogenicidad, como el filgrastim, solo requieren controles para la detección de anticuerpos al principio y

al final del estudio clínico. Sin embargo, medicamentos que con un período de seguimiento más breve y medidas habituales de farmacovigilancia para gestionar cualquier riesgo potencial. En los casos en que se han observado respuestas inmunogénicas clínicamente trascendentes como las epoetinas³⁰, la inmunogenicidad se examina más intensamente con un seguimiento del paciente más prolongado y un control clínico intensificado, que puede requerir la estudios específicos posteriores a la comercialización del medicamento.

7. EXTRAPOLACIÓN DE INDICACIONES.

Si un medicamento biosimilar ha demostrado similitud con el medicamento de referencia y presenta un grado comparable de seguridad y eficacia en una indicación terapéutica, las agencias reguladoras pueden extrapolar estos datos a otras indicaciones ya autorizadas para el medicamento de referencia. Esta decisión reduce la exigencia de nuevos ensayos clínicos para el biosimilar cuando los datos científicos obtenidos en rigurosos estudios de comparabilidad (calidad, no clínicos y clínicos) avalan la similitud del medicamento de referencia y el biosimilar.

La extrapolación de indicaciones³¹ se viene utilizando por las agencias reguladoras cuando un medicamento con varias indicaciones es objeto de cambios sustanciales en su proceso de fabricación. El efecto potencial de estos cambios sobre el rendimiento clínico del medicamento biológico será exhaustivamente evaluado mediante estudios de comparabilidad de calidad, no clínicos y, de ser necesarios en estudios clínicos que se realizan en una indicación relevante y, a posteriori, son extrapolados a las otras indicaciones.

Algunos de los criterios que deben tomarse en consideración antes de aceptar la extrapolación de indicaciones son los siguientes:

Mecanismo de acción del principio activo. Existen pocas dudas cuando median los mismos receptores, tanto para la indicación inicial como para la extrapolada. Si el modo de acción del principio activo es complejo e implica múltiples receptores, como suele suceder

en el caso de los anticuerpos monoclonales, es más difícil establecer la contribución de cada receptor o sitio de unión a cada indicación. En tal caso, será necesario realizar otros estudios (no clínicos o clínicos) para demostrar que el biosimilar y el medicamento de referencia presentarán un comportamiento similar en la indicación extrapolada.

Población relevante para el estudio. En la indicación clave que se evalúa clínicamente, la población incluida en el estudio será seleccionada de modo que pueda detectarse cualquier diferencia en el rendimiento clínico del biosimilar.

Contexto clínico. Datos clínicos obtenidos en una determinada indicación (por ejemplo, la artritis reumatoide) podrían no ser directamente extrapolables a otros ámbitos terapéuticos como la oncología, donde el modo de acción, la posología o la farmacocinética puedan condicionar el rendimiento clínico del biosimilar. En estas circunstancias, se hace necesario efectuar estudios clínicos adicionales.

Extrapolación de los datos de seguridad. Si la comparabilidad se ha demostrado a nivel estructural, funcional, farmacocinético y farmacodinámico, y la eficacia es también comparable, cabe esperar que las reacciones adversas vinculadas a la acción farmacológica del biosimilar sean las mismas y que se produzcan con una frecuencia similar que en el medicamento biológico de referencia.

Extrapolación de los datos de inmunogenicidad. La extrapolación de los datos de inmunogenicidad requiere siempre justificación, ya que no solo está determinada por las características relacionadas con el producto, sino que también deben tenerse en cuenta factores relativos a los pacientes (edad, estado inmunitario), a la enfermedad (comorbilidades, tratamientos concomitantes) o factores relacionados con el tratamiento (vía de administración, duración de la exposición).

8. SEGURIDAD DE LOS BIOSIMILARES.

Una de las consideraciones iniciales sobre la seguridad de los medicamentos biosimilares es que su introducción en terapéutica data de 2006 y que, desde entonces, no ha parado de crecer el número de estos medicamentos autorizados y comercializados de forma segura. La mayoría de las reacciones adversas a los medicamentos biosimilares se pueden predecir a partir de la acción farmacológica de su principio activo y son comunes al medicamento de referencia. El control de la seguridad de los medicamentos biosimilares tiene que cumplir los mismos requisitos que se aplican a todos los medicamentos biológicos³².

La Unión Europea cuenta con un robusto sistema de seguimiento, notificación, evaluación y prevención de reacciones adversas en relación con cualquier fármaco, incluidos todos los medicamentos biológicos. Un sistema que permite a las autoridades sanitarias evaluar continuamente la relación riesgo/beneficio de los medicamentos y adoptar las medidas necesarias para salvaguardar la salud pública.

Incluyendo a los fabricantes de medicamentos biológicos, las empresas que soliciten una autorización de comercialización en la Unión Europea deben presentar un plan de gestión de riesgos para cada medicamento nuevo, que incluye un plan de farmacovigilancia y medidas de minimización de los riesgos para identificar, caracterizar y minimizar los riesgos importantes de un medicamento. En el caso de los medicamentos biosimilares, el plan de gestión de riesgos se

fundamenta en la experiencia y los conocimientos adquiridos con el medicamento de referencia. Para realizar el seguimiento de los riesgos conocidos y detectar reacciones adversas infrecuentes, las agencias reguladoras pueden imponer a la empresa la obligación de realizar un estudio de seguridad posterior a la autorización. Además, las empresas que comercializan biosimilares deben recoger todos los informes relativos a supuestas reacciones adversas a medicamentos y presentarlos a los reguladores. Una vez comercializados, todos los medicamentos biológicos aprobados con posterioridad al 1 de enero de 2011 están sujetos al denominado “seguimiento adicional”, identificados en el envase con un triángulo negro, y que son objeto de un seguimiento especialmente estricto durante los primeros años después de su autorización.

9. INTERCAMBIABILIDAD, CAMBIO Y SUSTITUCIÓN.

Muchos de los medicamentos biológicos más vendidos (blockbuster) se enfrentan a la competencia de medicamentos biosimilares en la Unión Europea. La biosimilitud se basa en el concepto de comparabilidad, que se ha utilizado con éxito durante varias décadas para garantizar una estrecha similitud de un producto biológico antes y después de un cambio de fabricación. Durante los últimos 10 años, la experiencia con biosimilares ha demostrado que incluso las proteínas complejas derivadas de la biotecnología pueden “copiarse” con éxito.

En relación a las definiciones, la Agencia Europea del Medicamento³ considera la intercambiabilidad (interchangeability) como la posibilidad de reemplazar un medicamento por otro que se espera que tenga el mismo efecto clínico. Por tanto la intercambiabilidad incluye cambiar el producto de referencia por un biosimilar (y viceversa) o reemplazar un biosimilar por otro.

El reemplazo de un medicamento por otro puede realizarse mediante un cambio (switch), proceso por el cual el médico prescriptor decide reemplazar un medicamento por otro con el mismo fin terapéutico; o bien, mediante una sustitución (substitution), proceso por el cual el farmacéutico que dispensa reemplaza el medicamento prescrito por otro medicamento intercambiable, sin consultar con el médico prescriptor.

El proceso regulatorio de la EMA garantiza que un biosimilar aprobado sea altamente similar a su producto de referencia en términos de calidad, seguridad y eficacia, incluida la inmunogenicidad. Cuando la Agencia Europea del Medicamento lleva a cabo la revisión científica de un biosimilar, las evaluaciones no incluyen recomendaciones sobre si el biosimilar es intercambiable con el medicamento de referencia ni, por lo tanto, sobre si el medicamento de referencia se puede cambiar o sustituir por el biosimilar.

Cabe destacar, en relación con este posicionamiento de la EMA, el trabajo de Kurki y colaboradores²⁹, empleados de sus respectivas agencias nacionales reguladoras cuando afirman que, dado el proceso regulatorio, un biosimilar es intercambiable con su producto de referencia. Puesto que muchos de los productos biológicos más vendidos se utilizan en tratamientos crónicos, una intensa discusión se ha desatado en torno a la intercambiabilidad de un biosimilar con su producto de referencia, apareciendo como una de las principales preocupaciones la inmunogenicidad. Kurki y colaboradores²⁹ analizan las bases teóricas asociadas al riesgo de intercambio entre un biosimilar y su producto de referencia y concluyen que no cabe esperar una aparición o un aumento de la inmunogenicidad, ni una variación de la eficacia y seguridad, derivadas del intercambio entre versiones comparables del mismo principio activo, que hayan sido aprobadas de acuerdo a la legislación y los estándares científicos de la Unión Europea.

La decisión sobre si permitir el uso intercambiable y la sustitución del medicamento biológico de referencia por el biosimilar se toma a nivel nacional, ya que en la Unión Europea, las prácticas de prescripción y dispensación son responsabilidad de los Estados Miembros, que cuentan con el marco jurídico necesario para su ordenación y control.

En España, sustitución por el farmacéutico viene regulada por el artículo 89 de la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos⁴ que en su apartado 5 indica que "... en el caso de los medicamentos biosimilares, se respetarán las normas vigentes según regulación específica en materia de sustitución e intercambiabilidad", esta regulación viene recogida en la Orden SCO/874/200733 en la cual se establece que los medicamentos biológicos son una excepción a la posible sustitución por el farmacéutico y su ámbito de aplicación ha originado polémica sobre si incluye los Servicios de Farmacia de los hospitales. De

hecho, la propia página web de la AEMPS indica que “esta Orden es de aplicación en la dispensación de medicamentos efectuada por el farmacéutico en oficina de farmacia. La política de uso de medicamentos en el ámbito hospitalario se fija en comisiones interdisciplinarias que promueven el Uso Racional del Medicamento atendiendo a la Ley y buena práctica, incluido el intercambio terapéutico”³⁴.

La progresiva irrupción de biosimilares en diferentes ámbitos de la terapéutica ha dado lugar a una controversia a la que no han sido ajenas sociedades profesionales y la industria farmacéutica que han publicado, y actualizado, diferentes posicionamientos sobre la incorporación de los biosimilares a la práctica asistencial. Cada una de estas organizaciones, basándose en argumentos científicos, deontológicos, administrativos e incluso de potencial responsabilidad civil y penal, defiende sus intereses legítimos y, sin lugar a duda, el interés de los pacientes, del sistema sanitario y de la Sociedad en su conjunto³⁵⁻⁴³.

Resulta muy ilustrativo, en este contexto, las matizaciones introducidas en su posicionamiento por la Organización Europea de Crohn y Colitis (ECCO), que desconfiaba inicialmente de los biosimilares y declaró que se requerían pruebas específicas para el uso de biosimilares en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Sin embargo, esta posición cambió en 2016 al apoyar tanto el cambio del infliximab de referencia al infliximab biosimilar, como la extrapolación de las indicaciones para los biosimilares. En vista de estos hallazgos, las sociedades médicas han actualizado sus declaraciones de posición sobre el uso de biosimilares para la enfermedad inflamatoria intestinal. De hecho, la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD) actualizó su posicionamiento en 2018, indicando que de acuerdo a la evidencia disponible, el uso de biosimilares es seguro y efectivo en la enfermedad inflamatoria intestinal, tanto en pacientes “naïve” como en pacientes a los que se cambia el tratamiento⁴². La posición declarada por la ECCO sobre biosimilares en 2016 refleja el cambio de actitud en los aspectos más controvertidos:

Los datos para el uso de biosimilares se pueden extrapolar desde otra indicación.

Son necesarios registros y estudios observacionales con seguimiento a largo plazo para demostrar la seguridad de los biosimilares en

la enfermedad inflamatoria intestinal.

No cabe suponer que la incidencia de eventos adversos y la pérdida de respuesta debido a la inmunogenicidad de un agente biológico sean mayores con un biosimilar de la misma molécula.

El cambio del medicamento original al biosimilar en la enfermedad inflamatoria intestinal es aceptable siempre que resulte de un acuerdo entre médicos, enfermeras, farmacéuticos y pacientes.

Con relación a la evidencia disponible sobre seguridad y eficacia en el intercambio terapéutico de biosimilares, Scherlinger y Schaefferbeke⁴⁴ han publicado el comentario "To switch or not to switch" sobre el artículo de Glinborg et al que informó sobre los resultados del cambio de etanercept original a un medicamento biosimilar en Dinamarca. En abril de 2016, Dinamarca implementó una guía nacional que exigía el cambio de todos los pacientes tratados con el medicamento original de etanercept 50 mg a un etanercept biosimilar, para pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. Sin embargo, un año más tarde, de un total de 2030 pacientes tratados con etanercept e identificados en el registro de calidad nacional (DANBIO) solo 1623 (80%) se cambiaron al biosimilar. Esto significa que el 20% de los pacientes continuaba tratado con el medicamento original. La actividad de la enfermedad se mantuvo sin cambios durante 3 meses antes y después del cambio. Las tasas de retención fueron: un 77% para los pacientes que no cambiaron el tratamiento, un 83% para los pacientes que cambiaron de tratamiento y un 90% en una cohorte histórica. Durante el seguimiento, 120 pacientes (7% de los conmutadores) volvieron a cambiar a etanercept original; la retirada fue más frecuente en pacientes que no estaban en remisión.

Scherlinger y Schaefferbeke⁴⁴ señalan que existen dos estrategias para cambiar a los pacientes de productos biológicos originales, más caros, a medicamentos biosimilares, cuyo coste es inferior entre un 20% y un 50%; estas estrategias son el cambio obligatorio o una decisión compartida médico-paciente, alternativa favorecida por las sociedades científicas y las asociaciones de pacientes. De hecho, Scherlinger y Schaefferbeke⁴⁴ señalan que los estudios en condiciones de práctica asistencial que informan la aceptación del cambio a biosimilar mediante decisiones compartidas han reportado tasas de aceptación

del 92 al 99%. Además, Scherlinger y Schaeveerbeke sugieren que forzar el cambio obligatorio en un paciente puede aumentar el riesgo del efecto “nocebo”, un efecto negativo en el paciente y en la relación médico-paciente que podría causar la necesidad de un cambio de retorno al medicamento original e incluso la necesidad de cambiar a otro medicamento biológico original⁴⁶. A la vista de los resultados de Glintborg, los autores sugieren que el cambio obligatorio probablemente no sea la estrategia más eficiente para una amplia difusión de biosimilares en el tratamiento de las enfermedades reumáticas crónicas y refuerza la evidencia de la necesidad de una decisión compartida médico-paciente.

Por otra parte, los autores de un estudio llevado a cabo en un hospital del Reino Unido encontraron que el cambio a etanercept biosimilar es seguro y efectivo⁴⁷. El estudio, desarrollado en el Departamento de Reumatología del Russell Hall Hospital (Dudley, Reino Unido), compara la eficacia clínica y el perfil de seguridad de etanercept biosimilar (tras el cambio) con el medicamento original (antes del cambio). Un total de 194 pacientes en tratamiento con el medicamento original de etanercept durante más de 12 meses fueron incluidos en el estudio. De ellos, 160 (83%) habían cambiado de tratamiento al realizar el estudio. Los primeros 50 pacientes que cambiaron de tratamiento fueron seguidos durante 6 meses. De estos 50 pacientes, 32 (64%) tenían artritis reumatoide, 15 (30%) espondilitis anquilosante y 3 (6%) artritis psoriásica (PsA). Los resultados del estudio mostraron que, en la cohorte de artritis reumatoide, 23 (72%) pacientes eran mujeres con un cambio medio en la puntuación de actividad de la enfermedad (DAS28) de +0,1. En la cohorte de espondilitis anquilosante, 14 (93%) pacientes eran hombres con cambio medio del Índice de Actividad de la Enfermedad (BASDAI) de -0.6. Los síntomas de la cohorte de artritis psoriásica de dos pacientes no se modificaron, el recuento de articulaciones inflamadas y sensibles del tercer paciente disminuyó. Seis meses después del cambio, el 84% de los pacientes continuaron tratamiento con el medicamento biosimilar de etanercept. Las razones para la interrupción del tratamiento biosimilar incluyeron: evento adverso en 4 casos, falta de eficacia en 3 casos y una nueva contraindicación (cáncer) en 1 caso. Estos resultados mostraron que no hubo cambios clínicamente significativos en el DAS28 o el BASDAI durante el período de estudio, por lo que consideran que el etanercept biosimilar es tan seguro y efectivo como el medicamento original. Además, los autores señalaron que el cambio de

etanercept de referencia al biosimilar ha dado lugar a un ahorro anual potencial de 660.000 libras.

Un estudio de datos de seguimiento a largo plazo después de cambiar a infliximab biosimilar parece mostrar tasas de retención idénticas, según investigadores franceses⁴⁸. Los datos que respaldan la seguridad y la eficacia de cambiar a biosimilares de infliximab ya están disponibles⁴⁹.

En particular, el estudio aleatorizado a doble ciego de 52 semanas para analizar los resultados del cambio de infliximab original por un biosimilar en Noruega (NOR-SWITCH), apoya firmemente la eficacia y la seguridad del cambio en pacientes con enfermedad estable. Sin embargo, según Germain V et al⁴⁸, se requieren datos de seguimiento a largo plazo para confirmar la eficacia y la seguridad del cambio. En consecuencia, los autores evaluaron la tasa de retención a largo plazo de infliximab biosimilar tras el cambio desde el infliximab original y lo compararon con la tasa de retención observada en una cohorte histórica de pacientes tratados con infliximab original en un estudio previo realizado por el mismo equipo de investigación. En su estudio previo en condiciones de vida real, los autores demostraron una tasa de retención del 72%, en un seguimiento de 33 semanas en una cohorte de pacientes con enfermedad reumática estable. En el estudio, la tasa de retención en la cohorte de pacientes cuyo tratamiento fue cambiado al biosimilar fue del 56% tras una mediana de seguimiento de 120 semanas. De los pacientes en que fue retirado el tratamiento, un 64% ocurrió en un momento temprano; del 36% de pacientes que suspendieron el tratamiento con el biosimilar de forma tardía, las razones fueron un empeoramiento clínico objetivo, problemas de seguridad no graves o la estabilización en el proceso de remisión de la enfermedad.

Las tasas de retención del tratamiento fueron del 67% para el infliximab original, en la cohorte histórica después de una mediana de seguimiento de 131 semanas. Se identificó una tendencia estadística (no significativa) hacia más retiros en la población de cambio en comparación con la cohorte histórica. Según Germain et al.⁴⁸, estos resultados sugieren que un efecto “nocebo” puede ocurrir en las primeras semanas después del cambio e inicialmente reduce la tasa de retención de biosimilares. Después de este efecto “nocebo” inicial, las tasas de retención del medicamento original y el biosimilar parecen ser idénticas, lo que

confirma la seguridad, la eficacia y la aceptabilidad del biosimilar a largo plazo. Los autores concluyen que la información inicial proporcionada al paciente antes del cambio parece ser crucial para la aceptación de biosimilares y, por lo tanto, para reducir el efecto “nocebo”.

Con la introducción de biosimilares de anticuerpos monoclonales contra el cáncer en oncología, los oncólogos se han enfrentado también al intercambio terapéutico de un producto de referencia a un biosimilar. En el trabajo de Declerck y colaboradores⁵⁰ se evalúa la información disponible sobre intercambio por biosimilares de anticuerpos monoclonales utilizados en terapia onco-hematológica. Los autores efectuaron una búsqueda sistemática en PubMed, ClinicalTrials.gov y bases de datos de comunicaciones a congresos científicos para identificar todos los estudios de intercambio de anticuerpos monoclonales utilizados en terapia antineoplásica. Se identificaron 8 estudios de intercambio con biosimilares de rituximab y trastuzumab. Dos se realizaron en indicaciones oncológicas y los otros 6 en artritis reumatoide. Los estudios fueron bien diseñados, con asignación aleatoria y a doble ciego, pero también se encontraron como limitaciones significativas el bajo poder estadístico debido al pequeño número de pacientes, la falta de un brazo de control adecuado, el seguimiento breve y las medidas de resultado elegidas. En consecuencia, los autores recomiendan interpretar con cautela los resultados de estos estudios, ya que los escasos datos disponibles introducen una incertidumbre sobre las consecuencias de intercambiar los anticuerpos monoclonales de referencia por el biosimilar en el entorno oncológico.

Desde una perspectiva terapéutica más amplia, para evaluar la posibilidad de que el cambio de los medicamentos biológicos de referencia a biosimilares pudiera conducir a resultados clínicos alterados, incluyendo inmunogenicidad aumentada, seguridad comprometida o eficacia disminuida para los pacientes, Cohen y colaboradores llevaron a cabo una revisión sistemática de la literatura de todos los estudios de cambio entre productos biológicos relacionados⁵¹. Los autores llevaron a cabo una búsqueda sistemática, utilizando Medline y Embase, y se revisó la literatura científica publicada entre 1993 y 2017, para identificar las publicaciones que contenían datos primarios de intercambio único o múltiple de medicamentos biológicos de referencia a biosimilares. Se obtuvieron datos de 90 estudios incluyendo 14.225 individuos, inclu-

yendo 7 principios activos biológicos destinados al tratamiento de 14 enfermedades. Dos publicaciones reportaron una pérdida de eficacia o mayores tasas de abandono del tratamiento, pero la gran mayoría de las publicaciones no informaron sobre diferencias en inmunogenicidad, seguridad o eficacia. La naturaleza e intensidad de los eventos adversos identificados, después de cambiar de los medicamentos de referencia a los biosimilares, fueron conocidos y similares a los descritos para el uso crónico del medicamento de referencia.

A pesar de que el uso de cada producto biológico debe ser evaluado de manera individual, los resultados de este trabajo proporcionan tranquilidad a los pacientes y a los profesionales sanitarios, por cuanto el riesgo de inmunogenicidad, pérdida de seguridad o eficacia disminuida no se modifica tras cambiar del medicamento biológico de referencia al biosimilar.

10. DISPONIBILIDAD DE BIOSIMILARES.

Tras finalizar el período de protección del mercado del medicamento de referencia (generalmente diez años), las empresas pueden comercializar los medicamentos biosimilares autorizados. Los biosimilares se introducen en el mercado a un precio más bajo que sus medicamentos de referencia y reducen el esfuerzo presupuestario de los sistemas de salud de la Unión Europea. Esta reducción de los costes de adquisición se debe, al menos en parte, a un menor esfuerzo inversor por el laboratorio fabricante, ya que no precisará un programa de investigación específico y utilizará los conocimientos científicos obtenidos con el medicamento de referencia, y que por tanto. Evidentemente, también influye en la bajada de precios la mayor competencia del mercado⁵².

Según el estudio de Bodegraven et al.⁵³, el acceso al mercado, la aceptación y el precio de los productos biológicos y biosimilares difieren entre países y, en la actualidad, los países europeos no están aprovechando todo el potencial de los biosimilares. Tanto la Comisión Europea (CE) como la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) han sugerido que una mayor competencia en el mercado de productos biológicos y biosimilares no patentados podría generar ahorros sustanciales para los sistemas de salud.

En la revista *Blood*, Jones et al.⁵⁴ y más recientemente Beall et al.⁵⁵ han discutido las estrategias utilizadas por las compañías farmacéuticas para retrasar la entrada al mercado de medicamentos genéricos en los Estados Unidos; no demasiado diferentes en otros países. Destacan los autores del trabajo cómo estas estrategias, que pueden ser mutuamente beneficiosas para las partes interesadas, son al mismo tiempo anticompetitivas y actúan en contra del interés público al mantener elevado los precios de los medicamentos.

Una primera estrategia utilizada por las compañías farmacéuticas es el “pago por demora”, por el cual a los competidores genéricos que cuestionan la patente se les ofrece una suma lucrativa (que a menudo excede las posibles ganancias) por retrasar la entrada en el mercado y retirar cualquier litigio de patente. Esto asegura un período más largo de exclusividad para el titular de la patente. También ocurre una situación inversa cuando los competidores genéricos pagan al titular de la patente una suma para ingresar al mercado. De cualquier manera, los perdedores son los pacientes, ya que los medicamentos asequibles se alejan más de su alcance.

El “salto de producto” (product hopping) es una táctica mediante la cual las compañías farmacéuticas de marca pueden tratar de obstruir a los competidores genéricos y preservar las ganancias del monopolio de un medicamento patentado haciendo reformulaciones modestas que ofrecen pocas o ninguna ventaja terapéutica. Esto suele ocurrir justo antes del vencimiento de la patente e implica que la compañía de marca sustituya el medicamento existente con una versión reformulada no terapéuticamente diferente; por ejemplo, una forma farmacéutica de liberación sostenida administrada una vez al día, en lugar de una forma farmacéutica que se administra dos veces al día. El marketing promueve el cambio al nuevo medicamento y, como resultado, la sustitución por el farmacéutico de la nueva versión del medicamento de referencia resulta imposible.

Las estrategias para retrasar la disponibilidad de genéricos asequibles son un problema global. La Comisión Europea (CE) publicó en 2009 un informe sobre el sector centrado en prácticas utilizadas para dificultar la competencia de los medicamentos genéricos y el desarrollo de nuevos productos de referencia⁵⁶. El informe mostró que entre 2000 y 2008 hubo pagos de la empresa propietaria del medicamento

de referencia a las empresas que desarrollaban los correspondientes medicamentos genéricos y una posible restricción al acceso a estos medicamentos. Las posteriores auditorías han demostrado una drástica reducción de esta práctica⁵⁷.

En el ámbito de los medicamentos obtenidos mediante biotecnología, los fabricantes de los medicamentos de referencia también incorporan a veces al mercado nuevas presentaciones, formas de dosificación o vías de administración. No podemos soslayar que estas innovaciones pueden mejorar significativamente las opciones de tratamiento del paciente; sin embargo, es necesario monitorizar aquellas circunstancias en que no se ofrece ninguna ventaja terapéutica clara y constituyen en la práctica una forma de “salto de producto”, como se explicó más arriba.

La Unión Europea fue pionera en la regulación y fomento de los biosimilares y sigue siendo la región mundial con mayor número de biosimilares autorizados. En general, se observa que en la Unión Europea se ha producido una evolución favorable en la difusión de los biosimilares, que ha sido especialmente notable en países como Alemania o Italia⁵⁸. Dentro de Europa, las cuotas de mercado no solo difieren entre países, sino también por tipo de moléculas. Por ejemplo, en los países nórdicos, los biosimilares de la epoetina suponen la mayor parte de la cuota de mercado de los biológicos, mientras que en el Reino Unido no llega al 10% y en Francia, Italia y España se mantiene en el 40-60%. También existen diferencias entre países en cuanto a la cuota de los biosimilares con respecto a su mercado total, especialmente en el caso del filgrastim, donde España se sitúa como el país con mayor penetración de biosimilares, con el 63% frente al 26% promedio de la UE.

En España, los biosimilares son fundamentalmente de uso hospitalario, y su adquisición se realiza normalmente a través de compras directas y concursos públicos. Las Comisiones de Farmacia y Terapéutica Comités deciden qué biológicos incluir en los formularios del hospital y establecen los procedimientos de intercambiabilidad del centro, en el controvertido marco normativo actual. En general, los biosimilares no son sometidos a evaluación económica, siendo el impacto presupuestario el elemento de valor más utilizado en la práctica real. Respecto a su precio, actualmente los medicamentos biosimilares están sometidos al régimen de precios de referencia de la Ley de garantías y uso racional

de los medicamentos⁴ y el Real Decreto 177/2014 de precios de referencia⁵⁹. Los biosimilares están sometidos a un descuento promedio del 30% sobre el precio del biológico de referencia, descuento que se verá incrementado notablemente por la presión de la competencia comercial con el medicamento de referencia y con otros biosimilares.

Algunas CCAA han ido introduciendo progresivamente políticas de apoyo a los biosimilares, incorporando directrices y cuotas de prescripción de biosimilares, vinculadas a acuerdos de gestión o a otras ventajas para los profesionales. En este sentido la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Consellería de Sanitat Universal i Salut Pública de la Comunidad Valenciana está impulsando varias líneas de actuación para hacer posible el acceso a los tratamientos con medicamentos biológicos a la vez que garantizar la sostenibilidad del sistema sanitario. Entre estas destaca la utilización de medicamentos biosimilares por la importante reducción de costes que puede representar su uso⁶⁰. Los porcentajes de penetración de cada biosimilar en los hospitales de gestión directa de la de la Consellería de Sanitat Universal i Salut Pública durante el año 2018 (enero-octubre) se presentan en la tabla 5. En conjunto el porcentaje de penetración de biosimilares fue en 2018 próximo al 34%. En 2019 se han incorporado a este sistema de información dos anticuerpos monoclonales de gran impacto sanitario y económico: adalimumab y trastuzumab. La reducción de los costes de adquisición en 2018 (sin incluir adalimumab y trastuzumab) superó el millón de euros. El ahorro potencial en los hospitales de gestión directa de la de la Consellería de Sanitat Universal i Salut Pública si se utilizaran exclusivamente medicamentos biosimilares (incluyendo adalimumab y trastuzumab) superaría los 7 millones de euros. En resumen, la utilización de biosimilares en los hospitales de gestión directa de la de la Consellería de Sanitat Universal i Salut Pública es heterogénea, existiendo aún un amplio margen de mejora en su utilización, fundamentalmente en los medicamentos de mayor impacto económico como son el adalimumab, trastuzumab, infliximab, etanercept y rituximab.

Tabla 5. Porcentaje del importe de las adquisiciones de medicamentos biosimilares frente al total correspondiente del principio activo en el conjunto del Sistema Nacional de Salud y en los hospitales de gestión directa de la Consellería de Sanitat Universal i Salut Pública durante el año 2018 (enero-octubre)⁶⁰.

Código ATC - Principio activo	SNS Importe Total *	SNS Importe Biosimilares	SNS % Biosimilares vs Total	CV % Biosimilares vs Total
B03XA01 – Eritropoyetina	77.560.538	55.667.989	71,77%	74,96%
G03GA05 - Folitropina alfa	2.208.119	698.706	31,64%	31,48%
H01AC01 – Somatotropina	54.051.128	14.078.664	26,05%	14,15%
L01XC02 – Rituximab	24.719.723	19.905.890	80,53%	32,70%
L03AA02 – Filgrastim	26.439.734	24.717.033	93,48%	78,53%
L04AB01 – Etanercept	107.627.242	23.301.543	21,65%	10,24%
L04AB02 – Infliximab	149.593.161	84.771.389	56,67%	55,72%
Total	442.199.645	223.141.214	50,46%	33,90%

11. ACTUACIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL.

La incorporación de los biosimilares a la terapéutica hospitalaria contribuye a la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud en España. La garantía que supone el estricto procedimiento de autorización que lleva a cabo la Agencia Europea del Medicamento asegura la eficacia y seguridad de los biosimilares. La traslación esta autorización al nivel hospitalario debe ser llevada a cabo de manera transparente y mediante el adecuado consenso profesional, a través del posicionamiento de estos medicamentos en la Comisión de Farmacia y Terapéutica.

El farmacéutico de hospital colabora activamente y en consenso con todos los profesionales en el establecimiento de protocolos que determinen las mejores condiciones para incorporar los medicamentos biosimilares a la práctica asistencial.

Del mismo modo que con los demás medicamentos, el farmacéutico de hospital participará activamente en labores de farmacovigilancia y en los programas de seguridad ligados al registro de nuevos medicamentos. Al igual que con el resto de los medicamentos biológicos, el farmacéutico de hospital asume la importancia de asegurar la trazabilidad del biosimilar.

Evaluación y selección de medicamentos.

En la actualidad, en España los fármacos biológicos son mayoritariamente prescritos por médicos especialistas y son dispensados por

los Servicios de Farmacia Hospitalaria. Así, su selección se realiza a través de la Comisión de Farmacia y Terapéutica, integrada por facultativos médicos y farmacéuticos de los distintos servicios clínicos que es quien debe decidir en base a criterios científicos sobre la conveniencia de la inclusión de los biosimilares y su posicionamiento respecto a los biológicos de referencia⁶¹.

En el ámbito de la Comunidad Valenciana, el Decreto 118/2010 del Consell⁶² establece que la Comisión de Farmacia y Terapéutica Hospitalaria promoverá la utilización de medicamentos y productos sanitarios de forma eficiente en el ámbito hospitalario en el marco de las siguientes funciones y actividades:

a) Proponer actualizaciones y monitorizar el plan estratégico departamental de uso racional de productos farmacéuticos en su ámbito.

b) Vigilar el cumplimiento de los programas de vigilancia de productos farmacéuticos en el ámbito hospitalario.

c) Proponer a la dirección, para su obligado cumplimiento, los procedimientos de prescripción, distribución y dispensación de medicamentos en el hospital.

d) Establecer los criterios de prioridades del uso de medicamentos, así como la reserva de medicamentos concretos o grupos farmacológicos para uso específico o limitado.

e) Elaborar y actualizar la guía farmacoterapéutica. La selección de los medicamentos se realizará con criterios de calidad, eficacia, seguridad y coste, valorando la utilidad terapéutica del medicamento, la existencia de otras alternativas terapéuticas, el grado de innovación y la repercusión en la atención sanitaria ambulatoria.

f) Promover la utilización y revisión de protocolos de utilización de medicamentos y productos sanitarios.

g) Conocer e informar en cuantas actividades o programas relacionados con los medicamentos y productos sanitarios se realicen en la atención hospitalaria..

Así pues, las Comisiones de Farmacia y Terapéutica de los Hospitales, cuya función primordial es favorecer el uso racional del medi-

camento, son las responsables de determinar el posicionamiento del producto biosimilar dentro del arsenal terapéutico del hospital y de establecer las medidas oportunas que garanticen la trazabilidad y seguimiento de los efectos adversos. Cada Comisiones de Farmacia y Terapéutica debe establecer la posibilidad y los criterios aplicables en caso de intercambiabilidad de cada biosimilar, mediante el consenso de los médicos prescriptores, los farmacéuticos hospitalarios, los farmacéuticos de atención primaria, los equipos directivos y los pacientes).

Trazabilidad

Se ha convertido en un requisito de suma importancia identificar los medicamentos biológicos por su nombre comercial y el número de lote que ha sido dispensado/administrado al paciente, para controlar la seguridad de todos los medicamentos biológicos, incluidos los biosimilares⁶³. De este modo se garantiza que, en consonancia con los requisitos exigidos por la UE en materia de notificación en caso de reacción adversa al medicamento, sea posible identificar correctamente el medicamento si surge algún problema relacionado con la seguridad específica del producto (o inmunogenicidad). Adicionalmente, la trazabilidad y seguridad del uso del medicamento desde que es fabricado hasta su dispensación en la Oficinas de Farmacia o en los servicios de Farmacia Hospitalaria, se verá profundamente afectada por la aplicación del Reglamento Delegado 2016/161 de la Comisión Europea⁶⁴ de obligado cumplimiento en los países de la Unión Europea, que incorpora el uso de dispositivos de seguridad en el envase de medicamentos para permitir la verificación de su autenticidad.

Cómo mínimo, es importante registrar el nombre comercial y el número de lote del medicamento, tanto en la dispensación como en la notificación de cualquier sospecha de una reacción adversa al medicamento. Es conveniente informar al paciente sobre el nombre comercial del medicamento biológico. Si a un paciente se le cambia un medicamento biológico por otro con el mismo principio activo, es importante registrar el nombre comercial y el número de lote de cada uno de los medicamentos.

Farmacovigilancia. Seguimiento a largo plazo de los efectos adversos.

El seguimiento de la seguridad de los efectos adversos a largo plazo de los medicamentos biológicos puede resultar difícil si únicamente se notifican de manera espontánea. Esta es la razón por la que podría ser necesario realizar actividades adicionales de farmacovigilancia, como por ejemplo incluir pacientes en registros del Servicio de Farmacia.

Los farmacéuticos de hospital desempeñan un papel esencial a la hora de informar sobre el perfil de seguridad de un medicamento durante su uso clínico. Los medicamentos biológicos se autorizan sobre la base de un perfil de seguridad aceptable y se deberían utilizar de acuerdo con las recomendaciones recogidas en la ficha técnica. Si se sospecha de una reacción adversa a un medicamento biológico, conviene que los profesionales sanitarios la notifiquen, e incluyan el nombre comercial y el número del lote del medicamento. Es importante que los profesionales de la salud notifiquen toda sospecha de reacción adversa a un medicamento biosimilar aun cuando la reacción ya figure en el resumen de las características del producto del medicamento de referencia.

Información a los pacientes sobre los medicamentos biosimilares.

La información accesible y confiable sobre los medicamentos es fundamental para que los pacientes entiendan y tomen decisiones sobre su tratamiento. Es particularmente importante para los medicamentos biosimilares que la información ofrecida a los pacientes sea comprensible, accesible y fiable, especialmente cuando pueden existir dudas sobre la seguridad y la eficacia en comparación con los medicamentos de referencia.

Un reciente análisis efectuado sobre 35 medicamentos biosimilares autorizados por la Agencia Europea del Medicamento⁶⁵ considera que ninguno de los prospectos analizados fue fácil de entender, siendo los apartados sobre indicaciones terapéuticas y efectos secundarios los más complejos. Los investigadores evaluaron la legibilidad de los

prospectos de los 35 medicamentos biosimilares con la fórmula de Flesch-Kincaid⁶⁶, que mide objetivamente la dificultad de entender un texto en función del número total de palabras, oraciones y sílabas que contiene. Se recomienda que los materiales relacionados con la salud sean de lectura muy fácil, de modo que un estudiante medio de 11-12 años sea capaz de entender el texto sin esfuerzo. En este sentido, los textos excesivamente largos suelen ser más difíciles de entender: es el caso de los prospectos analizados, que contenían una media de 3154 ± 803 palabras.

La importancia de esta evaluación radica en que la falta de legibilidad de los prospectos pudiera causar alarma en los pacientes que intenten comprenderlos, lo que podría reducir la adherencia al tratamiento. Para hacer que los prospectos sean más fáciles de entender, los investigadores recomiendan que los fabricantes analicen y obtengan opiniones de los pacientes sobre su legibilidad antes de proceder a su publicación.

La experiencia de los farmacéuticos hospitalarios en la información y formación de los medicamentos tanto a los profesionales sanitarios como a los pacientes debe tenerse en consideración cuando se aplique la intercambiabilidad entre medicamentos biosimilares y el producto de referencia. No solo se debe informar al paciente de dicho cambio, sino especialmente entrenarlo en la administración del nuevo fármaco, si es necesario.

La información dirigida a los pacientes⁶⁷ puede incluir aspectos generales sobre los medicamentos biosimilares y las garantías de su procedimiento de autorización por la EMA, pero especialmente sobre los aspectos más controvertidos como los relacionados con el intercambio terapéutico de un medicamento de referencia a un biosimilar. Además, es importante que el paciente que va a ser tratado con un medicamento biológico:

- Esté plenamente informado de lo que puede esperar al comenzar el tratamiento con un medicamento biológico o al cambiar de un medicamento biológico a otro, que podría ser un medicamento biosimilar;
- Obtenga de su médico o farmacéutico toda la información que

necesita sobre el medicamento. Al igual que con todos los medicamentos biológicos, debe mantenerse un registro de que medicamento se le ha administrado.

- Participe en la decisión sobre su plan de tratamiento.

Como cualquier medicamento, los medicamentos biológicos, incluidos los biosimilares, deben utilizarse adecuadamente. Los pacientes pueden tener distintas preguntas acerca del dispositivo de administración, la posología, las contraindicaciones, las interacciones y las precauciones relacionadas con su empleo.

Al igual que con los demás medicamentos, debe instruirse al paciente de que si sospecha que está sufriendo efectos secundarios, y también si cree que el medicamento no está surtiendo efecto, es importante que lo notifique al médico prescriptor.

Monitorización farmacocinética.

La vía principal de eliminación de los anticuerpos monoclonales es la captación celular por pinocitosis inespecífica o por endocitosis mediada por receptores seguida de una degradación proteolítica. Existe una amplia variabilidad interindividual en la exposición a los anticuerpos monoclonales, habiéndose comunicado que la exposición a concentraciones elevadas se correlaciona con mejores resultados clínicos. Por otra parte, la administración de anticuerpos monoclonales puede inducir la producción de anticuerpos anti-fármaco (ADAs: anti-drug antibodies) que impactan en su farmacocinética y farmacodinamia. En el proceso de monitorización farmacocinética⁶⁸, debe medirse tanto la concentración total y libre del anticuerpo monoclonal como la titulación de anticuerpos anti-fármaco. Se deben desarrollar algoritmos de tratamiento para la toma de decisiones clínicas guiadas por monitorización farmacocinética, que se ha mostrado prospectivamente superior a la atención clínica tradicional para cada anticuerpo monoclonal en cada indicación.

12. BIBLIOGRAFÍA.

1. *Giménez-Arnau JM y Bueren-Roncero J. Quinto curso de biotecnología aplicada. Ed. Sanidad y Ediciones. Madrid 2005. ISBN 84-86241-91-X*
2. *Organización Mundial de la Salud. Productos bioterapéuticos similares. Consultado el 20 de abril de 2019 en: https://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/similar_biotherapeutic_products/en/*
3. *Agencia Europea de Medicamentos y Comisión Europea. Los biosimilares en la UE. Guía informativa para profesionales sanitarios. Consultada el 20 de abril de 2019 en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_es.pdf*
4. *Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Consultado el 20 de abril de 2019 en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2015/BOE-A-2015-8343-consolidado.pdf>.*
5. *Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. Consultado el 20 de abril de 2019 en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2007/BOE-A-2007-19249-consolidado.pdf>.*
6. *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Cómo se regulan los medicamentos y Productos Sanitarios en España. Consultado en 20 de abril de 2019 en: https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/regulacion_med-PS/home.htm.*
7. *European Medicines Agency. Consultado el 20 de abril de 2019 en: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/history-ema>.*
8. *Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. Consultado el 23 de abril de 2019 en <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2015-14082>.*
9. *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Ensayos Clínicos. Actualización en ética, normativa, metodología y nuevas tecnologías. Consultado el 23 de abril de 2019 en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/ensayos/Ensayos_clinicos.pdf.*
10. *Farmaindustria. Cuanto cuesta desarrollar un medicamento. Consultado el 22 de abril de 2019 en: <http://www.farmaindustria.es/web/infografia/cuanto-cuesta-desarrollar-un-medicamento/>.*

11. *European Medicines Agency. Questions and answers on biosimilar medicines. EMA/837805/2011. Consultado el 23 de abril de 2019 en: <https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/WC500020062.pdf>.*
12. *World Health Organization. Questions and Answers: similar biotherapeutic products. Consultado el 22 de abril de 2019 en: https://www.who.int/biologicals/expert_committee/QA_for_SBP_ECBS_2018.pdf?ua=1.*
13. *Tresguerres J, Martínez V y Navas V. Biotecnología aplicada a la Medicina. Ed Diaz de Santos. Madrid 2003.*
14. *Watson JD. La doble hélice. Ed. Plaza y Janés. Barcelona 1978.*
15. *European Medicines Agency. Los biosimilares en la UE, guía informativa para profesionales sanitarios. Consultado el 20 de abril de 2019 en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_es.pdf.*
16. *European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. EMEA/CHMP/437/04 (Rev 1). Consultado el 23 de abril de 2019 en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf.*
17. *International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process. Consultado el 20 de abril de 2019 en: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q5E/Step4/Q5E_Guideline.pdf.*
18. *Food and Drug Administration. Quality considerations in demonstrating biosimilarity of a Therapeutic Protein Product to a reference product. 2015. Consultado el 23 de abril de 2019 en: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm291134.pdf>.*
19. *World Health Organisation. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products. Consultado el 23 de abril de 2019 en: https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological_therapeutics/TRS_977_Annex_2.pdf.*
20. *World Health Organization. Good manufacturing practices for biological products. Consultado el 23 de abril de 2019 en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16114e/s16114e.pdf>.*
21. *Oliva A, Fariña JB and Llabres M. Analysis of Biopharmaceutical Products. New Trends in Current Pharmaceutical Analysis 2007;3:230-248.*
22. *World Health Organization. International biological reference preparations. Consultado el 23 de abril de 2019 en: https://www.who.int/biologicals/reference_preparations/en/.*
23. *Lynch P. Addressing uncertainty in biosimilarity. Consultado el 20 de abril de 2019 en: <http://www.gabionline.net/Reports/Addressing-uncertainty-in-biosimilarity>.*

24. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, et al. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood* 2012;120(26):5111-7.
25. European Medicines Agency. Similar biological medicinal products (overarching guideline). CHMP/437/04. Rev 1. Consultado el 20 de abril de 2019 en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf.
26. European Medicines Agency. Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMW/42832/2005 Rev 1. Consultado el 20 de abril de 2019 en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf.
27. European Medicines Agency. Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. EMEA/CHMP/BMW/14327/2006. Consultado el 20 de abril de 2019 en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf.
28. European Medicines Agency. Immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in-vivo clinical use. EMA/CHMP/BMW/86289/2010. Consultado el 20 de abril de 2019 en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128688.pdf.
29. Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, et al. Interchangeability of biosimilars: a European perspective. *BioDrugs* 2017;31:83-91.
30. Pollock C, Johnson DW, Hörl WH, et al. Pure red cell aplasia induced by erythropoiesis-stimulating agents. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(1):193-9.
31. Weise M, Wolff-Holz K et al. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood* 2014; 124(22): 3191-6.
32. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices, Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products. EMA/168402/2014. Consultado el 19 de abril de 2019 en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/08/WC500211728.
33. Ministerio de Sanidad y Consumo. Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico. Consultado el 23 de abril de 2019 en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2007/BOE-A-2007-17420-consolidado.pdf>.
34. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Medicamentos no sustituibles. Consultado el 23 de abril de 2019 en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medNoSustituibles/home.htm>.

35. *Farmaindustria. Posición de Farmaindustria sobre la sustitución de medicamentos biológicos. Diario Farma 2017. Consultado el 20 de abril de 2019 en: <https://www.diariofarma.com/2017/02/08/posicion-farmaindustria-la-sustitucion-medicamentos-biologicos>.*
36. *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre los medicamentos biosimilares. Consultado el 19 de abril de 2019 en: https://www.sefb.es/sefbpdfs/PosicionamientoBiosimilaresSEFH_documentoCompleto_Definitivo.pdf.*
37. *Sule A, Jorgensen F, Horak P et al. Biosimilar medicines. Position paper. Eur J Hosp Pharm 2019;26:117-118.*
38. *Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Documento de posicionamiento sobre fármacos biosimilares de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Consultado el 19 de abril de 2019 en: https://www.sebh.es/images/stories/PosicionamientoSEHH_biosimilares.pdf*
39. *Sociedad Española de Oncología Médica. Posicionamiento SEOM sobre los anticuerpos biosimilares. Consultado el 19 de abril de 2019 en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Posicionamiento_sobre_biosimilares_mayo_2018.pdf*
40. *Schiestl M, Krendyukov A. The ESMO position paper on biosimilars in oncology: enhancing the provision of accurate education and information. ESMO Open 2017;2:e000245. doi:10.1136/esmoopen-2017-000245*
41. *Danese S, Fiorino G, Raine T, et al. ECCO position statement on the use of biosimilars for inflammatory bowel disease - An update. J Crohns Colitis 2017;11(1):26-34. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijw198*
42. *Argüelles-Arias F, Hinojosa del Val J y Vera Mendoza I. Update of the SEPD position statement on the use of biosimilars for inflammatory bowel disease. Rev Esp Enferm Dig 2018. doi: 10.17235/reed.2018.5456/2018*
43. *Abad-Hernández MA, Andreu JL, Caracuel-Ruiz MA, Belmonte Serrano MA, Díaz-González F y Moreno Muelas JV. Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Reumatología sobre fármacos biosimilares. Reumatol Clin 2015;11(5):269-278*
44. *Scherlinger M, Schaeffer T. 'To switch or not to switch': the missing piece in the puzzle of biosimilar literature? Ann Rheum Dis 2019. Consultado el 14 de abril de 2019 en <http://ard.bmj.com>.*
45. *Glintborg B, Loft AG, Omerovic E, et al To switch or not to switch: results of a nationwide guideline of mandatory switching from originator to biosimilar etanercept. One-year treatment outcomes in 2061 patients with inflammatory arthritis from the DANBIO registry Annals of the Rheumatic Diseases 2019;78:192-200.*
46. *Kravvariti E, Kitas GD, Mitsikostas DD, et al. Nocebos in rheumatology: emerging concepts and their implications for clinical practice. Nat Rev Rheumatol 2018;14:727-40.*

47. Ma J, Petford S, Jones L, Douglas K, John H. Abstract AB0447: Audit of the clinical efficacy and safety of etanercept biosimilar to its reference product in patients with inflammatory arthritis: experience from a district general hospital in the United Kingdom. *Annals Rheum Dis.* 2018;77[Suppl 2].
48. Germain V, Scherlinger M, Barnetche T, et al. Long-term follow-up after switching from originator infliximab to its biosimilar CT-P13: the weight of placebo effect. *Ann Rheum Dis.* 2018 Oct 23. Descargado el 14 de abril de 2019 de <http://ard.bmj.com>.
49. Generics and Biosimilars Initiative. Clinical and real-world data for switching to biosimilars. Disponible en www.gabionline.net/Biosimilars/Research/Clinical-and-real-world-data-for-switching-to-biosimilars.
50. Declerck P, Bakalos G, Zintzaras E, et al. Monoclonal antibody biosimilars in Oncology: critical appraisal of available data on switching. *Clinical Therapeutics* 2018;40(5):799-809.
51. Coben HP, Blauvelt A, Rifkin RM et al. Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes. *Drugs* (2018) 78:463–478 <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0881-y>.
52. IMS Health, The impact of biosimilar competition. Consultado el 20 de abril de 2019 en: http://ec.europa.eu/growth/content/impact-biosimilar-competition-price-volume-and-market-share-updated-version-2016-0_en.
53. Bodegraven A, Celano A, Lombart A et al. How to realize the potential of off-patent biologicals and biosimilars in Europe? Guidance to policymakers. *Generics and Biosimilars Initiative Journal* 2018;7(2):70-4.
54. Jones GH, Carrier MA, Silver RT and Kantarjian H. Strategies that delay or prevent the timely availability of affordable generic drugs in the United States. *Blood.* 2016;127(11):1398-402.
55. Beall RF, Kesselheim AS, Sarpatwari A. New drug formulations and their respective generic entry dates. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019;25(2):218-24.
56. European Commission. *Pharmaceutical Sector Inquiry Final Report 4*, 268-85. Brussels, Belgium: European Commission 2009. http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/staff_working_paper_part1.pdf. Consultado el 15 de abril de 2019.
57. European Commission. *5th Report on the Monitoring of Patent Settlements (Period: January-December 2013)*. Brussels, Belgium: European Commission; 2014.
58. Zozaya N, Pérez-Camarero S, Martínez-Galdeano L, Alcalá B, Hidalgo A 2017. La regulación y financiación de los medicamentos biosimilares en la OCDE. Fundación Weber Consultado el 20 de abril de 2019 en: <http://weber.org.es/publicacion/la-regulacion-financiacion-los-medicamentos-biosimilares-la-ocde/>.

59. *Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Real Decreto 177/2014, de 21 de marzo, por el que se regula el sistema de precios de referencia y de agrupaciones homogéneas de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud, y determinados sistemas de información en materia de financiación y precios de los medicamentos y productos sanitarios. Consultado el 20 de abril de 2019 en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2014-3189>.*
60. *Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Informe sobre la utilización de medicamentos biosimilares en los hospitales de gestión directa de la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública durante el año 2018.*
61. *Dorantes Calderón B. Controversias sobre medicamentos biosimilares y su intercambio terapéutico. Farm Hosp 2009;33(4):181-182.*
62. *Generalitat Valenciana. DECRETO 118/2010, de 27 de agosto, del Consell, por el que se ordenan y priorizan actividades de las estructuras de soporte para un uso racional de los productos farmacéuticos en la Agencia Valenciana de Salud. Consultado el 20 de abril de 2019 en: http://www.dogu.gva.es/auto/dogu/doc/pub/rlgu/2010/D_2010_118_ca_DL_2013_2.pdf.*
63. *European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices, Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products. EMA/168402/2014. Consultado el 19 de abril de 2019 en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/08/WC500211728.*
64. *Comisión Europea. Reglamento delegado UE 2016/161 de la Comisión Europea, de 2 de octubre de 2015. Consultado el 23 de abril de 2019 en: <https://www.boe.es/doue/2016/032/L00001-00000.pdf>.*
65. *Piñero-López M, Figueiredo-Escribá C, Modamio P, Lastra C, Mariño E. Evaluación de la legibilidad de paquetes de biosimilares. BMJ abierto. 2019; 9: e024837.*
66. *Blanco-Pérez A y Gutiérrez-Couto. Legibilidad de las páginas web sobre salud dirigidas a pacientes y lectores de la población general. Rev Esp Salud Pública 2002; 76: 321-331.*
67. *European Medicines Agency. Información sobre medicamentos biosimilares para pacientes 2016. Consultado el 20 de abril de 2019 en: <https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/docs/guia-medicamentos-biosimilares.pdf>.*
68. *Imamura CK. Therapeutic drug monitoring of monoclonal antibodies: Applicability based on their pharmacokinetic properties. Drug Metabolism and Pharmacokinetics 2019;34:14-18.*



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

FAKE NEWS EN NUTRICIÓN
Y BROMATOLOGÍA

José Miguel Soriano del Castillo

Leído el 20 de mayo de 2019

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL ACADÉMICO DE NÚMERO

ILMO. SR. D. AGUSTÍN LLOPIS GONZÁLEZ

Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana

Excmas. e Ilmas. Autoridades

Excmos e Ilmos. Señores Académicos

Queridos compañeros y amigos

Señoras y Señores

Hoy 20 de mayo de 2019, nos hemos reunido, hoy aquí, para recibir a un nuevo Académico. Este tipo de actos tienen a nuestro juicio mucha mayor importancia que cualquier otro, dado que supone la incorporación a nuestra Institución de una personalidad relevante del mundo de la Ciencia Farmacéutica. En este caso el beneficiario es el amigo y compañero José Miguel Soriano del Castillo, cuya trayectoria Académica en el campo de la Nutrición y Bromatología nos hace tener muchas expectativas en cuanto a su aportación futura a nuestra Institución.

José Miguel Soriano es Licenciado (1996) y Doctor en Farmacia (2001), con premio extraordinario, en 2003, por la Universitat de València, y Graduado en Nutrición Humana y Dietética (2018) por la Universidad Cardenal Herrera-CEU. Actualmente es Delegado de la Rectora para Cooperación y Profesor Titular del Área de Nutrición y Bromatología del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Facultad de Farmacia de la Universitat de València, donde ha impartido clases de nutrición, dietoterapia y nutrición en situaciones de emergencia, entre otras. Ha realizado estancias docentes-investigadoras en la *Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments* (Francia), *Istituto Superiore di Sanità* (Italia), *Food and Agriculture Organization* (FAO) (Italia), *National Research Center* (Egipto), *Akershus University College* (Noruega), Universidad Nacional de La Plata (Argentina), Instituto Nacional Materno-Perinatal (Perú) y la Universidad de El Salvador. Es el editor de siete libros y ha publicado 50 capítulos de libros y más de un centenar de artículos en revistas nacionales e internacionales.

Ha recibido varios premios; incluyendo el Premio de Investigación del Instituto de Estudios del Huevo (2004), el Premio de la Asociación Benéfico-Docente “Profesor Vicente Callao” de la Academia Iberoamericana de Farmacia (2004), el XI Premio Valencia se Solidariza-Modalidad beca de investigación social de l’Ajuntament de València (2008), el Premio a la Excelencia Docente de la Conselleria de Educación-Consell Social de la Universitat de València (2009), el Premio Cascajares para investigadores jóvenes del Grupo de Microbiología de Alimentos de la Sociedad Española de Microbiología (2010) y consiguió, por la coordinación y edición de “El gran libro de la horchata y la chufa de Valencia” el premio internacional al mejor libro del Mundo en el *Gourmand World Cookbook Awards* (2016).

Es Miembro Académico de Número y Miembro de Honor de la Academia Española de Nutrición y Dietética y Director de las siguientes unidades; Observatorio de Nutrición y Seguridad Alimentaria para el Mundo en Desarrollo-Universitat de València, con sede en El Cairo y en Madagascar, de la Clínica Universitaria de Nutrición, Actividad Física y Fisioterapia (CUNAFF) de la Fundació Lluís Alcanyís-Universitat de València, del Gastrolab-Fernando Sapiña del Instituto de Ciencia de los Materiales de la Universitat de València y del Food&Health Lab, promovido por el Campus de Excelencia Internacional VLC/CAMPUS, mediante

el programa de creación de Ecosistemas Innovadores financiado por el Ministerio de Educación, Cultura y Deporte. Además de ser el co-director de la Unidad Mixta de Investigación en Endocrinología, Nutrición y Dietética Clínica de la Instituto de Investigación Sanitaria La Fe-Universitat de València.

En 2010, participó, con el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima, en la creación del primer Banco de Leche Materna en ese país que ha permitido la recogida de 7.792 litros de leche materna, con 6.319 recién nacidos beneficiados y 62 técnicos capacitados. Obteniendo, por esta actividad, el Premio de la Sociedad de Industrias Peruanas a la Gestión de Proyectos de Mejora en la categoría Sector Público, y permitiendo la creación de dos nuevos Bancos de Leche Materna; como son el del Hospital Nacional Docente Madre-Niño San Bartolomé en Lima (inaugurado el 28 de febrero de 2014) y el del Hospital Docente Materno Infantil “El Carmen” de Huancayo (inaugurado el 27 de diciembre de 2016). Actualmente coordina, junto con el Dr. Julio Portella, la creación de la Red Peruana de Bancos de Leche Materna, mediante un acuerdo con la Agencia Española de Cooperación Internacional para el Desarrollo (AECID) y el Ministerio de Sanidad de Perú, centrandó su actividad en el Instituto Nacional Materno Perinatal y el Hospital Nacional Cayetano Heredia en Lima, junto con el Hospital Regional en Cusco.

Por todo lo indicado, y sobre todo por su humanidad y gran corazón, se vislumbra que es una gran persona, y es para mí una satisfacción presentarle a la Academia, sabiendo que su lema máximo es que “no hay sueños imposibles ni metas inalcanzables”.

He dicho.

**DISCURSO DE RECEPCIÓN COMO
ACADÉMICO CORRESPONDIENTE**

FAKE NEWS EN NUTRICIÓN
Y BROMATOLOGÍA

José Miguel Soriano del Castillo

Excmo. Sr. Presidente de la Academia,
Excmas. e Ilmas. Autoridades,
Excmos. e Ilmos. Señores Académicos,
Queridos compañeros, amigos y familiares,
Señoras y Señores,

Quiero agradecer la posibilidad que, por parte de todos los integrantes de esta Institución, se me ofreció para formar parte de ella, y en especial a los Académicos de Número que han avalado mi candidatura de ingreso como son los Drs. D. Fernando Rius, D. Rafael Santandreu y D. Agustín Llopis. Me gustaría agradecer, de todo corazón, a mi amigo D. Agustín Llopis su disposición a dictar el anterior discurso de recepción. Y para aquellos que ya me conocen y comprenden el valor que doy a la familia, me gustaría agradecer a mis abuelos y padres, que hoy, desgraciadamente, ya no están conmigo, por la educación que recibí de ellos, por su apoyo constante cuando emprendí los estudios de Farmacia y por asumir los grandes sacrificios que tuvieron que soportar. Y a mi familia que me rodea actualmente; mi esposa, mis hijos, mis suegros, mis cuñados, mis sobrinas y a toda esta gran familia de la que formo parte.

Y tras estos *excursus* de felicidad, paso a exponer mi obligada *Lectio* como herramienta académica y necesaria en la incorporación como Académico correspondiente a esta Institución, enfocándome sobre las *fake news* en nutrición y bromatología.

Este año celebramos el cincuenta aniversario de la, ya mítica, Conferencia de la Casa Blanca sobre Nutrición, Alimentación y Salud¹, donde se concluyó que “probablemente, en el terreno de la salud de una población, no hay ningún área tan afectada por el engaño y la falsa información como es en el campo de la nutrición, donde el público cae en la farsa de burdas imitaciones que estafan enormes cantidades de dinero, además de repercutir en perjuicio de su salud”.

Las llamadas noticias falsas, conocidas popularmente como *fake news*, han sido definidas de mil maneras, pero la definición de Lazer y col. (2018)² es probablemente de las más acertadas en los últimos años. Estos autores la definen como “información inventada que imita el contenido de los medios de comunicación en forma, pero no en el proceso o la intención de la organización. Los medios que difunden noticias falsas, a su vez, carecen de las normas y procesos editoriales de los medios de comunicación para garantizar la precisión y la credibilidad de la información”.

Las *fake news* han existido a lo largo de la historia, sin embargo, en estas dos últimas décadas han alcanzado el más alto grado de difusión y especialización gracias a internet, a las redes sociales³, e incluso con la celebración de una gala de premios denominada *Fake News Awards*, que comenzó por primera vez en noviembre de 2017, y promovido por el presidente de los Estados Unidos, Donald Trump.

¹ National Nutrition Summit 2000. 1969 Conference on Food, Nutrition, and Health [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health, USA. Disponible en [Consultado 19 abril 2019] Disponible en:

http://www.nns.nih.gov/1969/full_report/PDFcontents.htm

² Lazer DMJ, Baum MA, Benkler Y, Berinsky AJ et al. 2018. The science of fake news. *Science* 359(6380): 1094–1096.

³ Kucharski A. 2016. Post-truth: Study epidemiology of fake news. *Nature*: 540(7634): 525.

Para viralizar una noticia falsa, y de acuerdo a Amorós García (2018)⁴, deben de cumplirse los siguientes elementos:

- **Impacto.** Una noticia falsa debe ser impactante para que la audiencia haga clic en ella y la comparta.
- **Ambigüedad.** Toda *fake news* tiene una serie de datos que dan a la información una apariencia real, sin embargo, los datos pueden resultar sospechosamente ambiguos y poco precisos.
- **Interés.** Para que una noticia falsa se cree y se difunda alguien debe haber creado y difundido dicha información, por motivos, mayoritariamente ideológicos o económicos.
- **Difusión.** Que la noticia sea vista por el mayor número de personas posibles.
- **Rapidez.** Este es un elemento importante para su difusión, y por lo tanto para que exista más probabilidad que llegue a más público antes de ser descubierta su falsedad.

En los últimos años, el intento de realizar una clasificación exhaustiva de las *fake news* se ha intentado desde todas las áreas del saber, sin embargo, la revisión realizada, recientemente por Muigai (2019)⁵, junto con la referencia de Rowe y Alexander (2018)⁶, permitiría aplicarla de manera completa al enfoque nutricional y bromatológico.

4 Amorós García, M. 2018. *Fake News. La verdad sobre las noticias falsas*. Sant Llorenç d'Hortons (Barcelona): Plataforma Editorial.

5 Muigai JWW. 2019. *Understanding Fake News*. *International Journal of Scientific and Research Publications* 9 (1): 29-38.

6 Rowe S, Alexander N. 2018. *Fake Science/Nutrition News: Part 2—Trust*. *Nutrition Today* 53(4): 166-168.

De acuerdo a esta clasificación hay siete tipos de noticias falsas:

- ***Sátira o parodia.***
- ***Conexión falsa.***
- ***Contexto falso.***
- ***Contenido engañoso.***
- ***Contenido manipulado.***
- ***Contenido fabricado.***
- ***Contenido del impostor.***

Sátira o parodia

Se utiliza sin ninguna intención de causar daño, pero tiene potencial para engañar, si la fuente de información de donde ha salido no es conocida por el público en general.

En nuestro país, una de las herramientas que más está triunfando actualmente es un diario satírico denominado “El Mundo Today” que, desde 2009, adoptó un estilo de prensa en línea, pero con la salvedad de que su contenido es totalmente ficticio y humorístico, ayudándose de un formato contextualizado de prensa tradicional con el objetivo de crear parodia y sátira. Un ejemplo es la noticia titulada “Cenar solo un yogur, principal causa de mortalidad entre los españoles”⁷, realizado por la Universidad de Badajoz, y en donde se verifica, además, que comer tres piezas de fruta al día puede ser el desencadenante de dos de cada cinco muertes en España. En relación al consumo de yogur se achaca la muerte por...tristeza, y sobre todo en personas que se encuentran en régimen o que llevan una dieta sana son las más propensas a esta situación. Este argumento “científico” lo confirma mediante la hipótesis de que esa cena provoca que el cerebro recibe el mensaje de que no se quiere vivir y se va apagando lentamente. Para rematar la noticia se indica que en dicho estudio se recomienda cenar pizzas,

⁷ El Mundo Today (2019). *Cenar solo un yogur, principal causa de mortalidad entre los españoles.* [Consultado 19 abril 2019] Disponible en: <https://www.elmundotoday.com/2019/04/cenar-solo-un-yogur-principal-causa-de-mortalidad-entre-los-espanoles/>

aperitivos y tres cervezas cada noche, y para aquellas personas que quieran quitarse de este consumo de yogur se recomienda consumir los yogures que venden en recipientes más grandes, y de ahí pasar a los helados, chorizo, patatillas y bizcocho.

El éxito de este diario en temas nutricionales y bromatológicos se refleja con varios títulos (y sobre todo con los subtítulos clarificadores) como son:

- *Engorda cuarenta kilos tras probar todas las dietas a la vez (aún tiene la esperanza de adelgazar de golpe cuando le hagan efecto).*
- *Descubren que la dieta de la alcachofa solo funciona si eres una alcachofa (una alcachofa alimentada solo a base de alcachofas acaba perdiendo el 50% de su peso).*
- *Una chica lleva diez años alimentándose exclusivamente de lo que prueba del plato de su novio (con su dieta consistente en no pedir comida ha engordado ya diez kilos).*
- *Dos de cada tres dietistas han sido mordidos por sus clientes en alguna ocasión (los expertos recomiendan no comer más de dos o tres dietistas al mes).*
- *Nutricionistas vascos recomiendan reducir las comidas diarias de dieciséis a doce (40.000 calorías por hora son suficientes para un vasco saludable).*
- *Un libro de dietas se ve obligado a recordar cada cinco páginas que el papel no es comestible (la mayoría de los compradores adquiere el libro porque le atraen las fotos de comida).*
- *Abren el primer restaurante para gente que quiere comer en lugar de hacer fotos a la comida (en él se sirve la comida que ya ha sido fotografiada en los restaurantes normales).*
- *Crean una aceituna que se desintegra al quedarse sola en el plato (a partir de ahora la aceituna de la vergüenza será la penúltima).*

- *Los españoles asumen que ya es demasiado tarde para preguntar qué es la quinoa (debieron preguntar hace dos años y ahora les da vergüenza).*
- *Improvisa un **power point** de 35 páginas para convencer a sus amigos de pedir una ensalada “para poner en medio” (nadie sabe de dónde ha sacado el proyector).*
- *La frase “sólo quiero probarlo” engorda entre seis y diez kilos, según los expertos (preguntar “¿te vas a acabar esto?” favorece la obesidad mórbida y la pérdida de amistades).*
- *Una española, campeona mundial de salto de régimen (“lamento haber ganado, pero es lo que hay”, ha declarado).*

De estos temas, dos de ellos, doy fe, fueron motivo de consulta, por varios pacientes, pensando que eran verdad, en la Clínica Universitaria de Nutrición, Actividad Física y Fisioterapia de la Universitat de València que dirijo.

Otra cosa distinta es que la información recogida esté dentro de una crítica satírico-humorística, como es el caso de la chirigota gaditana, y cuyo objetivo sería hacer reír al público. Ejemplo de ellas y entorno a la alimentación son recogidas por López Prat y col. (1994)⁸ y Maestre (2012)⁹, como es el caso del cuplé de “Los viejos del 55” entonado en el Carnaval de Cádiz:

*“Se ven a los lecheros desconcertados
con esa leche en polvo que han inventado.*

*Dicen que es un producto superior
pero me gusta más la del perol.*

*El viejo del platillo
la miga en el lebrillo
y otras veces las comes en poleás¹⁰.*

*Pero a mí me parece
que es una poca leche
la que tiene que tomar.”*

⁸ López Prat J, Mariscal Carlos E, Vázquez Aragón J. 1994. La gastronomía a través de las coplas del carnaval gaditano. Actas del VII Congreso del Carnaval, Ayuntamiento de Cádiz.

⁹ Maestre García, M. 2012. La gastronomía en las coplas de carnaval. [Consultado 19 abril 2019] Disponible en: <http://grupogastronomicogaditano.com/Articulos/carnagastro.htm>

¹⁰ También conocida como gachas dulces.

Conexión falsa

Se refleja cuando los títulos, imágenes o subtítulos no se encuentran apoyados por el contenido.

En el verano de 2008, los titulares de la prensa¹¹ se hacían eco de, literalmente, que “la sandía es como la viagra” y donde la imagen que lo acompañaba estaba enfocada sólo a la pulpa de esta fruta. La noticia se basaba en el estudio real de la Universidad A&M de Texas¹² en EEUU, y en donde se indicaba que los fitonutrientes de esta fruta, tales como el licopeno, betacaroteno y, sobre todo la citrulina, son los que podían tener este efecto. Es sobre este último compuesto bioactivo, donde está el kit de la cuestión, puesto que se convierte en arginina, un aminoácido cuya función es mejorar la producción de óxido nítrico que a su vez relaja los vasos sanguíneos, y éste es el mismo efecto que tiene la pastilla azul para tratar la disfunción eréctil. El único problema es que la citrulina se encuentra en mayores concentraciones en la corteza de la sandía, no en su pulpa.

Por cierto, ese año, el número de ventas de sandías se duplicó en nuestro país.

Contexto falso

Tiene lugar cuando el contenido genuino se comparte con información contextual falsa.

La historia de las dietas ha ido asociada a otros productos con posible capacidad de adelgazamiento. Un ejemplo de una *fake news* de este tipo es, cuando en el año 2000, aparece una crema quema-grasa, proclamando que aplicada sobre la piel de la cintura es capaz de reducir 4 cm en 40 minutos. La réplica, en este caso, llegó de la mano

11 *La Opinión de Murcia*. 2008. Sandía en vez de Viagra. [Consultado 19 abril 2019] Disponible en: <https://www.laopiniondemurcia.es/cultura-sociedad/2008/07/03/sandia-vez-viagra/115592.html>

12 *Texas A&M University*. 2008. Watermelon May Have Viagra-effect” ScienceDaily. [Consultado 19 abril 2019] Disponible en: www.sciencedaily.com/releases/2008/06/080630165707.htm

del Dr. José Enrique Campillo¹³; Catedrático de Fisiología de la Universidad de Extremadura, y donde indicaba que “es un efecto que debería estudiarse en todas las Universidades del mundo, ya que va en contra de las leyes de la Física”, para ello desarrolló un modelo matemático demostrando que, de ser cierto lo que prometía aquella crema, al ser aplicada en un individuo, se habrían liberado 4.000 kcal en 40 minutos. La consecuencia de este hecho habría provocado que nuestro cuerpo aumentará su temperatura corporal en varios cientos de grados. Circunstancia que puede ser viable si vives en el planeta Mercurio, pero aquí en la Tierra es imposible.

Entre 1978 a 1991, una serie de televisión llamada Dallas se convirtió en éxito, permitiendo catapultar a mucho de sus protagonistas, entre ellas a la actriz Victoria Principal que era cuñada del famoso personaje de J.R., que aparecería con su sombrero tejano y su ambivalente sonrisa. En 1987, lanza el libro titulado “Dieta Principal”¹⁴, donde promete una pérdida de peso, de hasta, 5 kg por semana, a base de ensaladas y limitando las frutas y los lácteos. Hoy en día, es clasificada como una dieta desequilibrada. Curiosamente, el Dr. Francisco Grande Covián, fundador y primer presidente de la Sociedad Española de Nutrición, indicó sobre esta dieta que “su autora, una conocida actriz de cine cuyos conocimientos en nutrición desconocemos, aconseja no realizar la dieta durante la menstruación”¹⁵.

El último ejemplo de estas *fake news* requiere utilizar la mente y abstraernos de este Discurso.

Imaginen esta situación, que es más real de lo que podamos imaginar. Una paciente entra en el gabinete dietoterapéutico. “Estoy interesada en perder peso”, expresa enérgicamente. “¿Por qué cree eso?”, le responde el profesional. “Porque he visto, en una revista del corazón, la fórmula de peso ideal, y después de usarla me indica que tengo que perder unos kilos de más”.

13 Campillo JE. 2001. Remedios mágicos y milagrosos para el tratamiento de la obesidad. *Nutrición y Obesidad* 4: 14-19.

14 Principal V. 1987. *Principal Diet*. MacMillan Publishers Ltd. Londres. Reino Unido.

15 Varela G, Núñez C, Moreiras O, Gran Covián F. 1999. *Dietas Mágicas*. Documento Técnico de Salud Pública N°42. Comunidad de Madrid. Ed. Conserjería de Sanidad y Servicios Sociales, 1999.

El uso del peso ideal es, probablemente, uno de los más grandes errores que ha dado la historia de la Dietética. En 1863 un grupo de empresarios de Nueva York recaudan 100.000\$ para fundar una empresa de seguros de vida, denominada *National Union Life and Limb Insurance Company*, la cual es, hoy en día, la mayor compañía aseguradora de los EEUU. En 1943, siendo conocida ya, como la *Metropolitan Life Insurance Company*, elabora unas tablas, desafortunadamente, denominadas “tablas de peso ideal”, para ajustar las cuotas de sus asegurados. Después de unos años de uso, en los cuales provocó que la población las malinterpretara provocando circunstancias de estrés por no alcanzar ese valor de peso ideal, es, en 1959, cuando la misma compañía las renombra como “tablas de peso deseable” y en ellas, se observan, las variaciones de peso correspondiente en función de tres tipos de complejión (pequeña, mediana y grande); calculado, este último valor, de acuerdo a la relación entre la altura (cm) y la circunferencia de la muñeca (cm), y con ello la compañía aseguradora estimaba con la fórmula de peso deseable aquel valor que proporciona al individuo la mayor expectativa de vida. Las críticas de este concepto culminan en dos artículos en la década de los 80. Por un lado, el Dr. Knapp, de la Universidad Estatal de Ohio, en Columbus (EEUU), en 1983, realiza una crítica metodológica a ambos conceptos¹⁶, puesto que no se ven indicios claros del porqué de esa clasificación y propone su abandono de la escena científica y divulgativa para evitar futuros problemas. Ese mismo año la compañía aseguradora lanza de nuevo las tablas, pero esta vez sin sus adjetivos. El otro artículo publicado en 1986, proviene del Dr. Keys, impulsor del estudio de los siete países, donde cuestiona¹⁷ la validez científica de dichas tablas e indica que hay otros estudios, ajenos a la industria aseguradora, en los que el uso del peso como herramienta predictiva de morbi-mortalidad no funciona. Este es el caso del estudio del grupo de Yater, formado en la prestigiosa Fundación Mayo, donde demostraron que 866 soldados que murieron por enfermedad coronaria no diferían en relación en el peso con sus compañeros que fallecieron en accidentes militares. Sin olvidar el estudio del Dr. Keys, donde observa que un 30% de los 1356 trabajadores, de la compañía DuPont, que tuvieron infartos de miocardios, tenían valores de un 20%

¹⁶ Knapp TR. 1983. A methodological critique of the ‘ideal weight’ concept. *Journal of the American Medical Association* 250(4):506-510.

¹⁷ Keys A. 1986. Is there an ideal body weight?. *British Medical Journal (Clinical research ed.)* 293(6553):1023-1024.

o más por encima del “peso deseable estandarizado” frente a un 29,7% de ellos, que sufrieron de la misma patología, y cuya edad y ocupación era la misma.

Contenido engañoso

Nos referimos al caso de un uso engañoso de información para incriminar a alguien o algo.

El caso más típico de elemento incriminado en nuestra salud ha sido el huevo, que durante muchas décadas estuvo en el ojo del huracán, ya que, se asociaba la presencia del colesterol en él, con el aumento o el agravamiento de la hipercolesterolemia. Situación que cambió en 1997 tras el estudio de Howell y col.¹⁸, y estudios posteriores donde se indicaba que, aunque sí lo tenía en su composición, lo cierto es que había otros compuestos dentro de este alimento que bloquean, en gran medida, su absorción por el organismo. Situación que, aunque ha sido clarificada a la luz de la ciencia, es foco, desgraciadamente hoy en día, de muchas *fake news* sobre el consumo y el riesgo para la salud.

Contenido manipulado

Ocurre cuando la información o imágenes genuinas se manipulan para engañar.

En 2011, una asociación antiabortista estadounidense, llamada *Children of God for Life*, desencadena la noticia falsa de que determinadas empresas utilizan fetos de bebés para dar mejor sabor a su producto, la cual se propaga en España a través de la página web de bioguia.es. Dejando joyas científico-literarias como que “están convirtiendo a los consumidores de estos productos en caníbales pues la piel absorbe todos los componentes que contengan estos productos”.¹⁹

¹⁸ Howell WH, McNamara DJ, Tosca MA, Smith BT, Gaines JA. 1997. Plasma lipid and lipoprotein responses to dietary fat and cholesterol: a meta-analysis. *American Journal of Clinical Nutrition* 65:1747–1764.

¹⁹ Maldito bulo. 2017. No, ninguna empresa de alimentación sazona sus productos con fetos. [Consultado 19 abril 2019] Disponible en: <https://maldita.es/bulo/no-ninguna-empresa-de-alimentacion-sazona-sus-productos-con-fetos/>

En marzo de 2017²⁰, una foto de carne envasada vendida en supermercados italianos, da la voz de alarma, al insinuar que son gatos listos para la parrilla. En este caso, la noticia se trató de un experimento social sobre la percepción del consumo de animales domésticos en diferentes culturas, y de hecho la foto de la carne envasada no era felina. Se desmintió al poco tiempo por una web italiana, similar a la web española de maldito bulo, denominada Buffala.

Contenido fabricado

Se produce cuando el contenido de noticias es 100% falso, y se plantea diseñado para engañar y hacer daño.

A comienzos de 2007 comienza a circular por los correos electrónicos una historia “curiosa” que indica que en los envases de leche aparece un número reflejo del número de veces que esa leche ha sido reciclada tras vencer su fecha de consumo preferente. La circular decía así:

“¿Sabes que la leche en cartón que no se vende dentro del plazo de caducidad regresa a la fábrica para ser re-pasteurizada y vuelve al supermercado de nuevo? Increíble ¿verdad?. Pues la Ley permite a las centrales lecheras repetir este ciclo hasta 5 veces, lo que termina dejando la leche casi sin sabor y con una significativa reducción de su calidad y valor nutricional. Cuando la leche llega al supermercado para la venta al consumidor final, el cartón debe exhibir un pequeño número que está marcado en su parte inferior. Ese número varía del 1 al 5. Lo más que se debe tolerar es comprar leche hasta el número 3, es decir, leche que ha sido repasteurizada 2 veces, recomendándose no comprar cartones de leche cuyo número sea 4 ó 5 ya que ello significa que la calidad de la leche estará degradada. Si compras una caja cerrada, basta verificar el número de la caja ya que todos los cartones en su interior tendrán la misma numeración. Por ejemplo, si un cartón tiene el número 1, significa que es la primera vez que sale de la fábrica y llega

²⁰ Mastinu L. 2017. BUFALA Il gatto intero nel reparto macelleria Conad. [Consultado 19 abril 2019] Disponible en: <https://www.bufale.net/bufala-gatto-intero-nel-reparto-macelleria-conad/>

al supermercado para su venta, pero si tiene el número 4, significa que caducó 3 veces y que fue re-pasteurizada 3 veces volviendo al supermercado para tratar de ser vendida y así sucesivamente...”

De esta información sólo hay una cosa cierta, y es que la existencia de ese número es clara, pero no para indicar las veces de repasteurización de esa leche. Además aquí la lógica precede a la noticia. Seamos sensatos; ¿qué coste tendría para la industria láctea retirar los envases caducados, repasteurizarlos y ponerlos de nuevo en la lineal? Aún más, ¿creen que el sabor y el color de la leche repasteurizada se va a mantener como la primera vez? Tras la noticia, el fabricante de Tetra Pak® y la Federación Nacional de Industrias Lácteas tuvieron que entrar al quite de la cuestión y zanjar el tema, con un comunicado magistral:

“Los envases de Tetra Pak® se producen en grandes bobinas. Las bobinas se dividen después en 5 rollos de envases (en el caso de envases de 1 litro). Cada rollo de la bobina recibe una numeración que permite identificar en qué pista de la bobina fue producido un determinado envase. Tetra Pak® tiene así un control de su producción para garantizar la máxima calidad de los envases. Los números se imprimen durante la fabricación de los envases en las fábricas de Tetra Pak®, mediante diversos sistemas de identificación. Estos números no siempre son visibles, a veces quedan ocultos bajo una solapa. De esa forma, Tetra Pak® tiene un control de la producción y así garantiza la máxima calidad de los envases. Un número del 1 al 5 en la base del envase, indicaría a cuál de los cinco rollos de envases de litro pertenece el envase en cuestión. NO hay ninguna relación entre los números en la base del envase y el producto contenido.”

Contenido del impostor

Cuando las fuentes genuinas son “suplantadas” con fuentes falsas e inventadas.

En 2014, el programa, matutino de noticias y conversación emitido en la cadena NBC, llamado *The Today Show*²¹, demostraba que las fotos antes y después de una dieta debían de ser cuestionados, puesto que mayoritariamente se extraían de técnicas informáticas de retoque de imagen, de cuidadas técnicas de iluminación, o incluso de fotos extraídas de blogs personales, dejando a los sujetos de las imágenes, que nunca han probado los productos para la pérdida de peso que promueven sus imágenes, sorprendidos por su uso sin su consentimiento.

Sin embargo, uno de los mejores ejemplos de esta subcategoría es la suplantación de las palabras del premio Nobel Otto Warburg y la dieta alcalina. La historia de esta noticia comenzó a mediados de la década de los 90 y sigue hoy en día, donde se indicaba que, para ganar la lucha frente a la enfermedad del cáncer, se podría conseguir a través de la alimentación convirtiendo nuestro cuerpo en un “entorno alcalino”²², es decir alterando los niveles de pH (medida de acidez o alcalinidad) de nuestro cuerpo, en concreto de la sangre. Esta teoría no tiene evidencias que la respalden ni está basada en ninguna lógica científica. Según este bulo, una de las maneras más eficaces de terminar con el cáncer es hacer nuestro cuerpo más alcalino mediante el consumo de alimentos alcalinos como frutas frescas, verduras y granos enteros y reduciendo la ingesta de los ácidos, como la carne roja, los productos lácteos, el azúcar y los granos refinados. La noticia hacía hincapie en que los últimos “contribuyen a mayores tasas de diagnóstico de cáncer mortal por la acidosis, un estado en el que los líquidos y/o tejidos corporales se vuelven demasiado ácidos”. La solución que proponen pasa por el consumo del zumo de limón y el bicarbonato de

²¹ Rossen J, Powell R. 2014. *Dieters beware: Those before-and-after weight-loss photos aren't always legit*. [Consultado 19 abril 2019] Disponible en: <https://www.today.com/news/dieters-beware-those-after-weight-loss-photos-arent-always-legit/2D12185027>

²² Maldito bulo. 2019. *No, ni la dieta alcalina ni un “entorno alcalino” sirven para curar el cáncer*. [Consultado 19 abril 2019] Disponible en: <https://maldita.es/malditaciencia/no-ni-la-dieta-alcalina-ni-un-entorno-alcalino-sirven-para-curar-el-cancer/>

sodio para alcalinizar el cuerpo. Es en ese momento, y para darle mayor integridad a la noticia, introducen al supuesto autor de esta teoría, Otto Warburg, el cual no ganó el Nobel de Medicina por “el descubrimiento de la causa del cáncer” como indican, sino por su descubrimiento de la naturaleza y modo de acción de las enzimas respiratorias, además fue el autor de la Hipótesis de Wardburg (una suposición sobre el origen del cáncer), pero nunca propuso la alimentación como un mecanismo para acabar con este. La Asociación Española Contra el Cáncer (AECC)²³ alerta sobre estas y otras “dietas anticáncer” y explican que ni curan el cáncer ni influyen en su pronóstico ni evolución. Según esta Asociación, es cierto que “seguir una dieta saludable ayudará a prevenir enfermedades”, pero ni la alcalina ni ninguna otra dieta “puede sustituir los tratamientos convencionales del cáncer (cirugía, quimioterapia y radioterapia)”. Lo curioso de esta historia, y que poca gente conoce, es que, en el 2002, el Dr. Young rescata la idea de esta dieta y es seguida fielmente por muchos tras su publicación bajo el título “el milagro del pH”²⁴, y en donde argumenta que el cuerpo humano es alcalino, y que la enfermedad es la acidosis que origina cáncer, obesidad, osteoporosis, gripe, problemas de la piel y otras enfermedades, y es por esta razón por la que promueve la dieta alcalina, asociada a un estilo de vida con bajos niveles de estrés.

A fecha de hoy, lo único cierto es que hay determinados alimentos que pueden modificar el pH, pero el de la orina mayoritariamente. Por ejemplo el consumo de purinas (un compuesto nitrogenado que se encuentra en las vísceras) puede ser transformado en el organismo por ácido úrico cristalizando en las articulaciones y produciendo gota, además de formar piedras en el riñón. La modificación del pH sanguíneo (que se encuentra entre 7,40 y 7,45), aunque se produce en nuestro organismo, es autorregulado. A todo esto, hay que sumar que no existe evidencia científica que el uso de la dieta alcalina pueda ser utilizada para reducir la obesidad, ni siquiera por parte del Dr. Young, tal y como indica el Consejo Nacional contra el Fraude en Materia de Salud de los

²³ Asociación Española Contra el Cáncer (AECC). 2004. *Campos Electromagnéticos y cáncer: preguntas y respuestas* [Consultado 19 abril 2019] Disponible en: <http://www.gencat.cat/mediamb/sosten/telf/pdf/aecc.pdf>

²⁴ Young R. 2002. *The pH Miracle*. Warner Books. New York. USA.

EEUU²⁵. A esto hay que sumar que el Dr. Young ha sido acusado de practicar medicina sin licencia tanto a nivel de nutrición como de oncología. Junto con la lluvia de críticas que recibió tras el fallecimiento de una mujer llamada Kim Tinkham, diagnosticada con cáncer de mama. La cual adoptó los protocolos terapéuticos del Dr. Young, recomendándolo a seguir por otros pacientes con este tipo de cáncer. La mujer falleció cuatro más tarde de esta enfermedad.

Desgraciadamente las *fake news* pueden ser creídas y ser causa de muerte.

De acuerdo a todos estos tipos de *fake news*, es importante, que como científicos hagamos el esfuerzo de desmentirlas, mediante una formación actualizada en los conocimientos del campo de la nutrición y la bromatología, y tal y como apunta Avello y col. (2013)²⁶ mediante la necesidad de “buscar, seleccionar, organizar, aplicar, utilizar y evaluar la información para un uso responsable en una sociedad democrática y dando nuevas herramientas a los profesionales que formamos en nuestras aulas”.

Y por último, sería deseable huir de la terminología inglesa, puesto que nuestro idioma es muy rico y variado, es por eso que aunque oficialmente se traduce como noticias falsas, lo cierto es que estoy totalmente de acuerdo con Gómez (2018)²⁷ que aporta un matiz sagaz al traducirlo como “falsas noticias” (y no al revés), argumentando que con esta acepción ya no se hablaría de noticias con contenido engañoso, sino de relatos que intentan hacerse pasar por noticias que no son. Asimismo, propone que “lo que tenemos que identificar son relatos interesados que pretenden influir en nuestra percepción de la realidad con absoluta falta de respeto por la veracidad de sus contenidos.”

²⁵ National Council Against Health Fraud. ‘Dr.’ Robert O. Young lacks legitimate credentials. [Consultado 19 abril 2019] Disponible en: <http://www.ncahf.org/digest05/05-14.html>

²⁶ Avello R, López R, Cañedo M, Álvarez H, et al. 2013. Evolución de la alfabetización digital: nuevos conceptos y nuevas alfabetizaciones. *Medisur* 11(4): 450–457.

²⁷ Gómez, A. 2018. Falsas noticias, no noticias falsas. *TELOS* 109:18-20. [Consultado 19 abril 2019] Disponible en: <https://telos.fundaciontelefonica.com/wp-content/uploads/2018/10/telos-109-asuntos-de-comunicacion-angel-gomez-de-agreda.pdf>

Tal vez con este mensaje estemos más atentos a esta información y que, sobre todo, y llevándolo al terreno de la bromatología.... No nos den gato por liebre.

Muchas gracias por su atención.



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

EL MICROBIOMA HUMANO:
CARACTERÍSTICAS Y SU INFLUENCIA EN
EL MANTENIMIENTO DE LA SALUD

Hortensia Rico Vidal

Leído el 3 de junio de 2019

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL ACADÉMICO DE NÚMERO

EXCMO. SR. D. RAFAEL SENTANDREU RAMÓN

Excelentísimo Sr. Presidente de nuestra Academia

Excelentísimo Señores Académicos

Dignatarios

Señoras y señores

Amigas y amigos

Hoy es para nuestra Academia de Farmacia un día especial porque el Profesora Hortensia Rico Vidal va a tomar posesión como Académica Correspondiente. Para mí también lo es porque he sido propuesto, y lo agradezco con sinceridad, al Excelentísimo Sr. Presidente de nuestra Academia para consumir su presentación, privilegio y honor que derivan del hecho de haber sido uno de los Profesores que tuvo durante sus estudios de licenciatura en la Facultad de Farmacia y posteriormente director junto con la Dra. María Victoria Elorza González de su tesis de doctorado en la Universitat de Valencia.

Cumplo con el privilegio de realizar su presentación, que enfoca-re, más allá de mi admiración hacia una antigua alumna, en el trabajo lúcido, ingenioso e imaginativo que ha desarrollado posteriormente como científica y profesora. Me gustaría hacer esta presentación basándome en la triple concurrencia que veía Aristóteles en su *Ética a Nicómaco*: valentía, justicia y prudencia.

TRAYECTORIA PERSONAL

La Dra. Hortensia Rico nació en 1958 en Alicante siendo hija de Juan Rico y Hortensia Vidal y está casada con Carlos Sebastián, farmacéutico especialista en análisis clínicos. Tienen tres hijos Carlos, el mayor, farmacéutico, Juan Pedro, que es arquitecto y Jaime, el pequeño, también farmacéutico. Juan, su padre, tuvo oficina de Farmacia en la ciudad de Elda, siendo además inspector farmacéutico municipal.

Las enseñanzas paternas que recibió le dieron una nueva visión de lo que quería para su vida, para su futuro, que no era otra cosa que estudiar farmacia y así adquirir nuevos conocimientos, que le podían acercar a ese futuro. Sin duda, estas experiencias familiares marcaron su vocación por enseñar con rigor y con la meticulosidad necesaria para obtener buenos resultados científicos y para transmitir lo valioso que resulta tener imaginación.

Una vez obtenida su licenciatura en la Facultat de Farmacia de la Universitat de Valencia se incorporó al Departamento de Microbiología iniciando su formación como microbióloga. Los estudios realizados le permitieron obtener la Tesina de Licenciatura "Estudio morfogenético en *Candida albicans*", siendo sus directores la Dra M^a Victoria Elorza González, Investigadora Científica del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y el que les habla, obteniendo la calificación de Sobresaliente. Continuó con sus estudios y trabajos experimentales conducentes al título de doctor con el trabajo "Macromoléculas de la pared celular de *Candida albicans*. Estudios citológicos y bioquímicos" con sus mismos directores y con la calificación máxima de Sobresaliente "cum laude". Finalmente ha obtenido el título de Farmacéutica Especialista en Microbiología y Parasitología por parte del Ministerio de Educación y Ciencia.

LA DRA. RICO Y LA INVESTIGACIÓN

La Dra. Rico se ha especializado en las siguientes técnicas fundamentales: microscopía de fluorescencia, inmunomicroscopia óptica y electrónica, microscopia laser confocal, ultramicrotomía, microscopia electrónica de transmisión, microscopía electrónica de barrido y criofractura

Ha trabajado en 1. Investigación básica. Hongos filamentosos: estudios bioquímicos y citológicos, 2. Microbiología de los alimentos: Detección de microorganismos patógenos en alimentos. Detección de microorganismos alterantes de alimentos y 3. Microbiología Clínica: Detección de resistencias a antibióticos.

Ha participado en una veintena de proyectos de investigación financiados por diversos organismos oficiales entre los que se encuentran la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica, el Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social, por el Instituto Valenciano de Estudios e Investigación, por la Dirección General de Investigación Científica y Técnica del Ministerio de Educación y Ciencia, por el Instituto de Salud Carlos III, por la Generalitat Valenciana y por la Unión Europea.

TRABAJOS CIENTÍFICOS PUBLICADOS

Actualmente tiene numerosos trabajos científicos publicados en revistas de impacto

Comentaré a continuación solo algunos de los resultados más significativos publicados por la Dra. Rico haciendo especial énfasis en los obtenidos por distintos tipos de microscopios.

Uno: Demostró que en *Saccharomyces cerevisiae* y en presencia de calcofluor white tanto las cicatrices de nacimiento como el tabique de separación de la célula madre e hija exhiben fluorescencia, confirmando que en ambos casos que se trata de quitina. Además, la adición de calcofluor white a células en crecimiento no inhibe la formación de proteínas y otros polímeros de la pared, pero resulta en una deposición anormal de quitina y en protoplastos en regeneración de *Candida albicans* el

calcofluor altera la formación de la red cristalina de quitina demostrando que ésta se produce por autoensamblaje. (Elorza MV, Rico H, Sentandreu R. *Calcofluor white alters the assembly of chitin fibrils in Saccharomyces cerevisiae and Candida albicans cells. J Gen Microbiol* 1983, 129:1577-1582).

Dos: Mediante microscopía electrónica de fractura por congelación encontró que protoplastos de *Candida albicans* presentan en su cara externa (cara E) de su membrana plasmática una disminución significativa en el número de partículas intramembranosas (IMP) en comparación con las células originales. Después de 40 minutos de regeneración se pueden observar microfibrillas sintetizadas de novo y después de 8 h, la regeneración la pared celular ha sido completa ya que no se detectan diferencias con las células originales. (Miragall F, Rico H, Sentandreu R. 1986. *Changes in the plasma membrane of regenerating protoplasts of Candida albicans as revealed by freeze-fracture electron microscopy. J Gen Microbiol.* 132:2845-2853).

Tres: Determinó el comportamiento de la síntesis de polisacáridos en las paredes de los protoplastos en regeneración de *Candida albicans* en presencia de papulacandina B, tunicamicina y nikkomycin. Con el primer fármaco, la quitina se incorporó normalmente mientras que la incorporación de glucanos y manoproteínas se redujo significativamente. La tunicamicina disminuyó la incorporación de todos los polímeros de la pared cuando se agregó al comienzo del proceso de regeneración. Nikkomycin inhibió la síntesis de quitina, y las paredes formadas por los protoplastos se enriquecieron en glucano soluble en álcali. Los experimentos de pulso-caza sugirieron que en la pared celular existe una relación precursor-producto entre los glucanos solubles y los insolubles en álcali. Los resultados obtenidos con los antibióticos se confirmaron y ampliaron mediante estudios citológicos con aglutinina de germen de trigo marcada con oro coloidal y concanavalina A-ferritina como marcadores específicos de quitina y manoproteínas, respectivamente. Los resultados demuestran que la regeneración de las paredes celulares por protoplastos se produce en dos etapas: en la primera, se forma un esqueleto microfibrilar de quitina, y en un paso posterior se agregan complejos de glucano-manoproteína a la estructura en crecimiento. El esqueleto de quitina permite la disposición espacial ordenada de los otros polímeros que dan lugar a la pared celular regenerada. (Elorza MV, Murgui A, Rico H, Miragall F, Sentandreu R. 1987. *Formation*

of a new cell wall by protoplasts of Candida albicans: effect of papulacandin B, tunicamycin and Nikkomycin. J Gen Microbiol. 133:2315-2325).

Cuatro: Para evaluar la dinámica de la síntesis de la pared celular la regeneración de protoplastos de *Candida albicans*, se investigó la deposición de quitina y manoproteínas mediante la utilización de aglutinina de germen de trigo conjugada con peroxidasa u oro coloidal y concanavalina A acoplada a ferritina, respectivamente. Los protoplastos recién preparados carecen de receptores de la aglutinina de germen de trigo, pero después de 1-2 h de regeneración, ya se detectan. De estas observaciones, se concluyó que los protoplastos de *C. albicans* son capaces de regenerar en medio líquido una pared celular que consiste en una red de fibrillas de quitina y manoproteínas. Las fibrillas son el componente fundamental de la capa interna en las primeras etapas de la regeneración, mientras que las manoproteínas son predominantes en las capas externas de la pared. (Miragall F, Rico H, Sentandreu R. 1988. *Regeneration of the cell wall in protoplasts of Candida albicans. A cytochemical study using wheat germ agglutinin and concanavalin A. Arch Microbiol.149:286-290).*

OTRAS ACTIVIDADES CIENTÍFICAS

Ha participado con ponencias y/o comunicaciones en numerosos congresos tanto nacionales como internacionales como así mismo ha sido miembro de sus comités científicos.

Ha participado en un Convenio de colaboración con el Ayuntamiento de Valencia para realizar Investigación en el área de Microbiología. Marzo, 2012.

LA DRA. HORTENSIA RICO COMO PROFESORA

Ha dirigido tanto Tesis Doctorales como trabajos de Master, Tesinas de Licenciatura, Trabajos de investigación (DEA) y Trabajos Fin de Grado habiendo publicado varios capítulos en libros de su especialidad.

Ha sido Profesora Ayudante Clases Prácticas, Profesora Colaboradora, Profesora Ayudante de la LRU y Profesora Titular de Universidad . Fue coordinadora del Grado de Nutrición Humana y Dietética,

y actualmente es vicedecana de estudios de la Facultat de Farmacia.

Su actividad docente comprende diversas asignaturas de las enseñanzas de Grado en Farmacia, en Ciencia y Tecnología de los Alimentos, de Nutrición Humana y Dietética y de Ciencias Gastronómicas. Además ha impartido docencia en los programas Ciencia ARA y en el programa para mayores del Servei d'Extensió Universitària de Valencia, La Nau Gran y además participa en Proyectos de Innovación Educativa.

También ha sido Profesora Instructora (SWIPI) en el proyecto Small World Initiative (SWI) que tiene el objetivo de acercar la cultura científica y la investigación biomédica a niveles educativos preuniversitarios y fomentar la vocación investigadora.

Creo que hoy nuestra joven Academia se enriquece con esta nueva Académica y estimo que esta tarde es ocasión de celebrar con solemnidad el que esta tribuna académica se dignifique con una aportación tan destacada. Dra. Rico sea usted bienvenida a esta su Academia de Farmacia de la Comunidad de Valenciana

Rafael Sentandreu

DISCURSO DE RECEPCIÓN COMO
ACADÉMICO CORRESPONDIENTE

EL MICROBIOMA HUMANO:
CARACTERÍSTICAS Y SU INFLUENCIA
EN EL MANTENIMIENTO DE LA SALUD

Hortensia Rico Vidal

Excmo. Sr Presidente de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana,

Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades presentes,

Excmos. e Ilms. Sres. Académicos,

Compañeros, Familia y Amigos

Sras. y Sres.

En primer lugar, quería agradecer a los Profesores Moreno Frigols, Sentandreu Ramón y Hernández Haba el aval para el ingreso en la Academia y al Prof. Sentandreu el honor de que haya querido dictar el discurso de mi presentación ante ustedes.

Cualquier reconocimiento por pequeño que sea siempre es motivo de alegría, así que imaginen cómo me siento hoy cuando se trata de algo tan importante como es el ingreso en esta ilustre corporación. Además, estoy profundamente emocionada porque he tenido la suerte de poder compartirlo con mi madre y mi familia.

Los Profesores Moreno y Sentandreu encarnan para mí la figura que tantas veces escuche nombrar a mi abuelo y a mi padre cuando hablaban de sus estudios en Granada: el Maestro. Entonces yo era

pequeña y pensaba que deberían referirse a unos señores muy mayores de barbas blancas y listísimos porque siempre los nombraban con veneración. Cuando terminé mi etapa de estudiante lo comprendí todo. El Prof. Moreno fue uno de mis maestros académicos mientras que el Prof. Sentandreu junto con su esposa la Dra M^a Victoria Elorza lo fue además desde el ámbito científico. Por otra parte, el Prof. Javier Hernández simboliza junto con otros ilustres miembros de la Academia la generación de jóvenes profesores que iniciaron su andadura como docentes cuando nosotros lo hacíamos como estudiantes en una Facultad de Farmacia que daba sus primeros pasos. Gracias a todos por sus enseñanzas y consejos.

A los compañeros del Departamento, de la Facultad y a los amigos de toda la vida también les debo mucho, ya que siempre me he sentido querida y apoyada. Nos hemos reído mucho, y hemos compartido buenas y malas rachas, pero la amistad siempre ha estado por encima de cualquier circunstancia. También me gustaría nombrar a los Profesores M^a Teresa Barber y Juan Carlos Moltó porque me dieron la oportunidad de iniciarme en el mundo de la gestión académica. Confiaron en mí y eso en los tiempos que corren ya es mucho.

Y por último la familia. Soy biznieta, nieta por partida doble, hija, prima hermana, tía, mujer y madre de farmacéuticos. Una auténtica estirpe que nada tiene que envidiar a las bacterianas. Viví la época de las farmacias cuando en la rebotica se hacían muchas fórmulas magistrales, algunas por prescripción facultativa y otras por la propia creatividad del boticario, como por ejemplo el maravilloso Toni Pelo Rico. Además, en la Farmacia de mi abuelo Ramón era como si todos los días tocara guardia, hasta el extremo que el sereno aguardaba a la llamada de los vecinos dormitando en el interior de la misma. Mientras tanto, la otra parte de mi tiempo discurría entre el laboratorio de mi padre y de mi abuelo ya que ambos eran también analistas clínicos. En realidad, entre otras cosas, lo que verdaderamente me hizo decidir que sería farmacéutica fue por una parte la visión de las tinciones en el microscopio y por otra la de todas aquellas ranas de laboratorio metidas en sus recipientes. Por más que a mí me parecían iguales no debían serlo, ya que algunas daban grandes alegrías y otras sin embargo terribles disgustos cuando llegaban las distinguidas señoras clientas. Años más tarde comprendí el significado de Positivo y Negativo.

Esta pasión por los análisis la comparto también con mi marido Carlos. Un magnífico profesional que aún conserva una extraordinaria capacidad de estudio y de interés que lo lleva continuamente a estar al día en los últimos avances dentro de esta disciplina. Sin él, poco podría haber hecho a lo largo de mi trayectoria, ya que siempre tuve su apoyo y su cariño especialmente en los momentos difíciles. Ambos estamos también muy orgullosos de haber sido capaces de transmitir nuestro amor por la profesión a nuestros hijos. Carlos y Jaime ya son farmacéuticos y han complementado sus estudios con el Grado de Nutrición Humana y Dietética. La quinta generación ya está en marcha y se acompaña con nuestro otro hijo Juan Pedro que debe ser el arquitecto que tenga más nociones de farmacia, análisis y dietética de todo el universo. Gracias por estar ahí y perdón por todas las horas que dejé de dedicaros.

Y por último un recuerdo especial a mi madre que no ha podido venir pero que siempre ha estado a mi lado y a mi padre Juan y a mis abuelos Joaquín y Ramón, porque fueron capaces de hacerme sentir lo especial e importante que es la profesión de farmacéutico

EL MICROBIOMA HUMANO: CARACTERÍSTICAS Y SU INFLUENCIA EN EL MANTENIMIENTO DE LA SALUD

Antes de introducirnos en el estudio de la microbiota humana deberíamos preguntarnos cuando se produjo la interacción del ser humano con los microorganismos. La respuesta es sencilla: desde el primer momento de la aparición del hombre en la Tierra, ya que el primer ser vivo que surgió hace 3.800.00 millones de años fue una bacteria ancestral a partir de la cual se desarrollaron el resto de los organismos.

La segunda consideración sería pensar cuando el hombre fue consciente de su existencia. Desde mi punto de vista, los primeros pobladores humanos se enfrentaban a diario con numerosos fenómenos que no comprendían, y seguro que uno de ellos sería mirar el cielo y sobre todo las estrellas. Aunque posiblemente no imaginaran ni su origen ni el porqué de su presencia, a fuerza de tanto observarlas consiguieron al final darle una utilidad dentro de su vida (sentido de orientación, uso en agricultura, etc.).

Pero ... ¿y los microorganismos?, Si nos basamos en el dogma que ha acompañado durante mucho tiempo al ser humano, de que “aquello que no se ve no existe”, era más fácil atribuir los efectos beneficiosos o perjudiciales de los microorganismos a la actividad de una serie de deidades que de manera caprichosa bendecían o castigaban a sus fieles seguidores.

Tuvimos que esperar hasta el año 1673 para que la habilidad en el pulido de las lentes, del comerciante de tejidos Anton van Leeuwenhoek, permitiera por primera vez visualizar una bacteria (Fig. 1). El concepto “animáculo” se difundió entonces a través de las observaciones de Leeuwenhoek, pero eso no implicó que se les pudiera relacionar con las actividades de los microorganismos que tanto afectaban a la vida del ser humano



1. Ilustraciones de Anton van Leeuwenhoek. Imagen: Royal Society of London

Los estudios de Louis Pasteur en el año 1864, junto con los de Robert Koch en 1876, si supusieron un avance definitivo en el estudio de los microorganismos, al ser desterrada por el primero la Teoría de la Generación Espontánea y por formular Koch sus famosos postulados que sentaban la base para la Teoría germinal de la enfermedad.

Posteriormente y gracias al avance de determinadas técnicas de visualización y cultivo, se entró en la llamada Edad de Oro de la Microbiología, con un incesante interés por parte de los “cazadores de microbios”, en asociar cada enfermedad con su microorganismo causal.

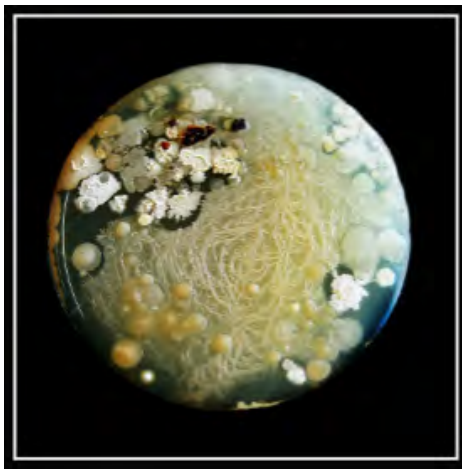
A partir de ese momento supimos que la mayoría de las enfermedades infecciosas estaban producidas por bacterias, pero eso no consolaba a los afectados ya que la mortalidad, especialmente la infantil, era altísima.

Afortunadamente en 1928, Fleming descubre la penicilina, y en 1942 comienza su dispensación en las Farmacias, lo que nos introduce de lleno en la era de la antibioticoterapia. Parecía que todo estaba ganado, y esto llevó a William H. Stewart a declarar en 1969 “que había llegado el momento de cerrar el libro de las enfermedades infecciosas”.

Nada más lejos de la realidad ya que como efecto, entre otras causas, de la administración de los antibióticos, las bacterias empezaron a crear resistencias, pero eso... es otra historia.

Ahora la que quiero relatarles es la del descubrimiento del apasionante mundo de la Microbiota humana (Fig. 2) y de sus extraordinarias propiedades en el mantenimiento de nuestra salud.

En el curso 1976-77, tuve mi primer contacto con la Microbiología de la mano de los Profesores Enrique Hernández y Francisco Dubón. Ellos me enseñaron que existían unos microorganismos que habitaban en nuestro cuerpo a los que se les denominaba *microflora normal* o propia y que colonizaban de manera permanente determinadas zonas de nuestro cuerpo, mientras que la *microflora transitoria* era la que se encontraba de manera temporal y podía ser eliminada con unos hábitos de limpieza adecuados.



2. Microbiota cutánea. Imagen: H.Rico

Por lo demás, y quitando del ejemplo de *Escherichia coli* y su aportación beneficiosa de vitaminas en nuestro intestino, poca utilidad más se les daba a estos compañeros de viaje. De hecho, se pensaba que el hombre era autosuficiente prácticamente para todo, desde nutrir a sus células mediante la ingesta de los alimentos hasta el aprendizaje de los fenómenos de la inmunidad. En pocas palabras, éramos como islas con todo lo necesario para autoabastecernos, pero eso sí, con una serie de inquilinos a los que soportábamos en forma de ecosistema obligatorio.

El proyecto Microbioma Humano

Tras la conclusión del proyecto Genoma Humano, surge en el año 2008, como una iniciativa del Instituto Nacional de la Salud de EEUU, el proyecto *Microbioma Humano* con el objeto de identificar y caracterizar los microorganismos que se encontraban asociados al hombre, tanto en la salud como en la enfermedad.

Numerosos artículos científicos se han publicado desde entonces y mi objetivo es mostrarles de una manera resumida todos los resultados descritos que aún siguen vigentes junto con las últimas aportaciones que dotan a la microbiota de propiedades ciertamente novedosas.

1.- ¿Cuántos son y dónde están?

Tradicionalmente el estudio de los microorganismos presentes en un determinado hábitat se realizaba mediante el uso de métodos tradicionales de aislamiento en microbiología, mientras que su caracterización en el ámbito genético se efectuaba aplicando técnicas de clonación y secuenciación. De esta forma, el estudio de la diversidad microbiana se restringía a aquellos microorganismos cultivables, excluyéndose los de difícil manejo en el laboratorio (99,8%). Por lo tanto, el estudio de la totalidad de las comunidades microbianas en su ambiente natural no era aún posible.

Sin embargo, las innovaciones en el ámbito de las técnicas instrumentales siempre van acompañadas de avances en determinados sectores de la Ciencia, y así ocurrió en este caso con la llegada de la *Metagenómica*.

Esta técnica permite analizar, conjuntamente y sin cultivo, la estructura y función de un gran número de genes microbianos presentes en un ambiente determinado. Para ello, utiliza tecnologías genómicas y herramientas bioinformáticas con el fin de acceder directamente al contenido genético de las comunidades de microorganismos, permitiendo conocer su diversidad taxonómica, así como su función en las mismas.

Por otra parte, también ha permitido el descubrimiento de genes, producidos por microorganismos no cultivables, que codifican enzimas,

metabolitos y productos naturales, no descritos hasta ahora, y que han demostrado ser de gran interés industrial y clínico

Una vez que se dispuso de la herramienta adecuada los integrantes del Proyecto Microbioma Humano pudieron empezar su trabajo con el fin de contestar a las preguntas de: ¿Quiénes están ahí y que hacen en nuestro cuerpo?

El término *Microbiota humana* hace referencia a la comunidad de microorganismos vivos (bacterias, hongos, arqueas, virus y parásitos) que residen en nuestro cuerpo y que a su vez pueden clasificarse como comensales, mutualistas y patógenos. Sin embargo, el *Microbioma* es el conjunto formado por los microorganismos, sus genes y sus metabolitos en un entorno definido. Cuando hablamos de *Metagenoma* el concepto es más amplio pues incluiría todo el material genético presente en una muestra, y que en nuestro caso comprendería el conjunto del genoma humano y el de los microorganismos.

Los primeros datos que se aportaron desde el Proyecto fueron que en nuestro cuerpo conviven unos 100 trillones de formas de vida microscópica (10^{13}), pero que cuando restringimos este dato sólo a las bacterias el orden disminuye a 10^{14} .

Si comparamos el número de microorganismos entre hombres y mujeres, somos nosotras las que tenemos mayor cantidad y mayor ratio Bacterias/Células humanas (2.2: 1).

Estas proporciones han cambiado ya que los primeros resultados indicaban que había una proporción de 10:1, pero esto era debido a que no se cuantificaban los glóbulos rojos como células de nuestro cuerpo

Por este mismo motivo también es inexacto el peso de 2 Kg que se le atribuía a la microbiota ya que en realidad supone solo 0,2 Kg de nuestro propio peso.

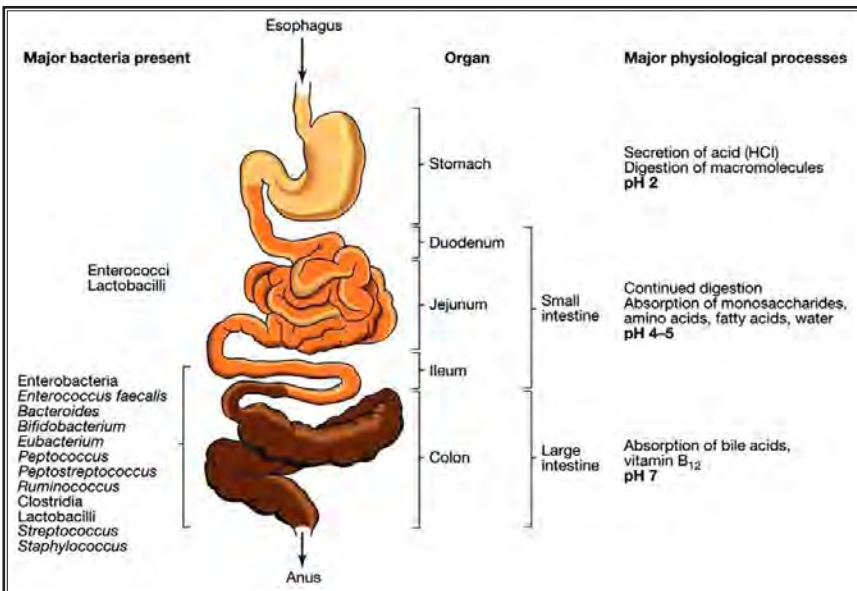
Con respecto a su distribución, la mayor diversidad se encuentra en el tracto intestinal, en la boca, en la piel y en el aparato reproductor, coincidiendo con los datos que se indicaban para la microflora, si bien en un cierto porcentaje se mantienen latentes.

A diferencia de lo que se pensaba entonces, todos estos mi-

croorganismos han demostrado estar involucrados en innumerables procesos relacionados con la nutrición, el metabolismo, la inmunidad, las enfermedades, el envejecimiento, etc., de manera que ahora comprendemos que muchas de las funciones vitales que son fundamentales para el ser humano dependen de nuestro microbioma. De hecho, como bien saben ustedes, algunos ya lo consideran un órgano más de nuestro cuerpo.

Pero vamos a centrarnos especialmente en el *Microbioma intestinal*. (Fig. 3). Se estima que la población microbiana del intestino humano incluye unos 100 billones de bacterias pertenecientes a 1.000 especies distintas, de manera que es junto con el de otros vertebrados uno de los ecosistemas más densamente poblados de la tierra. Además, contiene aproximadamente 3 millones de genes lo que supone una cifra 150 veces superior que la de los propios genes humanos.

El estómago y el duodeno albergan un número reducido de microorganismos que se adhieren a la superficie de la mucosa o están en tránsito. Las secreciones ácidas, biliares y pancreáticas destruyen



3. Distribución de la microbiota en el tracto gastrointestinal. Imagen: <http://microbiology.blogspot.com/>

la mayor parte de los microorganismos ingeridos, y la actividad motora impide una colonización estable de la luz del intestino delgado. El número de bacterias aumenta progresivamente a lo largo del yeyuno y el íleon, con un predominio de aerobios gram negativos y algunos anaerobios obligados. En el colon el tiempo de tránsito es lento (2-4 días) lo que brinda a los microorganismos la oportunidad de proliferar fermentando los sustratos disponibles derivados de la dieta o de las secreciones endógenas. Está densamente poblado de anaerobios y los recuentos alcanzan concentraciones 10.000 veces mayores que en el íleon.

Los microorganismos que componen la microbiota intestinal pertenecen a las clases *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Fusobacteria* y *Cyanobacteria*, si bien el 90% de las mismas se encuentran en los 3 primeros grupos.

2.- Adquisición de la microbiota

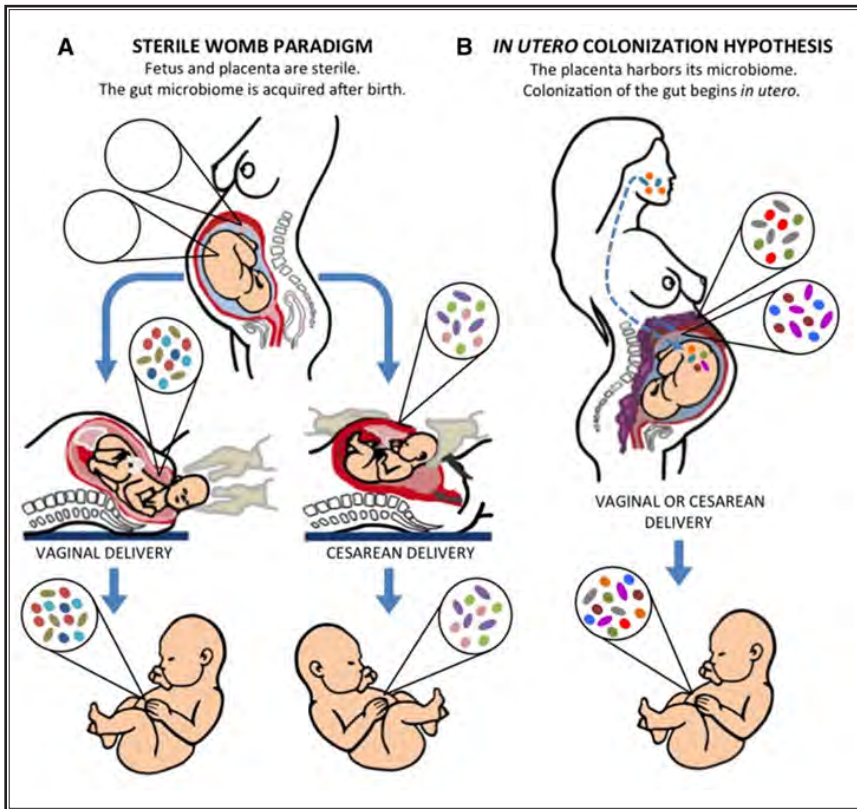
Durante mucho tiempo la idea de que el feto se desarrollaba en un ambiente estéril y que el microbioma del recién nacido se adquiría durante y después del nacimiento fue un dogma totalmente aceptado. Sin embargo, algunos estudios sugerían la existencia de comunidades bacterianas en la placenta, líquido amniótico y meconio. Estos hallazgos llevaron a muchos científicos a desafiar el “paradigma de la matriz estéril” y proponer que la adquisición del microbioma comenzaba en el útero, lo que cambiaba por completo la comprensión de la adquisición de la microbiota intestinal y su papel en el desarrollo humano (Fig. 4).

En el paradigma del útero estéril, la placenta, el líquido amniótico y el intestino fetal permanecen estériles durante el embarazo, y el microbioma se adquiere durante y después del nacimiento. En consecuencia, la microbiota intestinal de los bebés nacidos por vía vaginal se asemeja a la microbiota de la vagina de la madre, mientras que la microbiota de los bebés nacidos por cesárea es similar a la microbiota de la piel de la madre.

La “hipótesis de colonización en el útero” propone que algunos miembros del microbioma intestinal de los bebés se adquieren antes del nacimiento, probablemente a través del contacto con un microbio-

ma placentario, cuyo origen sería el microbioma oral o del intestino de la madre.

Sin embargo, estudios recientes han demostrado que el líquido amniótico es estéril en todas las mujeres que dan a luz en menos de 6 h, obteniéndose cultivos positivos sólo en aquellos casos en los que el parto se prolonga mucho más. Otros autores también han concluido que la mayoría de las placentas son estériles, y que la presencia de bacterias suele deberse a su contaminación durante la expulsión. Y con respecto a las muestras de meconio se sugiere que la mayoría presentan cultivos negativos, siempre que se emitan dentro de los primeros 500 min tras el parto.



4. Representación esquemática de los dos conceptos de adquisición de la microbiota. (Imagen: Perez-Muñoz et al., *Microbiome* (2017) 5:48)

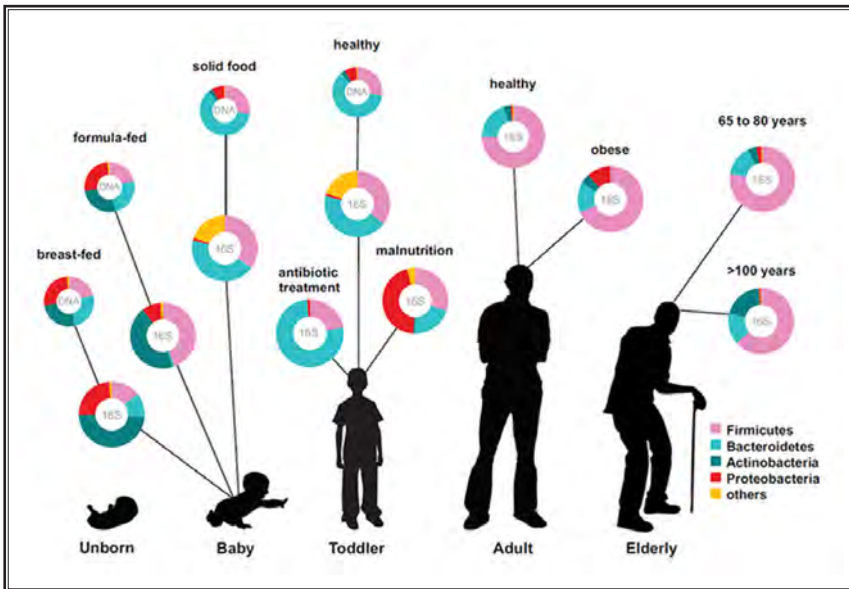
Todas estas evidencias, junto con las obtenidas con el empleo de ratones axénicos, indican que la hipótesis de la colonización en el útero no es muy probable.

3.- Desarrollo de la microbiota a lo largo de la vida

El desarrollo del microbioma, desde el momento del parto hasta que nos hacemos mayores, depende de una gran variedad de factores (Fig. 5).

El primer periodo que va desde recién nacido hasta los 4 años se caracteriza por presentar tres etapas de progresión:

Fase de desarrollo (3-14 meses): Se inicia con la colonización del tubo digestivo por cepas aeróbicas y anaeróbicas facultativas, como *Lactobacillus* y *Escherichia coli*, junto con un microsistema de bacterias anaeróbicas, compuestas fundamentalmente por los géneros: *Clostridium*, *Bacteroides* y *Bifidobacterium*.



5. Desarrollo del microbioma a lo largo de las etapas de la vida. (Ottman et al., Front Cell Infect Microbiol. (2012) 2: 104.)

La forma de nacimiento influye significativamente en el microbioma durante esta fase, estando caracterizada en los bebés nacidos por vía vaginal, por la presencia de altas concentraciones de especies de *Bacteroides* (particularmente *B. fragilis*).

Otro factor importante es la ingesta de leche materna de manera exclusiva o parcial, relacionándose con la presencia de niveles muy altos de *Bifidobacterium* (*B. breve* y *B. bifidum*) en los niños alimentados mediante esta vía. Sin embargo, cuando la toma de leche cesa se produce una rápida maduración de la microbiota marcada por el filo *Firmicutes*.

Entre los 15 a 30 meses se entra en una **fase de transición** que puede estar condicionada por la exposición a factores medio ambientales como localización geográfica, presencia de hermanos y/o mascotas en casa etc.

Finalmente, se llega a una **fase estable** (31-46 meses) en donde la microbiota que coloniza el tracto gastrointestinal es bastante parecida a la del adulto, modificándose puntualmente en la adolescencia por efecto de las hormonas, y permaneciendo posteriormente de nuevo invariable.

En esta etapa que va de la adolescencia a la edad adulta, la microbiota puede verse alterada:

temporalmente por el efecto de factores estresantes externos, como infecciones o ingesta de medicamentos

permanentemente por cambios en el estilo de vida o en los hábitos alimentarios

Las perturbaciones transitorias generalmente se recuperan con el tiempo; sin embargo, si el grado de afectación es demasiado grande o duradera se producirá una disbiosis. En ese momento la función beneficiosa de la microbiota intestinal se pierde, llevando consigo la aparición de diversos trastornos.

A partir de los 70 años el microbioma vuelve a cambiar por efecto de las enfermedades propias de la edad (caquexia, cáncer o enfermedades metabólicas), conduciendo a la aparición de diferentes alteracio-

nes de la función intestinal. Las variaciones más importantes consisten en un aumento de las bacterias proteolíticas unidas a una disminución de las bacterias sacarolíticas.

4.- Funciones de la microbiota

A la hora de abordar qué importancia tiene la microbiota en determinadas funciones fisiológicas del ser humano hay que tener en cuenta que nuestro tracto gastrointestinal no solo contiene billones de microbios y células epiteliales, sino que también recibe un aporte continuo de moléculas de nutrientes durante la ingesta de alimentos, además de las liberadas por nuestras propias células y las de los microorganismos. Por ello, ha sido fundamental en este tipo de estudios establecer protocolos para poder discernir correctamente cada uno de los componentes que se encuentran en la materia fecal.

A partir de estos datos experimentales junto con los obtenidos mediante estudios realizados en animales axénicos, se han podido identificar tres funciones primarias de la microbiota intestinal:

(A) función de nutrición y metabolismo:

Producida como resultado de la actividad bioquímica de la microbiota y que incluye: (i) recuperación de energía en forma de ácidos grasos de cadena corta, (ii) producción de vitaminas (K, B12, biotina, ácido fólico y pantoténico), (iii) síntesis de aminoácidos a partir del amoníaco o la urea y (iv) efectos favorables sobre la absorción de calcio, magnesio y hierro en el colon

(B) función de protección

Basada en prevenir la invasión de agentes infecciosos o el sobrecrecimiento de especies residentes potencialmente patógenas

(C) funciones tróficas

Al mantener el control sobre la proliferación y diferenciación del epitelio intestinal, y sobre el desarrollo y modulación del sistema inmune.

Función de nutrición y metabolismo

La fermentación de polisacáridos vegetales de estructura compleja (fibra) tiene lugar fundamentalmente en el colon. Constituye una fuente de energía importante para la proliferación bacteriana, y además produce ácidos grasos de cadena corta que al anfitrión le interesa absorber ya que: (i) constituye el sustrato ideal para los colonocitos, (ii) tienen efecto antiinflamatorio al inhibir ciertas citoquinas y (iii) se les ha atribuido la capacidad de inducir la apoptosis de las células malignas en el cáncer de colon.

: Rendimiento nutricional y desarrollo corporal

Estudios realizados con ratones libres de gérmenes han demostrado que la presencia de determinadas bacterias es importante para favorecer el rendimiento nutricional y el desarrollo corporal.

Bacteroides thetaiotaomicron es una bacteria capaz de transformar las moléculas complejas que se encuentran en los alimentos vegetales, en glucosa y otros azúcares simples fáciles de digerir, ya que posee genes con capacidad de codificar más de 260 enzimas que actúan sobre este tipo de alimentos.

En un experimento se utilizaron ratones que tenían a la bacteria formando parte de su microbiota intestinal junto con otros libres de la misma. Se les administró comida y posteriormente se evaluaron los resultados. Los ratones sin la bacteria necesitaron consumir un 30% más de calorías para alcanzar un peso similar a los ratones control, lo que indicaba claramente su importancia en este contexto.

Otro dato interesante dentro del ámbito del aprovechamiento nutricional, es el descrito en un estudio que investigaba qué bacterias tenían capacidad de actuar sobre los porfiranos.

Por una parte, se detectó a *Zobellia galactanivorans* una bacteria marina encargada entre otras de digerir diferentes tipos de algas incluida la denominada Nori. Una vez analizados sus genes y tras utilizar bases de datos para encontrar otros seres vivos con la misma capacidad, descubrieron una similitud en bacterias, del tipo *Bacteroides plebeius*.

Lo sorprendente es que solo la manifestaban las aisladas del intestino de personas que habitaban en Japón, incluyendo los niños lactantes. Por el contrario, los *Bacteroides* aisladas del tracto intestinal de los norteamericanos no contenían dichos genes.

Los autores consideraron posible que las bacterias del intestino de los japoneses adquiriesen los genes que codifican porfiranasas a partir de bacterias marinas ingeridas en su dieta tradicional. Es decir, se habría producido una transferencia génica horizontal, entre las algas consumidas con el sushi y las bacterias intestinales con el fin último de ayudar a digerir mejor la comida.

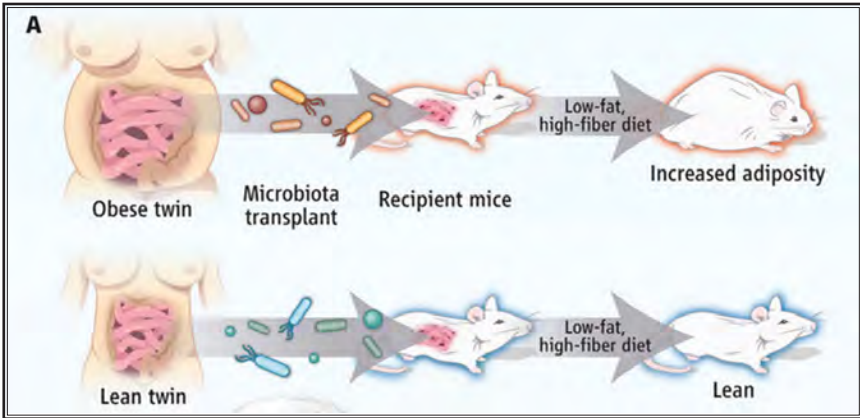
: Microbiota y obesidad

Actualmente la microbiota intestinal es considerada como un factor a tener en cuenta para el control del peso corporal, ya que influye en el metabolismo a través de la energía obtenida de la dieta, así como en la regulación del almacenamiento de la grasa corporal, de la lipogénesis, o de la oxidación de los ácidos grasos.

Numerosas evidencias científicas sugieren que un aumento del grupo de los *Firmicutes* y una disminución de los *Bacteroidetes*, juega un papel importante en la génesis y mantenimiento de la obesidad en el ser humano, probablemente interactuando con otros factores genéticos.

Experimentos realizados con ratones genéticamente obesos han demostrado que uno de los mecanismos más importantes que parecen contribuir a la obesidad se debe a la capacidad de su microbiota de extraer mayor energía de la dieta a través de la fermentación de los carbohidratos no absorbibles.

Además, este rasgo es transmisible ya que la colonización de ratones axénicos con la microbiota obtenida a partir de una persona obesa conduce a un aumento mucho más significativo de su grasa corporal que cuando se utiliza la microbiota de una persona delgada (Fig. 6).



6. Efecto del trasplante fecal a ratones axénicos de sujetos delgados u obesos. (Ridaura et al., *Science* (2013) 341: 124)

Estos resultados unidos a los de otros estudios coinciden en identificar la microbiota intestinal como un factor adicional a tener en cuenta en la fisiopatología de la obesidad.

Influencia de la dieta en la microbiota

Para comprobar la influencia de la dieta en la composición de la microbiota, Griffin y col., analizaron las muestras de dos tipos de población. Unos ingerían una dieta típicamente americana con más de 3.000 calorías diarias, abundante proteína de origen animal, poca fruta y verdura, y mucha hamburguesa y pizza, mientras que el otro grupo practicaba dietas de restricción calórica, con menos de 1.800 calorías al día, rica en verduras y frutas, baja cantidad de proteína, tres veces menos de carbohidratos y la mitad de grasa que el primer grupo. En ambos casos se determinó previamente que no hubiera habido ingesta de antibióticos en los últimos 4 meses.

Los primeros resultados demostraron que las personas con un

régimen bajo en calorías tenían una comunidad microbiana mucho más rica y diversa que las que comían la típica dieta americana.

Una vez establecido este parámetro, el segundo objetivo del estudio fue comprobar la respuesta de la microbiota frente a cambios en el tipo de dieta. Para ello, se procedió a trasplantar bacterias del intestino de ambas poblaciones a ratones axénicos. A continuación, los alimentaron con los dos tipos de dietas para ver cómo cambiaban las comunidades microbianas trasplantadas. Así comprobaron que el peso de los ratones no se veía influido por el tipo de bacterias del donante, sino por la dieta ingerida. Es decir, los ratones que más engordaron fueron los que tomaban la dieta americana, pero eso era previsible.

Lo interesante fue comprobar que los ratones que habían sido trasplantados con la microbiota del grupo con alta ingesta calórica respondían peor al cambio a dieta vegetal ya que su comunidad microbiana no aumentaba ni se diversificaba. Sin embargo, los que habían recibido la microbiota de personas que se alimentaban de fruta y verduras respondían mucho mejor a cualquier cambio.

En resumen, la dieta puede alterar la composición de la microbiota intestinal, y viceversa, el tipo de microorganismos del intestino puede afectar la respuesta a una dieta determinada, siendo responsable en parte del famoso efecto rebote.

· Influencia del estilo de vida y la dieta en la evolución de la microbiota.

Hemos visto en el apartado anterior que la dieta puede contribuir a la modificación en la composición de la microbiota, pero la influencia del estilo de vida puede llevar incluso a la extinción evolutiva de algunos microorganismos en concreto.

Un estudio llevado a cabo por Gómez y col. comparando la composición de la microbiota de las tribus centroafricanas BaAka (cazadores-recolectores) y la de los Bantúes (agricultores), ha demostrado que los perfiles de ambos son diferentes, siendo un reflejo del grado de adherencia al estilo de vida tradicional. Cuando se compararon con el microbioma de la población norteamericana se encontró un patrón mayor de similitud en el caso de los Bantúes, indicando que la occidentalización conduce a la pérdida de ciertos microorganismos.

Función protectora

Aunque existen varias evidencias que demuestran este tipo de función, me voy a centrar especialmente en la que se desarrolla en los niños recién nacidos.

Como ya indicamos anteriormente, la microbiota de los niños alimentados con leche materna es mucho más diversa que la que proporciona la lactancia artificial, favoreciendo especialmente no solo la nutrición sino también la protección del niño.

Unos de los componentes más abundantes de la leche materna son glicoproteínas y oligosacáridos, pero sin embargo los bebés no los pueden digerir. Entonces, ¿Qué utilidad tienen?

Se ha comprobado que en el intestino de los niños criados con lactancia natural hay un aumento significativo de la población de bifidobacterias siendo especialmente abundante el *Bifidobacterium longum subsp. infantis*. Esta bacteria es capaz de utilizar los oligosacáridos como sustrato para su desarrollo, lo que resulta en un tapizado masivo de la mucosa intestinal. Con esta colonización se impide el crecimiento de microorganismos patógenos (*Streptococcus pneumoniae*, *E. coli* o *Listeria monocytogenes*) disminuyendo así el riesgo de infección. Sorprendentemente estos oligosacáridos no afectan al crecimiento de las bifidobacterias asociadas a la edad adulta.

En resumen, estaríamos hablando de un proceso de simbiosis atípico, ya que en este caso sería entre la madre y la bacteria, proporcionándole la primera el alimento a cambio de la protección del hijo.

Función trófica y de homeostasis del sistema inmune

El antiguo concepto de que el sistema inmune se desarrolla en respuesta a estímulos provocados por microorganismos patógenos no parece sostenerse actualmente. Sin embargo, la presencia de la microbiota en el intestino sí parece tener un impacto decisivo sobre el desarrollo y maduración de la inmunidad.

Los animales criados en condiciones de asepsia estricta muestran una importante atrofia del sistema inmune (folículos linfoides de menor tamaño, escasez de linfocitos intraepiteliales, ganglios linfáticos

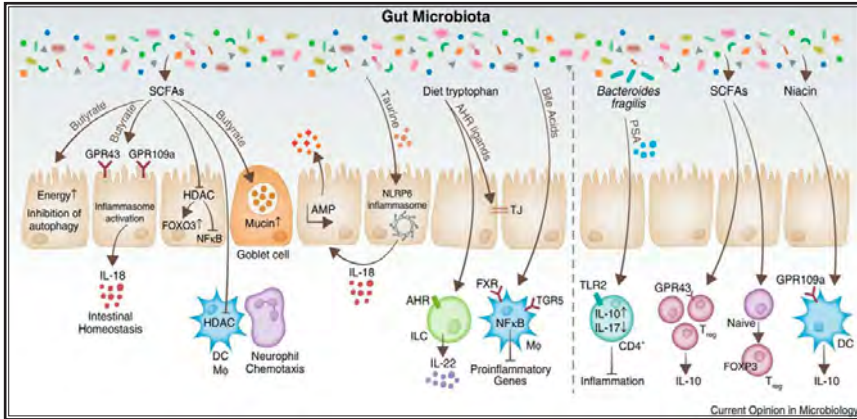
de menor tamaño, bajo nivel de inmunoglobulinas), y por tanto una gran susceptibilidad a las infecciones, pero que, sin embargo, pueden recuperar al ser colonizados. Esto indica que la inducción y regulación del sistema inmune depende en gran medida de la microbiota del intestino.

La superficie de la mucosa del tracto digestivo está formada por estructuras adaptadas a las funciones de contacto y comunicación entre el individuo y el medio externo. Esta comunicación incluye el reconocimiento inmunológico de las sustancias que circulan por el exterior del tubo digestivo.

Para que exista un equilibrio perfecto, el sistema tiene que distinguir claramente entre patógenos o patógenos potenciales, por un lado, y microorganismos comensales en simbiosis con el hospedador, por el otro. En el primer caso, el cuerpo necesita elementos de defensa adecuados, mientras que, en el segundo caso, tiene que saber ser tolerante para conseguir el beneficio de la simbiosis.

Los enterocitos del epitelio de la mucosa intestinal tienen un papel muy importante en este proceso, ya que su posición en contacto con la luz intestinal es importante (i) para el reconocimiento inicial de moléculas extrañas y (ii) para la transmisión de señales a las células inmunocompetentes del tejido subyacente.

En cuanto a la regulación de la respuesta inmune, la microbiota en el sujeto sano está en simbiosis homeostática con el huésped merced a una barrera epitelial intestinal que contiene altas concentraciones de IgA secretora (IgA S). Esta última, producida en las placas de Peyer y en la lámina propia, forma complejos con la microbiota de la luz intestinal y presenta selectivamente los componentes bacterianos a las células dendríticas, que inducen la producción de interleucina 10 (IL-10) antiinflamatoria, lo que contribuye al cambio de clase de la IgA S a IgA. Todo ello asegura una comunicación efectiva entre la microbiota y el sistema inmune, favoreciendo un ambiente de tolerancia hacia estos microorganismos, a la vez que estimula la actividad del sistema (Fig. 7)



7. Diferentes mecanismos de interacción de los metabolitos de la microbiota intestinal con las células del sistema inmune y del epitelio gastrointestinal. (Imagen: Levy et al., Current Opinion Microbiol (2017) 35: 8)

Por lo tanto, la naturaleza de la microbiota gastrointestinal que adquirimos en nuestros primeros meses de vida es fundamental para desarrollar de forma correcta nuestro sistema de defensa inmunitario. Una colonización incorrecta puede influir directamente en la aparición posterior de enfermedades inflamatorias de la mucosa intestinal o en problemas de autoinmunidad y alergias.

La influencia que las bacterias tienen en los demás sistemas del cuerpo es realmente notable, y ya hay estudios que vinculan los cambios en el microbioma intestinal con afecciones fisiológicas y neurológicas como asma, hipertensión, enfermedad de Alzheimer, Parkinson, autismo, y esquizofrenia entre otras.

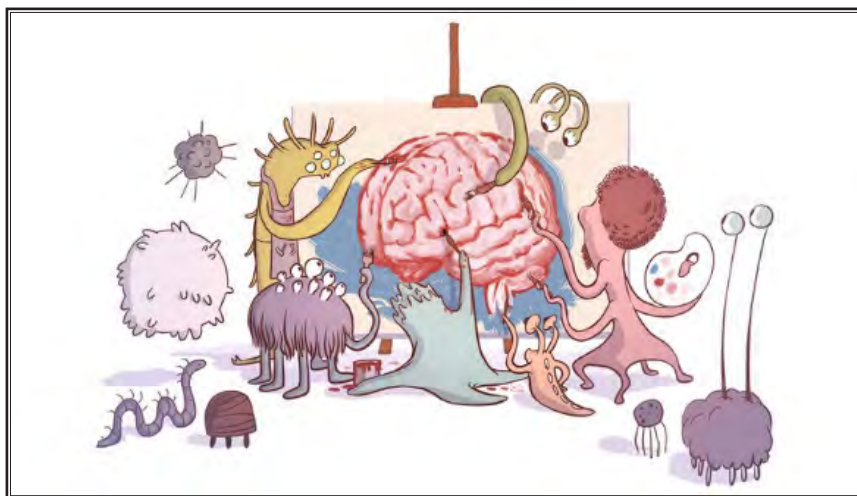
5.- Eje Microbiota-intestino-cerebro

Todos sabemos que en situaciones de estrés transitorio ciertas señales desencadenadas en el cerebro, pueden afectar a nuestra función intestinal y causar estreñimiento o diarrea. Sin embargo, ahora se sabe que si el estrés es prolongado puede incluso conducir a cambios en la composición de la microbiota.

El sentido contrario también es posible: una composición alterada de la microbiota puede conducir a perturbar las señales en el cerebro y por lo tanto a afectar las funciones cognitivas (Fig. 8).

El descubrimiento del eje microbiota-intestino-cerebro es uno de los últimos hitos en la investigación del microbioma humano y las evidencias indican que se basa en un sistema bidireccional.

Por una parte, el cerebro puede afectar (a) indirectamente a la microbiota intestinal mediante cambios en la secreción, motilidad y/o permeabilidad intestinal, o (b) directamente por vía neuronal mediante la liberación de determinadas sustancias por parte de las células entero-



8. Representación cómica de la influencia de los microorganismos en el cerebro. (Ilustración de Benjamín Arthur)

cromafines (EC) e inmunes. En la otra dirección, la microbiota intestinal se comunica con el cerebro mediante la estimulación directa de ciertos receptores a través del nervio vago o por vía humoral (Fig. 9).

Todos estos mecanismos pueden alterar la morfología y la neuroquímica cerebrales, en concreto, los niveles de GABA y serotonina. Por lo que la comunicación microbiota-cerebro puede estar implicada en la percepción del dolor visceral y en la modulación de la respuesta inmune y de las emociones.

Los experimentos iniciales han sido desarrollados en ratones, están en progreso la etapa de ensayos con sujetos humanos, ya que este campo resulta de gran relevancia no solo para los microbiólogos sino también para los especialistas en neurología, psicología y psiquiatría.

El interés central es llegar a conocer si al influir en la microbiota se pueden producir efectos en los cambios de estado de ánimo, en cómo se experimenta el estrés, o en la terapia de enfermedades como el Alzheimer, autismo, etc.

· Influencia de la microbiota en el sistema nervioso central

Los intestinos están rodeados por el sistema nervioso entérico (ENS), que controla el peristaltismo intestinal, el intercambio de fluidos a través de las mucosas y la secreción intestinal y que ha llegado a ser denominado en algunas ocasiones como nuestro “segundo cerebro”. El ENS tiene un vínculo directo con el sistema nervioso central a través del nervio vago, por el que transmite señales desde el intestino al cerebro y viceversa. Si tenemos en cuenta que las bacterias intestinales juegan un papel clave en la interacción con el ENS, es lógico pensar que también estén implicadas en la generación de señales al cerebro.

Pero esta no es toda su misión, estudios realizados por Diaz Heijtza y col., demostraron que la microbiota no solo era importante en la generación de señales sino también en el desarrollo del propio cerebro. Según estos autores durante el proceso de la Evolución la colonización de la microbiota intestinal se ha integrado en la programación del desarrollo cerebral, influyendo entre otros, en la actividad motriz y en el comportamiento frente a la ansiedad.

Los estudios de este grupo se llevaron a cabo comparando la actividad de ratones axénicos con ratones control, en el interior de un recinto cerrado.

Mediante diferentes tecnologías se comprobó que, una vez totalmente explorado el recinto (40 min), los ratones con microbiota permanecían quietos en los extremos de la caja, manteniendo niveles más altos de ansiedad que los axénicos. Este comportamiento se corresponde con el estado de alerta frente al ataque de un posible depredador, que lleva consigo el instinto de supervivencia.

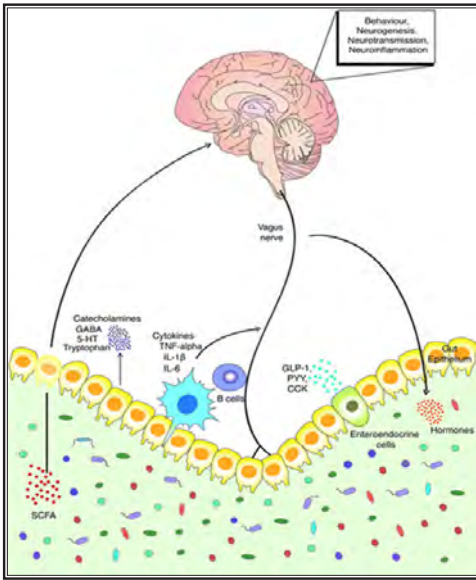
Por el contrario, los ratones sin microbiota manifestaban una mayor actividad motora durante todo el tiempo que duró el experimento y además eran sensiblemente menos “prudentes” que sus compañeros. Este estado era reversible si se colonizaba a los ratones axenicos durante las primeras semanas de vida, pero resultaba ineficaz si se administraba la microbiota en la edad adulta. Es decir, una vez desarrollado el cerebro, el ratón quedaba condenado a ser temerario de por vida.

Otros estudios como los de Bravo y col. se centraron en ver si existía la posibilidad de mejorar los estados de ansiedad en ratones. Así, demostraron que el tratamiento con la cepa probiótica *Lactobacillus rhamnosus* conducía a una expresión diferenciada de ácido gamma-aminobutírico (o GABA) en regiones específicas del cerebro. También comprobaron que existía una reducción en los niveles de corticosterona inducidos por el estrés, lo que se vinculó a una notable disminución en el comportamiento relacionado con la ansiedad y la depresión.

Lo más interesante fue que esta mejora sólo se apreciaba en individuos con el nervio vago intacto, sugiriendo que este desempeña un papel crucial en cómo los probióticos y por ende la microbiota afecta al comportamiento.

· Papel de la barrera intestinal

Además de las vías específicas descritas anteriormente, la función de la barrera intestinal desempeña un papel importante en el eje intestino-cerebro. Como ya hemos comentado la microbiota y la barrera intestinal desempeñan conjuntamente un papel clave en la homeostasis y en la defensa del organismo contra los patógenos. Condiciones



9. El eje Microbiota-Intestino-Cerebro. (Imagen: Sherwin et al., *CNS Drugs* (2016) DOI: 10.1007/s40263-016-0370-3)

de estrés prolongado, consumo de drogas o infecciones pueden alterar la composición de la microbiota, interrumpiendo la integridad de la barrera intestinal. Si se rompe esta línea de defensa, se produce un aumento de la permeabilidad intestinal por lo que un gran número de sustancias inmunomoduladoras, como los lipopolisacáridos (LPS), pueden entonces introducirse en los tejidos. Esto conduce a menudo a una inflamación de bajo grado que se asocia con numerosas afecciones, incluyendo enfermedades inflamatorias intestinales y diabetes mellitus.

Este tipo de afecciones suelen conllevar a menudo estados de depresión, sugiriendo que podrían estar directamente vinculados a la existencia de un "intestino permeable". Por otra parte, situaciones relacionadas con el estrés, como la ansiedad o ataques de pánico, han sido también directamente asociados con inflamación intestinal de bajo grado.

6.- Y volvemos a mirar al cielo. La microbiota en el espacio, ¿Un aspecto a controlar?

En los últimos años parece que se ha producido un interés en relanzar los programas de viajes espaciales. Esto hace que sea necesario conocer cómo se adaptaría la microbiota a este nuevo reto.

Un estudio publicado en el 2017 evaluó la adaptación y cambio de la microbiota en un ecosistema que simulaba un viaje tripulado a Marte (Misión Mars 500). Durante 520 días el equipo compuesto por seis hombres, permaneció confinado en un espacio que simulaba el interior de una nave espacial y una pequeña área de superficie marciana.

La tripulación siguió la misma rutina que llevarían durante el viaje, incluyendo maniobras de navegación, experimentos científicos, ejercicio físico, etc. Paralelamente, se recogieron muestras de aire y de diversas superficies para estudiar el microbioma ambiental y su evolución en el tiempo, comparándolas con las que se habían tomado antes de empezar la simulación, y seis meses después.

Tanto la abundancia como la composición de las poblaciones microbianas fluctuaban a lo largo del tiempo, con una tendencia hacia una disminución de la diversidad, y al establecimiento de comunidades específicas en cada uno de los compartimentos reflejando el tipo de actividad que se realizaba en ellos.

Por lo tanto, los datos mostraron que incluso en un hábitat cerrado el microbioma es dinámico y se adapta a las condiciones de cada micro-ambiente.

Ya hemos comentado que la salud intestinal afecta a muchas funciones vitales, por lo tanto, el estudio de cómo se comportan las bacterias del intestino fuera de la órbita terrestre puede ofrecer también información interesante.

En el mes de abril se publicó en la revista Science un artículo que recoge cómo el vuelo espacial afecta al cuerpo humano mediante comparación de los datos de dos gemelos idénticos Mark & Scott Kelly.

Mark proporcionaba la referencia para la observación en la Tierra, y Scott la prueba comparable en el espacio. De esta forma se pretendía analizar los cambios biológicos, fisiológicos incluso psíquicos asociados con su larga estancia espacial (340 días).

Se recolectaron muestras fecales antes, durante y después de regresar a la Tierra, para estudiar si la composición de las bacterias había cambiado durante este tiempo.

La proporción entre los dos grupos principales de bacterias del microbioma de Scott Kelly experimentó un cambio pronunciado durante los vuelos espaciales, de manera que el número de Firmicutes aumentó mientras que los Bacteroidetes disminuyeron, si bien la proporción volvió a la normalidad cuando regresó a la Tierra.

No se encontraron cambios en la biodiversidad de los microbios intestinales y las diferencias en la población de virus, bacterias y hongos fueron similares a las que se describen en otros estudios hechos con gemelos idénticos, que viven en la Tierra.

Con respecto a los otros parámetros analizados Scott volvió a la Tierra cinco centímetros más alto que su hermano y con una mayor longitud de sus telómeros. Por lo tanto, la aventura espacial rejuveneció a Scott, pero no pareció afectar mucho a sus bacterias.

7.- El microbioma como agente terapéutico

El presente: El trasplante fecal

El objetivo del trasplante fecal es restaurar los microorganismos del intestino a partir de la microbiota de un donante.

Es muy frecuente que tras un tratamiento con antibióticos las bacterias intestinales se resientan alterándose su diversidad durante

cierto tiempo. Esto puede permitir que otras bacterias potencialmente patógenas, como *Clostridium difficile*, se expandan produciendo una toxina que al dañar el epitelio intestinal causa episodios de diarrea.

Algunas cepas de *Clostridium difficile*, como el tipo 027, son especialmente graves y el tratamiento suele consistir en la ingesta de antibióticos, como la vancomicina. Sin embargo, en aproximadamente el 25% de los pacientes no es efectivo y se producen diarreas recurrentes.

Diferentes estudios han demostrado que el tratamiento con heces de donantes sanos es más efectivo (94%) para curar la infección por *Clostridium difficile* que el uso de la vancomicina (28%).

En estos ensayos, se prepara una solución con las heces de un donante sano, que previamente han sido analizadas para que no contengan parásitos, bacterias o virus patógenos, así como cualquier otro tipo de patología transmisible. Dentro de las 6 horas posteriores a su obtención, la solución se introduce a los pacientes mediante un tubo nasoduodenal o colonoscopia.

El resultado suele ser óptimo, observándose una gran eficacia en el tratamiento de la infección recurrente por *Clostridium difficile*. Los efectos secundarios son mínimos y el análisis de la microbiota intestinal de los pacientes después del trasplante es similar a la de los donantes.

En estos momentos ya existen bancos de heces en tres ciudades españolas y se está trabajando en la obtención de otras vías de administración.

Es tal la divulgación actual de este tipo de terapia en la prensa y redes sociales que como siempre ya hay quien recomiende prepararse su propio coctel fecal o bien guardar las heces congeladas con el fin de usarlas para recolonizarnos si nos enfrentamos a un periodo de enfermedad.

El futuro: Manipular los microorganismos de nuestro microbioma para usarlos como ayudantes terapéuticos

Sabemos que una microbiota sana es sinónimo de buena salud, por ello intentamos mantenerla con alimentos probióticos, prebióticos o simbióticos, cada vez más sofisticados y mejor diseñados.

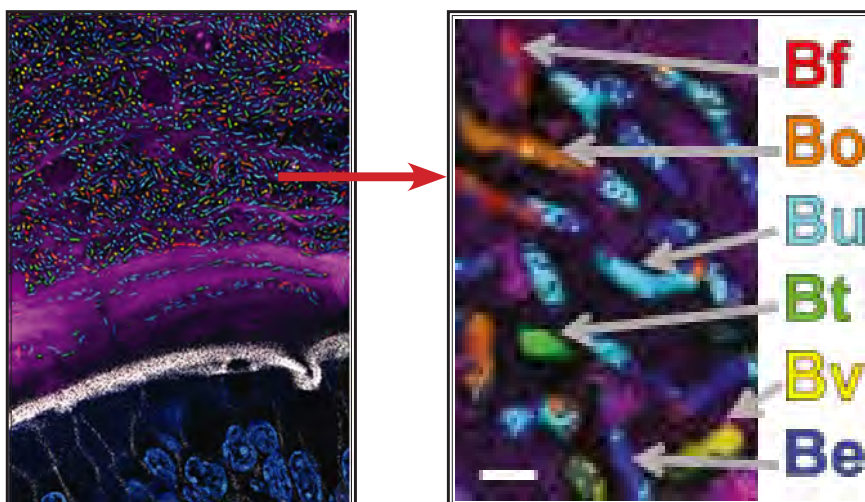
Sin embargo, manipular la microbiota es muy complicado al ser un consorcio con millones de interacciones entre los propios microorganismos y nuestras células.

Una de las bacterias más abundantes en el intestino es el género *Bacteroides*, por lo que podía ser un buen candidato a la modificación, pero hasta ahora no se habían desarrollado herramientas que lo permitieran ya que los promotores que regulan la expresión de los genes de *Bacteroides* son diferentes a los de otras bacterias, lo que hacía que muchos vectores de expresión no funcionaran.

Recientemente Whitaker y col. han desarrollado una construcción genética que integran en el genoma de *Bacteroides* y que permite a la bacteria sintetizar grandes cantidades de una nueva proteína "in vivo" sin afectar su estabilidad y viabilidad, por lo que sigue siendo capaz de colonizar el intestino.

Para comprobarlo, los investigadores introdujeron esa construcción genética en seis especies distintas de *Bacteroides*, de manera que en cada una de ellas se producía una proteína fluorescente diferente, lo que permitía posteriormente diferenciarlas.

Infectaron ratones de laboratorio con una mezcla de las bacterias marcadas, y al cabo de unos días, comprobaron que todas habían colonizado el intestino y se podían distinguir individualmente según su fluorescencia (Fig. 10).

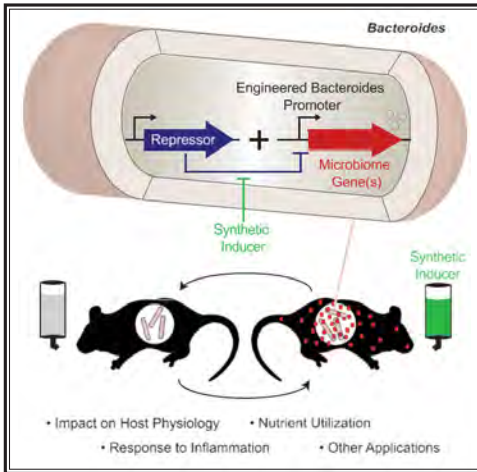


10. Detección simultánea *in vivo* de seis especies de *Bacteroides*. Imagen: Whitaker et al., *Cell* (2017) 169: 538

Más allá del sondeo de la ecología intestinal, la importancia del trabajo radica en que la capacidad de diseñar comensales intestinales crea una vía para desarrollar nuevas modalidades de diagnóstico y de terapias celulares.

En este sentido abunda otro trabajo, en el que los investigadores idearon una estrategia para construir un vector genético que permitiera controlar la expresión de un gen en *Bacteroides* mediante el empleo de un inductor sintético (anhidrotetraciclina). Así, en ausencia del inductor la expresión del gen se reprime totalmente, mientras que la adición del mismo rápidamente activa el gen que conduce, en este caso, a la síntesis de una proteína fluorescente.

Para comprobar que el sistema funcionaba *in vivo*, añadieron *Bacteroides* modificados con el vector a un grupo de ratones. Posteriormente, evaluaron la presencia de las bacterias en el intestino y en las heces del ratón, y vieron que solo eran fluorescentes cuando a los ratones se les había dado el inductor en el agua de bebida, desapareciendo a los tres días de retirarlo (Fig. 11).



11. Expresión de un gen en *Bacteroides* mediante el empleo de un inductor administrado al huésped. Imagen: Lim et al., *Cell* (2017) 169: 547

momento en que se ingiera el inductor, el *Bacteroides* modificado expresaría el gen y liberaría la molécula adecuada.

El sueño: El Microbioma como herramienta para rejuvenecer y alargar nuestra esperanza de vida

Hasta ahora, se desconoce si manipular la composición intestinal podría afectar el proceso de envejecimiento, pero ¿podría el cambio de una microbiota adulta por otra más joven conseguir que se alargara nuestra esperanza de vida?

Estudios realizados con animales de vida corta como el pez Killi turquesa (*Nothobranchius furzeri*) (solo vive unos pocos meses en cautividad), se han empleado como base para investigar la influencia de un cambio de microbiota en el proceso de envejecimiento.

Los peces turquesa tienen una microbiota intestinal compleja y al igual que en el ser humano la diversidad disminuye conforme envejecen, de manera que el intestino de los jóvenes es más rico en los grupos *Bacteroidetes*, *Firmicutes* y *Actinobacteria*, mientras que en los

También confirmaron que la presencia de la bacteria modificada no afectaba al resto de la microbiota normal del ratón y que funcionaba para varias especies de *Bacteroides* por lo que podía ser empleado para manipular genéticamente un amplio rango de bacterias.

Con el empleo de este tipo de construcciones se podría proporcionar un agente terapéutico o una enzima concreta bajo demanda *in vivo* de manera que en el momento

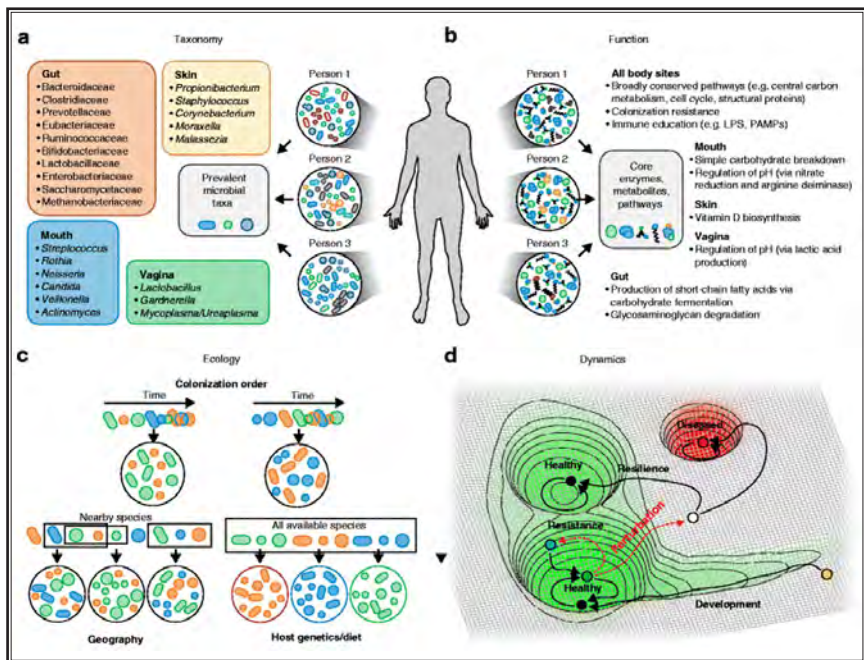
adultos predominan las *Proteobacterias*.

El experimento se basó en recolonizar el intestino de los peces adultos con bacterias de donantes jóvenes y ver su influencia en la calidad y duración de su vida.

Para ello inicialmente se trataron a los adultos con un coctel de antibióticos para reducir su microbiota y favorecer la colonización.

Los resultados demostraron que el trasplante de microbiota aumentaba de forma significativa la esperanza de vida de los peces adultos alargándose de 20 a las 30 semanas.

Además, los peces trasplantados seguían siendo más activos y se retrasaban algunos efectos típicos de la edad adulta. Se previno de forma duradera la disminución de la diversidad microbiana, lo que se asoció al mantenimiento de un sistema inmune saludable, con efectos anti inflamatorios sobre el animal.



12. Hipotético modelo de microbiota ideal. (Imagen: Lloyd-Price et al., *Genome Med.* (2016) 8: 51)

Estos resultados sugieren que quizás en un futuro, el control de la composición de los microbios del intestino podría mejorar la salud y aumentar la esperanza de vida de los seres humanos manteniendo unas condiciones mentales y físicas adecuadas.

En cualquier caso, aún queda mucho por investigar hasta que consigamos determinar cuál es la microbiota considerada idealmente perfecta (Fig. 12).

Muchas gracias a todos por su atención



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

BIOFARMACIA Y FARMACOCINÉTICA,
PIONERAS DE LAS FRONTERAS
EN EL VIAJE DE LA PÍLDORA
DORADA AL SIGLO XXI

Marival Bermejo Sanz

Leído el 7 de junio de 2019

Tabla de contenido

1. Preámbulo
2. Las fronteras humanas y su estudio: Biofarmacia y Farmacocinética
 - A. El intestino, la última frontera
 - i. Conocer la barrera. Métodos experimentales
 - Permeabilidad, mecanismos
 - Excipientes: ¿inertes o no?
 - ii. El sistema de clasificación Biofarmacéutica
 - Fundamentos teóricos del BCS
 - Clases del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS) e implicaciones farmacéuticas.
 - Bioequivalencia in vitro e in silico
 - El intestino in vitro
 - iii. Observando en directo el intestino
 - Estudios de intubación en humanos
 - B. El cerebro, la fortaleza derrotada.
 - iv. Modelos in vitro
 - v. Caballos de Troya
3. Conocimiento sin fronteras: La biofarmacia como herramienta de desarrollo social.
4. Nuestras barreras futuras.
5. Conclusiones
6. Bibliografía relevante.

1.- Preámbulo

Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana

Autoridades

Ilmos. Señores Académicos

Queridos compañeros y amigos

Señoras y Señores,

Soy Farmacéutica. Lo digo hoy con orgullo, aunque también con humildad en este Colegio como casa de los farmacéuticos, ya que gracias a la fortuna de formar parte de su junta de gobierno he podido apreciar, en toda su extensión, el significado de nuestra profesión y su impacto en la salud de la población, aunque a nivel personal haya pasado años dedicada a una parcela concreta del mundo farmacéutico como es la investigación.

Desde la perspectiva profesional entrar a formar parte como Miembro Correspondiente de la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana implica reafirmar mi compromiso de promover la educación e investigación en ciencias farmacéuticas, en la que me preceden profesionales destacados, a los que admiro y cuyas expectativas confío en no defraudar. A nivel personal quisiera manifestar mi respeto y gratitud por esta distinción, empezando por la Dra Doña Fe Ballester Ferrer como valedora de mi candidatura y a los Doctores Don Jose Luis Moreno Frigols, Don Agustín Llopis González y Don Diego Cor-

tés Martínez por su aval a la misma. También quiero agradecer a todos aquellos que han marcado mi trayectoria profesional y por ello han hecho posible que hoy yo esté aquí. En primer lugar, al Profesor José M^a Plá Defina, mi director de tesis y mi padre científico, reconocido como uno de los introductores de la Farmacocinética y la Biofarmacia en el Curriculum Farmacéutico en España y a su discípulo el Prof. Vicente G. Casabó Alós, mi maestro y mi amigo, de quien lo aprendí todo sobre estadística y modelado farmacocinético. A nivel internacional han marcado mi carrera el Profesor Gordon Amidon, figura indiscutible en la Biofarmacia moderna, que ha sido un mentor y un ejemplo constante desde que visité por primera vez su laboratorio, allá por el año 99, y la Dra. Regina Pezoa que me involucró en la aventura de la difusión de las ciencias farmacéuticas en Latinoamérica y me avaló como Miembro Correspondiente Extranjero de la Academia de Ciencias Farmacéuticas de Chile. Regina es una de esas personas que mueven el mundo y causan impacto en su nación y cuyas contribuciones a la mejora de la salud, a la educación de los profesionales sanitarios y a las políticas del medicamento han sido incalculables.

Antes de iniciar el discurso y, haciendo un inciso personal, permítanme que también reconozca la contribución de mis seres queridos pues sin duda su apoyo ha sido determinante en mi vida. En primer lugar, a mis padres, Agustín, Dori y M^a Elena, por alentarme a elegir la ciencia y la enseñanza como vocación, a mis hermanos Agustín y Paloma con quienes aprendí a ser curiosa y descubrí la Farmacia como profesión, a mis hijos Marival, Blanca y Miguel por que sean cuales sean mis logros vitales ellos son la parte de mi Curriculum de la que me sentiré siempre más orgullosa y a mi esposo, Jose Luis porque él es mi hogar. Gracias a todos por su generosa renuncia a tenerme a su lado cuando mi trabajo lo ha requerido y su incansable aliento a no tener miedo a nada.

El tema que he elegido para el presente discurso versará sobre la Biofarmacia y la Farmacocinética, que yo defino como las ciencias de las fronteras o barreras biológicas, de ahí el adjetivo de pioneras, de aquellas que tenían que ir más allá de los límites conocidos. Quisiera describirles cómo estas disciplinas han guiado la evolución de la Farmacia desde la elaboración de las medievales píldoras doradas a medicamentos estables, seguros y eficaces, que podemos dirigir a sus dianas, personalizar para pacientes concretos e incluso controlar con nuestros dispositivos móviles. En realidad, lo que quiero contarles es mi aventura personal, no pude ser arqueóloga-mi sueño infantil- pero me lancé a la exploración de otras incógnitas y en ese camino además de los tesoros encontrados lo mejor han sido los compañeros de viaje, mi equipo de investigación y mis doctorandos a los que debo las ganas de seguir descifrando

jeroglíficos y sin los que no hubiera llegado aquí.

Mi discurso está dividido en tres partes, en la primera resumiré nuestras aportaciones a desarrollo de la vía oral y al conocimiento de la barrera intestinal y nuestros esfuerzos actuales para cruzar la barrera hematócencéfálica, en la segunda explicaré como el desarrollo biofarmacéutico puede ser también una estrategia de desarrollo social y económico y en la tercera algunas aplicaciones prácticas y nuestros sueños futuros porque en nuestra ciencia aún quedan lenguajes no descifrados.

2.- Las fronteras humanas y su estudio: Biofarmacia y Farmacocinética

La ciencia que se ocupa de la preparación y uso de los medicamentos se ha denominado, tradicionalmente, Farmacia Galénica. Esta ciencia se ha desarrollado profunda y rápidamente en el siglo XX y, a consecuencia de los cambios que ello ha supuesto, se ha dividido en campos especializados del saber con entidad propia, entre ellos, la Tecnología Farmacéutica, la Biofarmacia y Farmacocinética, la Tecnología Industrial y la Farmacia Clínica.

A lo largo de la historia, la Galénica se ha transformado en el arte de preparar medicamentos según métodos empíricos y descriptivos en una aplicación práctica de conocimientos científicos, que extiende su objetivo desde la formulación hasta la consecución de la respuesta terapéutica óptima.

Este cambio se propició especialmente cuando la investigación de nuevos medicamentos recibió un notable impulso, a partir de los años 30 del pasado siglo y se demostró la existencia de una serie de factores que afectan a la actividad de la medicación administrada. Las diferencias, en ocasiones significativas, en la respuesta farmacológica y en la eficacia clínica de un fármaco incorporado en dosis semejantes a diferentes formas de dosificación e, incluso, a formas de dosificación similares, indujo a pensar en la existencia de una variabilidad dependiente de factores relacionados con la formulación y el proceso tecnológico de elaboración. Estos hechos, unidos a un mayor conocimiento sobre el papel fisiológico de las diferentes vías de administración en los procesos de absorción de los fármacos, contribuyeron al nacimiento de la ciencia que recibió la denominación de Biopharmaceutics. El término, que ha

sido traducido al castellano como Biofarmacia, fue acuñado en 1960 por Levy e introducido en la literatura científica por Wagner¹ en 1961. A partir de entonces, la evolución de esta disciplina ha sido espectacular.

Según Wagner², *la Biofarmacia es el estudio de la influencia de la formulación sobre la actividad terapéutica de un fármaco. En ella se tratan todos los posibles efectos de la forma de dosificación en la respuesta biológica y todos los posibles factores fisiológicos que pueden afectar al principio activo y a la forma farmacéutica que lo incluye.*

El principal impulso de la Biofarmacia se originó tras la definición de biodisponibilidad en los años 60. Este concepto implica el reconocimiento de que una forma farmacéutica técnicamente perfecta puede ser ineficaz por no alcanzar el adecuado aprovechamiento por parte del organismo.

La biodisponibilidad ha sido definida por la Organización Mundial de la Salud³ como *la cuantía y velocidad de disponibilidad de un principio activo en una forma farmacéutica, como se mide a partir de la curva de concentración-tiempo en la circulación sistémica o por su excreción en orina.*

Las variaciones en la biodisponibilidad, que en ocasiones pueden ser muy importantes, pueden estar relacionadas con la forma de dosificación o con el paciente. Los factores relacionados con la forma farmacéutica pueden y deben controlarse y engloban todos aquéllos que dependen de las propiedades físico-químicas del principio activo, de la formulación y del proceso tecnológico de elaboración.

Paralelamente surgió el concepto de bioequivalencia entre diversas formas de dosificación que pueden presentar diferencias muy significativas en el proceso de absorción, tanto en cantidad como en velocidad. El concepto de bioequivalencia deriva directamente del de biodisponibilidad: dos formulaciones son consideradas bioequivalentes, según la OMS, si son equivalentes farmacéuticos y sus biodisponibilidades (en magnitud y velocidad) tras la administración de la misma dosis molar son similares en tal medida que sus efectos son esencialmente los mismos.

1 Wagner, J.G. *Biopharmaceutics. Absorption aspects*. *J. Pharm. Sci.* 50, 359-387 (1961).

2 Wagner J.G. *Drug Int Clin Pharm* 2: 31 (1963).

3 WHO expert committee on specifications for pharmaceutical preparations. WHO technical report series 363. *Thirty four report Geneva* (1996).

Si se analizan los conceptos enunciados se perfilan tres factores fundamentales, las propiedades físico-químicas, inherentes al fármaco, la forma de dosificación, dependiente de factores tecnológicos y el sustrato biológico, que no es otro que el paciente.

Si se considera que, para cada caso, permanecen prácticamente constantes el primero y el tercero, no resulta difícil concluir que la Biofarmacia, que se basa en principios y métodos de otras muchas disciplinas (como Físico-Química, Matemáticas, Química, Fisiología y Farmacología) puede considerarse como la parte de la Farmacia Galénica que estudia los problemas de ésta *in vivo*.

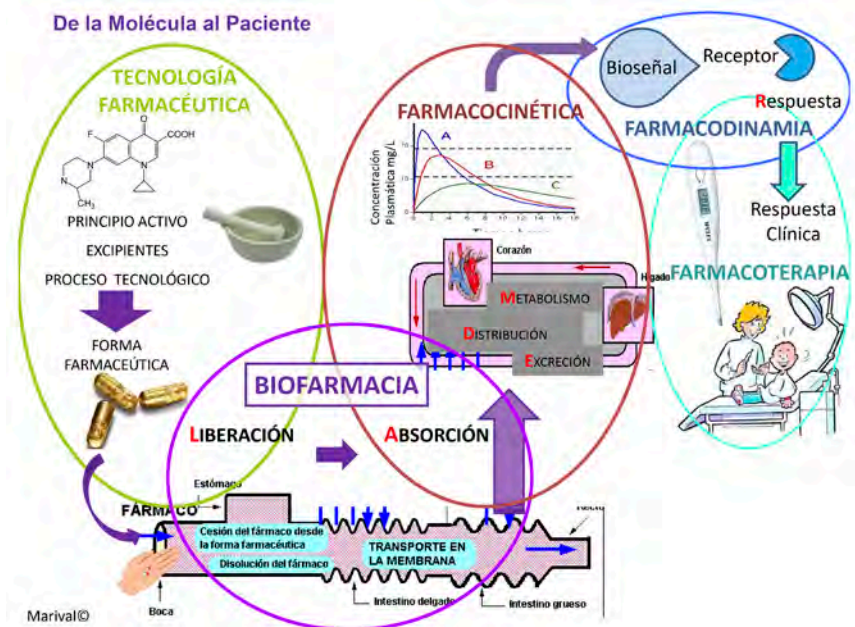


Figura 1. Esquema de las relaciones entre las distintas disciplinas que se agrupan bajo la denominación Farmacia Galénica: La Tecnología Farmacéutica, la Biofarmacia y la Farmacocinética se articulan alrededor de los procesos del LADME.

La Biofarmacia traspasó los límites de una simple disciplina descriptiva gracias al desarrollo de la Farmacocinética. El término "Farmacocinética" alude a la aplicación de los principios de la cinética al medicamento. Se considera a Teorell el fundador de esta disciplina pero el término fue acuñado por

Dost⁴ quien la definió como *la ciencia del análisis cuantitativo entre organismo y medicamento*. Según Wagner⁵ *el objetivo de la farmacocinética consiste en estudiar la evolución temporal de las concentraciones y cantidades de medicamentos y metabolitos en los fluidos biológicos, tejidos y emuntorios, así como su respuesta farmacológica y construir modelos adecuados para interpretar los datos obtenidos*.

El fármaco, tras su administración extravasal, debe liberarse de la forma de dosificación que lo contiene, absorberse para pasar al torrente circulatorio y desde allí, distribuirse en el organismo hasta alcanzar la biofase mientras se elimina por metabolismo y/o excreción. Todos estos procesos se conocen por las siglas LADME. Los cuatro últimos son el objeto de estudio de la Farmacocinética. Como se ilustra en la Figura 1, el proceso de absorción constituye el vínculo que liga la Biofarmacia y la Farmacocinética y el proceso de liberación constituye el nexo de unión entre la Tecnología Farmacéutica y la Biofarmacia.

La necesidad de analizar e interpretar los procesos cinéticos de los fármacos a partir de las concentraciones de éstos, en uno o varios fluidos biológicos, ha contribuido al desarrollo de modelos matemáticos con base fisiológica, esenciales para tratar de describir y cuantificar procesos dinámicos como absorción, distribución, biotransformación y excreción. A pesar de la complejidad inherente a la mayoría de ellos, pueden describirse, en muchos casos, mediante una cinética aparente de primer orden. Este hecho permite utilizar modelos farmacocinéticos muy sencillos en determinadas situaciones, como ocurre en Farmacocinética Clínica.

La realización del análisis farmacocinético utilizando modelos se basa en tres premisas fundamentales, claramente interdependientes: la selección de un modelo farmacocinético apropiado, el ajuste de los datos experimentales a las ecuaciones propias del modelo y la utilización de los parámetros farmacocinéticos optimizados. Permite conocer de antemano los niveles de fármaco en plasma, tejidos y orina para cualquier régimen de dosificación. Esta información, a su vez, es útil para determinar la influencia de factores fisiopatológicos sobre el comportamiento cinético de los principios activos y para modular la distribución e, incluso dirigir mediante diferentes estrategias tecnológicas, el principio activo al órgano en el que éste va a ejercer la acción farmacológica

⁴ Dost F.H. *Der Blutspiegel. Kinetik der Konzentration-sabläufe in der Kreislauf Flüssigkeit*. Georg Thieme Verlag, Leipzig (1953)

⁵ Wagner J.G. *Pharmacokinetics. Ann. Rev Pharmacol.* 8, 67-94 (1968).

(vectorización). Finalmente, los parámetros cinéticos permiten evaluar la biodisponibilidad de los principios activos incorporados en diferentes formulaciones, lo que entronca directamente con los conocimientos de la Biofarmacia y también con la Tecnología Farmacéutica.

En este sentido, el desarrollo de la Biofarmacia ha impulsado un cambio cualitativo en la orientación tecnológica al introducir en ella los criterios fisiológicos de la vía de administración que permitan el aprovechamiento óptimo.

La Tecnología Farmacéutica, en un sentido amplio, se ocupa del *diseño, producción y evaluación* de las formas de dosificación de medicamentos. Se inicia, en su concepción actual, cuando la industria farmacéutica toma conciencia de que la producción de medicamentos a partir de las materias primas implica la aplicación coordinada y sucesiva de diversas operaciones básicas o unitarias. El conocimiento de estas operaciones, que no son otra cosa que procesos de transferencia de materia, calor o cantidad de movimiento, permite aplicar sus principios generales a cualquier método de fabricación concreto, de manera que se simplifica su estudio y perfeccionamiento.

Como ya se ha comentado, el correcto diseño de la forma farmacéutica tiene una influencia decisiva en su eficacia terapéutica; de esta manera, el problema tecnológico fundamental es cómo dirigir este proceso y la fabricación del medicamento. Cabría considerar cuatro fases secuenciales: la *preformulación*, de cuyas conclusiones obtendremos la *formulación* y su *procedimiento de fabricación*, seguidos del adecuado *acondicionamiento*, sin olvidar que todos estos procesos se han de desarrollar en un entorno que garantice la calidad global.

Mediante la preformulación se lleva a cabo un estudio completo, fundamentalmente físico-químico, de todos los elementos constitutivos de la formulación. Cabe señalar aquí que, el conocimiento del papel que pueden desempeñar los excipientes en la liberación del principio activo y, como consecuencia, en su actividad terapéutica, ha sido uno de los avances cruciales en el campo de la Tecnología Farmacéutica. Además de los factores fisicoquímicos, en esta fase del diseño deben considerarse todos los aspectos que dependen del organismo, es decir, las características de la vía de administración, y a su vez, cómo influye ésta en la liberación del fármaco. En última instancia, la preformulación es parte del diseño biofarmacéutico de las formas de dosificación. Su estudio puede llevarse a cabo en ambas disciplinas, lo que es un ejemplo de la profunda relación que la moderna Tecnología Farmacéutica tiene con la Biofarmacia.

La Biofarmacia investiga, entre otros campos hoy en día, posibles alternativas a las vías de administración tradicionales y las formas farmacéuticas aptas para cada una de ellas. En el mismo sentido se están desarrollando métodos *in vitro* para el estudio de la absorción, puesto que un mejor conocimiento de las barreras biológicas permitirá racionalizar el diseño, tanto de las moléculas activas como de los sistemas de liberación. Con ello, finalmente, se podría reducir el coste y el tiempo necesario para la introducción en el mercado de nuevos agentes terapéuticos.

A.- El intestino, la última frontera

La vía oral es la más natural, fisiológica y en general preferida por los pacientes entre las alternativas posibles, para la administración de medicamentos. Es la utilizada con mayor frecuencia; en ausencia de problemas de deglución que a veces incluso son soslayados mediante sondaje nasogástrico.

A pesar de que nuestro conocimiento de la anatomía y fisiología del tracto digestivo se ha incrementado exponencialmente en las pasadas décadas aún quedan sin caracterizar de manera completa muchas variables fisiológicas que afectan al proceso de absorción oral como la distribución longitudinal de muchos transportadores intestinales, la evolución con el tiempo de los volúmenes de fluidos en los diferentes segmentos intestinales o los patrones de motilidad gástrica o intestinal.

Se pierde de vista con facilidad que el contenido de nuestro tracto gastrointestinal, técnicamente está “fuera” de nuestro sistema. Por ilustrarlo con un ejemplo familiar, nuestro lumen intestinal correspondería al agujero central del Roscón de Reyes. La barrera intestinal es la frontera que separa el exterior del interior y aún contiene tantas incógnitas como el espacio exterior.

En el desarrollo inicial de formas farmacéuticas para la vía oral uno de los objetivos principales era el enmascaramiento del sabor para facilitar la deglución por parte del paciente, de ahí el origen de “dorar” las píldoras bien con azúcar o incluso con pan de oro. Como sabemos hoy en día para conseguir un medicamento oral eficaz hace falta mucho más que encontrar el principio

activo y ponerlo en una pastilla. Menos del 12% de moléculas activas acaban convertidas en medicamentos y en un porcentaje aún elevado de casos el problema se debe a la imposibilidad de que las moléculas crucen la barrera fisiológica de la vía de administración

Nuestra contribución al estudio de la vía oral de administración se ha centrado alrededor de la validación de métodos experimentales, *in vitro* (en modelos celulares o dispositivos de disolución), *in situ* (en rata anestesiada) o *in vivo* (en rata) para predecir la absorción en humanos. Recientemente hemos iniciado la exploración de la barrera hematoencefálica mediante la propuesta de nuevos modelos *in vitro* para predecir el acceso al sistema nervioso central.

I.- Conocer la barrera. Métodos experimentales

En la actualidad existe un amplio abanico de métodos experimentales y computacionales para predecir la absorción en intestino humano. Los métodos más sencillos *in vitro* son los cultivos celulares que presentan la ventaja de su potencial robotización y por ende la alta capacidad de cribado de moléculas. Más cercanos a la realidad fisiológica se encuentran los modelos animales bien *in situ*, es decir mediante la observación directa del tejido de interés en general con el animal anestesiado, o *in vivo* es decir con el animal consciente. Los modelos *in vivo* producen los mejores resultados, por incluir todas las variables fisiológicas, pero obviamente, su capacidad de cribado es baja y no adecuada para el elevado número de compuestos a evaluar en la etapa de descubrimiento. Por otro lado, los modelos *in vitro* ofrecen buenos resultados a la hora de predecir la permeabilidad por difusión pasiva, pero se pierde información cuando existe un transportador de membrana implicado. Por ello cada modelo o método es adecuado para contestar un tipo de pregunta y su adecuada selección es importante, siendo conveniente en la mayor parte de casos, combinar la información proveniente de distintos modelos experimentales.

Por último, el desarrollo de modelos computacionales se basa en la recopilación previa de datos experimentales de los anteriores modelos y la construcción a partir de ellos de algoritmos matemáticos con capacidad predictiva, que a su vez se va mejorando con la continua incorporación de más datos experimentales.

Se describen en la siguiente sección alguno de los métodos de predicción de la absorción mencionados y sus aplicaciones prácticas por ejemplo al estudio de la influencia de excipientes farmacéuticos en la absorción.

Permeabilidad, mecanismos

Un importante número de moléculas atraviesan la membrana intestinal por difusión pasiva y dado que la barrera tiene naturaleza lipídica, la lipofilia es una de las características fisicoquímicas fundamentales que determinan la permeabilidad intestinal. En este sentido nuestro grupo de investigación trabajó durante largo tiempo en estudiar las relaciones matemáticas entre la permeabilidad y el coeficiente de reparto de las moléculas.

1.- Modelos Biofísicos *in situ* en *in vitro*.

La técnica que se ha utilizado en nuestro laboratorio para caracterizar la absorción de los fármacos o candidatos es la descrita por el Profesor Doluisio y colaboradores con ligeras modificaciones. Consiste esencialmente en crear un compartimento estanco en el segmento intestinal de interés con el animal bajo anestesia, en el que se introduce la solución del fármaco y del que se toman muestras a tiempos establecidos con ayuda de las llaves de tres pasos y las jeringas. Ello permite observar la desaparición del compuesto de la luz intestinal debido al proceso de absorción.

Mediante esta técnica se obtuvieron las constantes de velocidad de absorción en intestino delgado completo de rata de numerosas familias de compuestos de carácter ácido, básico y neutro que se correlacionaron con parámetros representativos de su lipofilia como se observa en la Figura 2. Las correlaciones eran de tipo bihiperbólico para la mayoría de familias cuando el peso molecular era inferior a 250 daltons e hiperbólicas cuando el peso molecular era superior a ese valor.

Por otro lado, en colon las correlaciones eran siempre de carácter hiperbólico con independencia del peso molecular. Las conclusiones de todos estos estudios cristalizaron en el modelo biofísico de Pla delfina y Moreno que se resumen de este modo: La absorción intestinal mediante difusión pasiva es el resultado de dos procesos simultáneos, la difusión a través de la membrana intestinal y la difusión a través de los poros acuosos. La correlación entre los valores de constantes de absorción y lipofilia puede representarse como la suma de dos ecuaciones hiperbólicas correspondientes a estos procesos. Una

Intestino Delgado

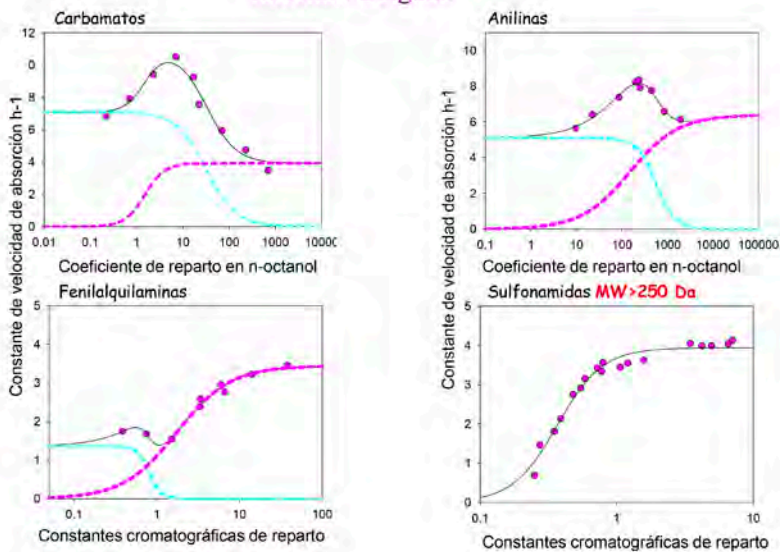


Figura 2. Correlaciones absorción-lipofilia obtenidas mediante la técnica de Doluisio en intestino delgado de rata para diferentes familias homólogas de compuestos

hipérbola directa para describir la difusión transmembrana y una inversa para describir el camino acuoso. Ambas hipérbolas presentan dos valores asintóticos K_m y K_p correspondientes a las constantes de absorción máximas a través de las vías transcelular y paracelular para los elementos más lipófilos y más hidrófilos respectivamente.

Como paso final de este proyecto se deseaba contrastar las conclusiones anteriores utilizando una familia de compuestos de carácter zwitteriónico. Se seleccionaron dos familias de fluoroquinolonas derivadas del norfloxacino y ciprofloxacino con peso molecular superior a los 350 daltons. La compañía de productos veterinarios Cenavisa sintetizó ambas familias por adición de una cadena lateral de longitud creciente en el anillo lateral piperacínico.

Las correlaciones obtenidas en intestino delgado fueron de tipo monohiperbólico por ser todos los elementos de peso molecular mayor a los 250 daltons, con un valor asintótico debido a la resistencia de la capa acuosa de difusión. En la Figura 3 se observa la correlación para las dos familias de derivados quinolónicos.

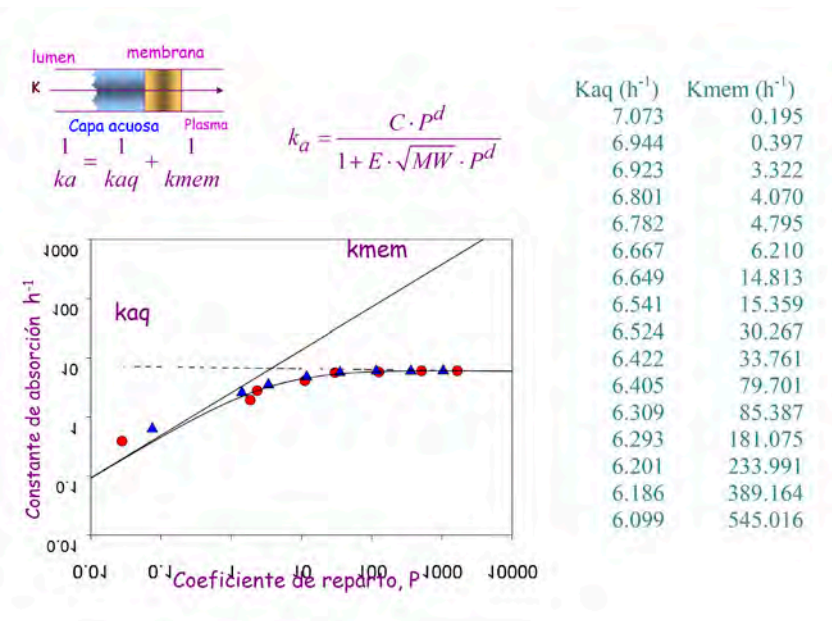


Figura 3. Correlación absorción lipofilia obtenida en intestino delgado para dos familias de derivados homólogos de norfloxacino y ciprofloxacino. Las líneas representan la relación entre difusión por membrana y difusión acuosa con la lipofilia y el peso molecular respectivamente.

Las conclusiones principales de este proyecto fueron que la lipofilia y el peso molecular son factores determinantes de la permeabilidad intestinal de los xenobióticos y que la capa acuosa de difusión puede actuar como factor limitante de la absorción a través de la membrana intestinal. Por otra parte, se desarrollaron modelos matemáticos que permitían predecir el valor de permeabilidad a partir de parámetros fisicoquímicos de determinación sencilla.

2.- Modelado y predicción de la absorción oral.

De lo expuesto en la sección anterior se deduce que para moléculas que se absorben por difusión pasiva es relativamente sencillo tener buenas estimaciones de su potencial de absorción a partir de parámetros fisicoquímicos sencillos como la lipofilia o el peso molecular, sin embargo, cuando hay un proceso de transporte activo implicado la traslación del resultado en el modelo experimental a la especie humana se complica. No obstante, el modelado matemático puede resultar una herramienta excelente para extraer los parámetros del transportador activo en cada modelo y escalar su contribución en sistemas más complejo. Esta aproximación se ilustra a continuación con el estudio que

realizamos sobre una fluoroquinolona que resultó ser sustrato de la glicoproteína P, un transportador de secreción localizado en la membrana apical de los enterocitos y que, debido a ello, su permeabilidad no correspondía a la esperable en función de su lipofilia. Es decir, nuestras predicciones en base al modelo biofísico fallaban.

Con objeto de elucidar completamente el mecanismo de absorción del derivado CNV97100 y establecer un método de cálculo de los parámetros cinéticos de su absorción extrapolable a otros fármacos se realizaron experimentos con esta quinolona en diferentes segmentos intestinales: duodeno, yeyuno, íleon y colon además de en intestino completo. Se observó que a pesar de ser constante el pH de las soluciones de perfusión, el derivado CNV97100 presentaba una permeabilidad sitio-dependiente. Ello hacía sospechar de la participación en su absorción de la glicoproteína P puesto que su nivel de expresión es mayor en los segmentos distales que era donde la permeabilidad de la quinolona era inferior.

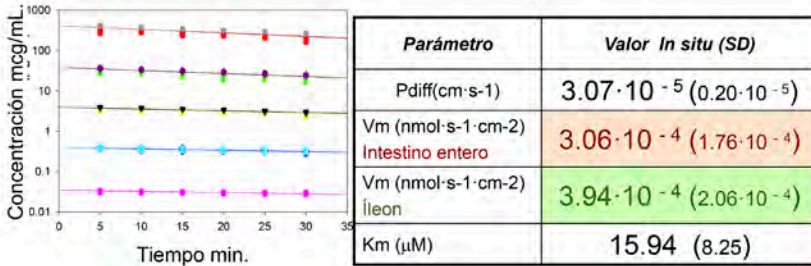
Al realizar experimentos a distintas concentraciones iniciales tanto en íleon como en intestino completo se observó que la permeabilidad de la quinolona se incrementaba al incrementar su concentración inicial de forma consistente con la saturación del transportador de secreción. Al incluir verapamilo en las soluciones de perfusión como inhibidor clásico de la P-gp se observó que todos los valores de permeabilidad se incrementaban a cualquier concentración inicial hasta un valor máximo que corresponde aproximadamente con el valor de la permeabilidad difusional de la quinolona.

Para caracterizar los parámetros del transportador y difusionales en ambos segmentos estudiados (íleon e intestino completo) se diseñaron diversos modelos de complejidad creciente y se procedió al ajuste de todos ellos a los datos experimentales para seleccionar el mejor desde el punto de vista estadístico. El modelo finalmente seleccionado responde a los siguientes supuestos:

- 1) el componente difusional de la quinolona es el mismo a lo largo de todo el intestino ya que se mantuvo constante y al mismo valor el pH de las soluciones de perfusión,
- 2) existe un transportador de secreción situado en la cara apical de los enterocitos.
- 3) la afinidad del transportador se mantiene constante a lo largo de todo el intestino

4) la velocidad máxima depende del nivel de expresión y es por ello más elevada en íleon.

Desde un punto de vista matemático estos supuestos se expresan a través de un conjunto de ecuaciones diferenciales que se muestran en la Figura 4 que incluyen el componente difusional y la secreción activa con valores de Vmax diferentes para reflejar el superior nivel de expresión en íleon y las diferencias en el radio intestinal efectivo. Se confirmó que la Vmax es superior en íleon, es decir se demostró desde un punto de vista funcional y cinético lo que otros autores habían demostrado utilizando en rata técnicas de medida de expresión proteica como el western-blot.



Intestine completo

$$\frac{dC}{dt} = -\left(\frac{2}{R_a} \cdot P_{diff}\right) \cdot C + \frac{2}{R_a} \cdot \frac{V_{max-a} \cdot C}{K_m + C}$$

Íleon

$$\frac{dC}{dt} = -\left(\frac{2}{R_b} \cdot P_{diff}\right) \cdot C + \frac{2}{R_b} \cdot \frac{V_{max-b} \cdot C}{K_m + C}$$

Figura 4. Ecuaciones diferenciales representativas del proceso de absorción de CNV97100 en intestino completo y en íleon de rata. Las velocidades máximas en ambos segmentos son diferentes. En la gráfica se observa la desaparición de la quinolona del lumen intestinal a las diferentes concentraciones iniciales.

En la siguiente fase del proyecto se decidió realizar experimentos con el mismo grupo de fluoroquinolonas en un nuevo sistema experimental: las monocapas celulares de Caco-2. Estas células derivadas de un carcinoma de colon humano crecen y se diferencian como enterocitos intestinales formando capas de una célula con microvilli e uniones intercelulares funcionales. De esta manera es posible cultivarlas sobre soportes porosos para obtener un modelo de barrera intestinal y observar el paso del compuesto de la cara apical a la basolateral o al contrario tal como se muestra en la Figura 5.

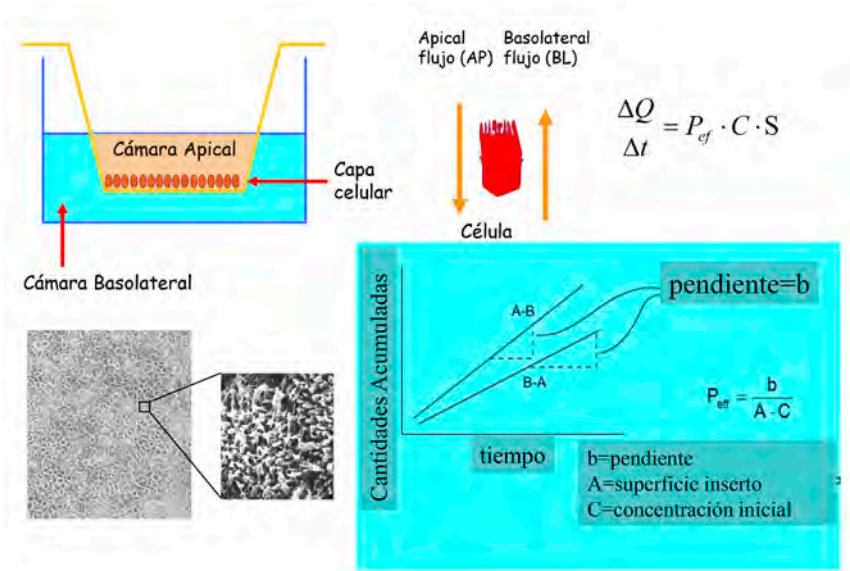


Figura 5. Esquema del cultivo de monocapas Caco-2 para estudio de permeabilidad intestinal. Se observa una fotografía de la monocapa con los microvilli y se ilustra el método de cálculo a partir de las cantidades acumuladas en el compartimento receptor

En el caso de la quinolona CNV97100 se obtuvieron permeabilidades apicales basales en este sistema que se incrementaban al aumentar la concentración por saturación del transportador de secreción y de manera homóloga a los resultados observados *in situ* en rata, mientras que las permeabilidades basales apicales disminuían al aumentar la concentración. El verapamilo también es capaz de ejercer una inhibición competitiva concentración dependiente hasta que la quinolona alcanza su valor de permeabilidad difusional pasiva en

ambas direcciones como se observa en la Figura 6.

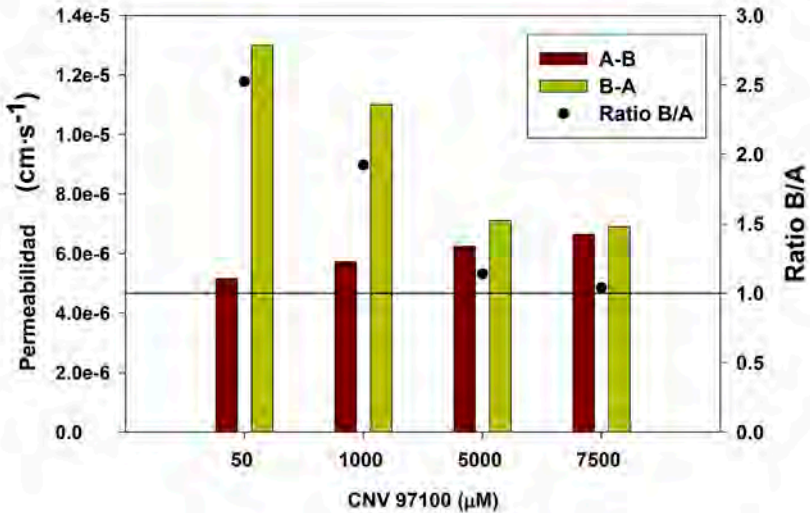


Figura 6. Valores del permeabilidad apical-basal (A-B) y basal-apical (B-A) de la quinolona CNV97100 en cultivos de monocapas Caco-2 a diferentes concentraciones iniciales mostrando en ambas direcciones la saturación del transportador de secreción.

Por ajustado de los diferentes modelos cinéticos a los datos y selección del mejor desde el punto de vista estadístico se concluyó que la quinolona era sustrato de un transportador de secreción localizado en la cara apical con lugar de unión intracelular que corresponde a la hipótesis aceptada para la glicoproteína P. También se pudo establecer que la membrana apical constituye la principal resistencia al transporte y de nuevo que el nivel de expresión de la glicoproteína determina una velocidad máxima superior en las líneas celulares con mayor nivel de expresión de este transportador.

Cuando se comparan los resultados experimentales obtenidos en rata y en monocapas celulares se observa que para todos los fármacos estudiados los valores de permeabilidad son siempre superiores en la rata. Las diferencias se deben a que en el animal están presentes los pliegues intestinales, los villi y los microvilli mientras que las monocapas solo poseen los microvilli de las célu-

las intestinales por lo que la superficie de transporte en ambos sistemas difiere. Por otra parte, la restricción de la vía paracelular debido a las uniones estrechas también puede ser diferente en el animal versus la línea celular además de las posibles diferencias entre niveles de expresión de los transportadores intestinales. Es decir, para correlacionar los parámetros de un sistema con otro se han de tener en cuenta esos tres parámetros. No obstante, como se mostrará en la siguiente sección se ha podido obtener una excelente correlación entre los datos de permeabilidad de las quinolonas obtenidos en rata y en monocapas caco-2 ya que para estas quinolonas la vía paracelular está restringida con lo que su corrección no es relevante y para la mayoría el mecanismo de absorción es la difusión pasiva de forma que sólo debe tenerse en cuenta la diferencia en área efectiva de transporte.

En resumen, esta aproximación matemática a ambos modelos experimentales permitió concluir que los resultados obtenidos *in vitro* son coherentes con los obtenidos *in situ*, que la membrana apical del enterocito es la principal resistencia al transporte y que el modelado matemático es una herramienta valiosa para establecer hipótesis sobre el mecanismo de absorción, la localización del transportador y de la resistencia a la difusión y que además permite el escalado de los datos entre diferentes modelos experimentales.

Como fase final de esta parte del proyecto era necesario demostrar que tanto los valores de permeabilidad intestinal *in situ* en rata como los valores de permeabilidad en monocapas Caco-2 eran capaces de predecir la fracción oral absorbida. Para ello dado que estas quinolonas no presentan efecto de primer paso intestinal o hepático se determinó su biodisponibilidad oral absoluta como medida de la fracción oral absorbida.

Para ello se administraron las diferentes quinolonas por vía oral e intravenosa utilizando una técnica de canulación permanente de la vena yugular en rata de forma que una vez implantada la cánula se puede administrar la solución de fármaco y tomar muestras de plasma para obtener las curvas de concentraciones plasmáticas frente al tiempo. A partir de las áreas bajo la curva (AUC) intravenosas y orales se determinó la Biodisponibilidad oral absoluta de cada quinolona.

En la Figura 7 se muestra la correlación entre valores de permeabilidad de la familia de quinolonas en rata y monocapas Caco-2 con la fracción oral absorbida. Se observa las diferencias de magnitud de los valores de permeabilidad en ambos sistemas y la estimación de la diferencia en área efectiva

de transporte (SF) obtenida por ajuste simultáneo de todos los datos experimentales.

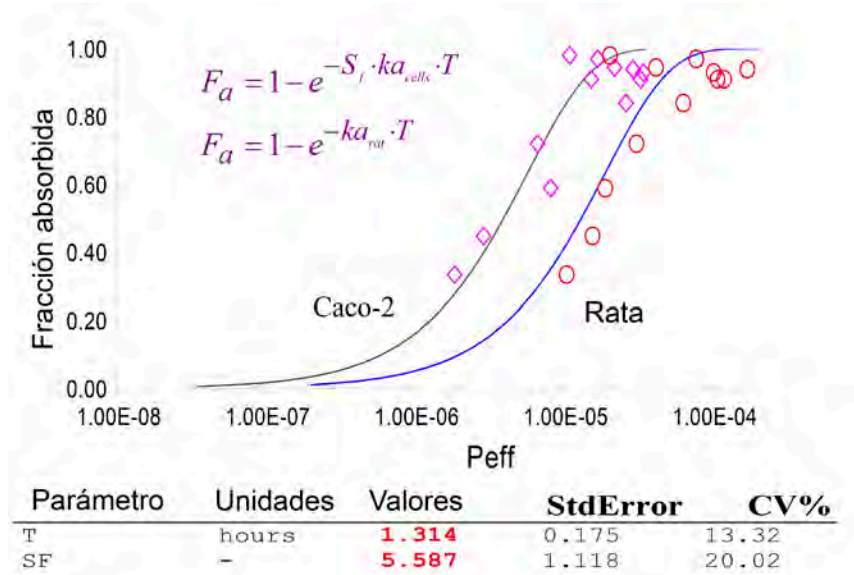


Figura 7. Correlación entre valores de permeabilidad de la familia de quinolonas en rata y monocapas Caco-2 con la fracción oral absorbida. Se observa las diferencias de magnitud de los valores de permeabilidad en ambos sistemas y la estimación de la diferencia en área efectiva de transporte (SF) obtenida por ajuste simultáneo de todos los datos experimentales.

De estos resultados se pudo concluir que la permeabilidad intestinal *in situ* obtenida en rata y la permeabilidad *in vitro* en Caco-2 son buenos predictores de la fracción oral absorbida *in vivo* para fármacos cuyo mecanismo de absorción es la difusión pasiva y que no están limitados por la dosis o la disolución.

Recientemente y gracias a la disponibilidad de valores de fracción oral absorbida desde el colon ha sido posible validar en modelo experimental de perfusión de un solo paso en rata para predecir la absorción en este segmento intestinal, aspecto de gran importancia en la actualidad debido al auge del desarrollo de formulaciones de liberación modificada cuyo lugar de absorción principal será este segmento intestinal. La Figura 8 muestra las correlaciones absorción en colon de rata versus absorción humana en colon y la comparación con otros modelos experimentales como la perfusión en intestino o en Caco-2.

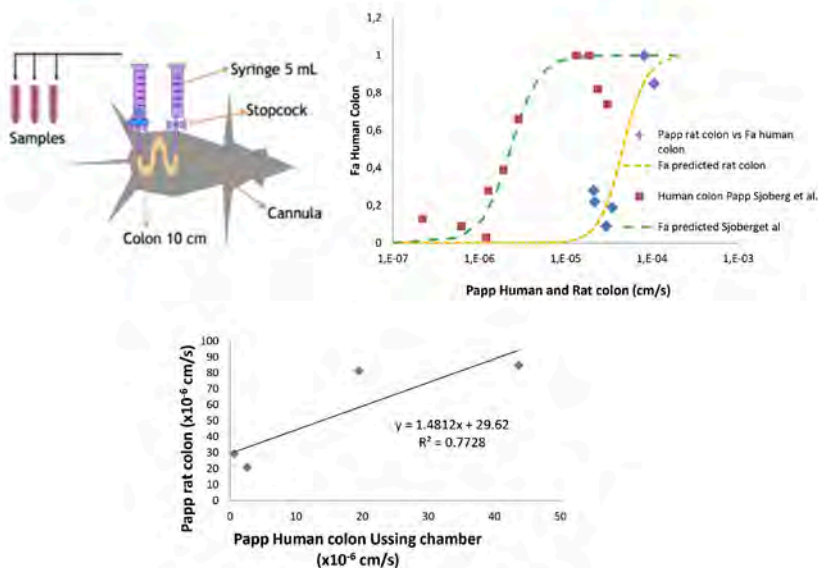


Figura 8. Correlación permeabilidad en colon de rata versus fracción absorbida en colon humano en la parte superior. En la inferior comparación y correlación con otros modelos experimentales.

En resumen, el método experimental seleccionado para caracterizar la permeabilidad depende de la fase del desarrollo, de la necesidad de capacidad de cribado y de la pregunta concreta que se desee responder, por ejemplo, averiguar si la absorbabilidad será suficiente o no o determinar el mecanismo de absorción e identificar el transportador. Un adecuado modelado y tratamiento matemático de los datos permite maximizar la información obtenida y mejorar la extrapolación de los resultados a sistemas de mayor complejidad.

3.- Desarrollo de estrategias de mejora de la absorción

Una vez conocidas las características fisicoquímicas y el mecanismo de absorción de una molécula se puede determinar cuáles son los factores limitantes para su absorción intestinal y en consecuencia diseñar estrategias que permitan mejorar tanto la velocidad como la magnitud de absorción.

Por ejemplo, la Amifostina cuya naturaleza ionizable básica e hidrofílica condiciona una escasa permeabilidad intestinal puede combinarse con otra sustancia de naturaleza ácida para formar un par iónico que de permanecer estable en los fluidos intestinales incrementa la lipofilia global del conjunto y por tanto su permeabilidad a través de la membrana intestinal. En efecto, fue posible mediante su combinación con ácido succínico conseguir un par iónico cuya biodisponibilidad oral en rata duplicaba la del fármaco aislado como se observa en la Figura 9.

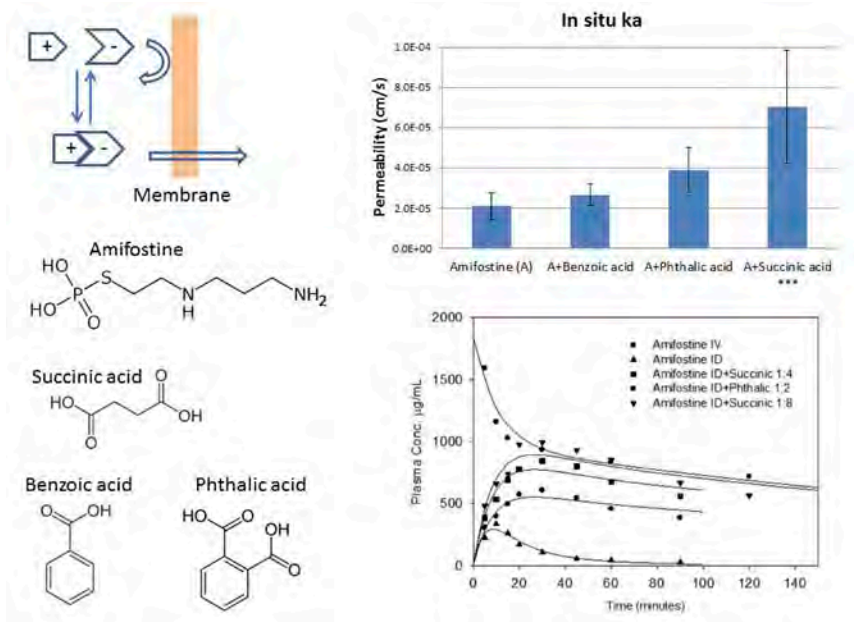


Figura 9. Formación de un par iónico Amifostina-Ácido succínico como estrategia de incrementar su permeabilidad intestinal (figura superior derecha) y su biodisponibilidad oral (figura inferior derecha) en rata wistar.

En el caso de la Beta-Lapachona el problema de la molécula no es tanto su permeabilidad, que es moderada-alta, sino su solubilidad acuosa que limita su velocidad de disolución *in vivo*. En este caso la formación de un complejo con ciclodextrinas mostró dos propiedades favorables, por un lado la mejora en la velocidad de disolución acompañada de un incremento en la permeabilidad gracias a la apertura de la vía paracelular, aspecto que se observó tanto en el modelo celular *in vitro* como *in situ* en rata según se observa en la Figura 10

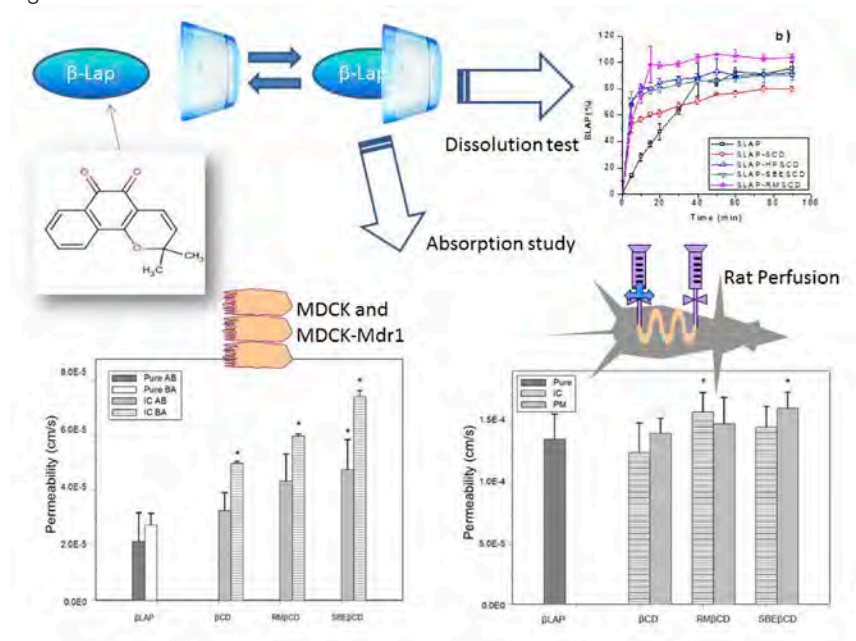


Figura 10. Formación de complejos de Beta-Lapachona con ciclodextrinas a fin de incrementar su velocidad de disolución y su permeabilidad intestinal

Excipientes: ¿inertes o no?

Influencia de los tensioactivos en la permeabilidad intestinal

Los tensioactivos se incluyen como excipientes en muchas formulaciones de fármacos con el objetivo de mejorar la constante de disolución y aumentar la

solubilidad del fármaco. Estos objetivos se basan en su capacidad de reducir la tensión superficial y el ángulo de contacto entre las partículas sólidas y el medio acuoso, mejorando así la capacidad de humectación del fármaco y aumentando la superficie disponible para la disolución del fármaco. Su influencia en la solubilidad total de los fármacos se relaciona con la inclusión de componentes poco solubles en el núcleo apolar de las micelas.

Por otra parte, estos aditivos farmacéuticos actúan como potenciales moduladores de la absorción. Sus efectos sobre la membrana intestinal, (es decir, sobre la permeabilidad del fármaco) son complejos y no están tan bien definidos. Muchos tensioactivos interactúan con las membranas de absorción potenciando la permeabilidad, este efecto se hace particularmente aparente cuando la concentración de tensioactivo en la solución de fármaco es igual o menor que la concentración micelar crítica (CMC). Sin embargo, si la concentración del mismo es mayor que su CMC, este efecto puede disminuir o incluso revertirse.

Para explorar los efectos de los tensioactivos sobre el tracto gastrointestinal, se realizaron ensayos de absorción (con familias de compuestos homólogos, o estructuralmente relacionados) en ausencia y en presencia de tensioactivos y con el fármaco a estudiar en disolución. Los tensioactivos se utilizaron a dos concentraciones diferentes: una concentración menor que la CMC y otra superior a la CMC (concentración supramicelar, CSM). Este diseño experimental permitió diferenciar la influencia de los monómeros de tensioactivo del efecto de las micelas. El siguiente paso fue establecer correlaciones absorción-lipofilia en ausencia y en presencia del aditivo, para determinar los cambios ejercidos por éste. Los ensayos se realizaron en estómago, intestino delgado y colon. Para establecer una hipótesis general adecuada para diferentes fármacos y tensioactivos, las investigaciones se realizaron incluyendo tensioactivos aniónicos, catiónicos y neutros, así como fármacos de carácter ácido, alcalino, neutro o anfótero. Como podrá observarse a continuación, el resultado global sobre la constante de absorción de cada compuesto depende de su propia lipofilia y del tensioactivo.

En los ensayos con tensioactivos sintéticos a CMC, el mejor modelo para describir la relación entre la constante de absorción y la lipofilia corresponde a una relación exponencial. La Figura 8 muestra los resultados obtenidos en colon de rata con lauril sulfato sódico y una serie de ácidos fenil-alkil-carboxílicos. Se observa que las correlaciones entre k_a y P en ausencia de tensioactivos son hiperbólicas, sin embargo, las correlaciones en presencia de CMC de ten-

siactivos sintéticos son siempre exponenciales, si bien con una pendiente bastante pequeña. Si la concentración de tensiactivo es menor o igual que la CMC el efecto limitante sobre los valores de k_a ejercido por la capa acuosa desaparece, lo que implica que no se observa una km. Además, tiene lugar un segundo efecto que consiste en un aumento de la polaridad de la membrana por el tensiactivo. Como se puede observar en la Figura 11, el cambio en la pendiente desde la ecuación hiperbólica a la exponencial puede conducir a un aumento de la constante de absorción, pero también a una disminución en este parámetro.

Tensiactivos sintéticos: Laurilsulfato sódico. Absorción en colon

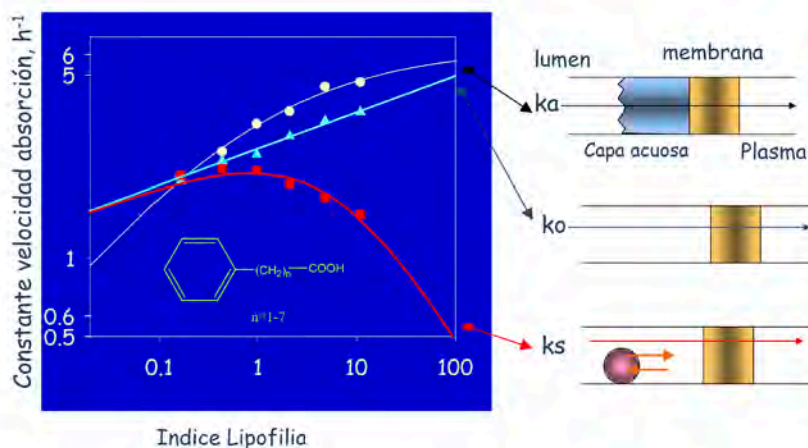


Figura 11. Correlaciones absorción lipofilia obtenidas en colon de rata wistar con una familia de ácidos fenilquilarcarboxílicos en ausencia y presencia de laurilsulfato sódico a dos concentraciones por debajo y por encima de la CMC.

Los tensiactivos naturales como el taurocolato sódico y el glicocolato sódico no son capaces de eliminar el carácter limitante de la capa acuosa de difusión adyacente a la membrana por el lado luminal. Por esta razón, en la administración de fármacos en presencia de estos tensiactivos naturales a concentraciones iguales a sus CMC, las correlaciones absorción-lipofilia siguen siendo hiperbólicas, como las obtenidas sin aditivos. En la Figura 12 se observan las diferencias entre las correlaciones obtenidas en presencia de polisorbato 80 y taurocolato sódico.

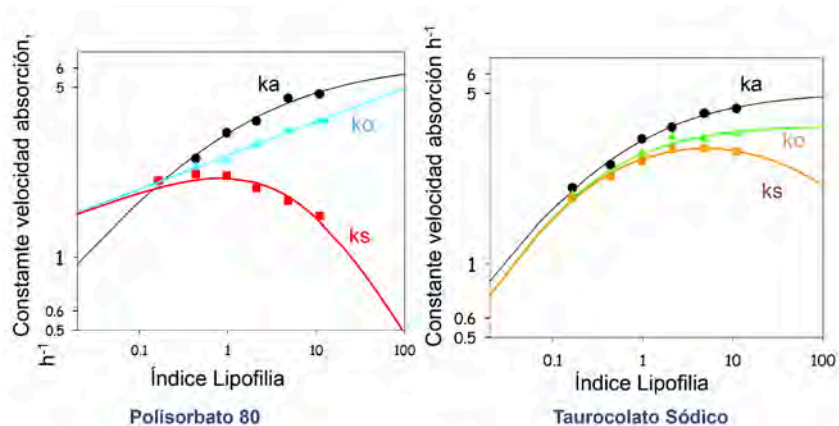


Figura 12. Comparación de los efectos de un tensiactivo sintético, polisorbato 80 y una sal biliar como tensiactivo natural

Los estudios de absorción realizados en presencia de tensiactivos en estómago de rata permitieron proponer un mecanismo para el efecto ulcerogénico demostrado por estos aditivos tanto sintéticos como las sales biliares naturales.

En presencia de tensiactivos por debajo de su CMC, las correlaciones obtenidas en estómago pueden ser exponenciales (tensiactivos sintéticos) o hiperbólicas (tensiactivos naturales). Estas últimas se representan en la Figura 13 junto a la correlación obtenida en ausencia de aditivos. En general, hemos observado un aumento global y significativo en todas las constantes de velocidad de absorción. Este hecho sugiere la posibilidad de que los tensiactivos destruyan la barrera hidrófoba, conduciendo a la exposición de la mucosa gástrica al ambiente ácido. Una vez la capa de fosfolípidos ha sido retirada, la membrana lipídica representa la principal resistencia a la difusión en presencia de tensiactivos sintéticos, puesto que éstos reducen de manera efectiva la resistencia acuosa, ello conduce a una relación exponencial; sin embargo, en presencia de tensiactivos naturales, la capa acuosa permanece intacta y las correlaciones son hiperbólicas pero ambos tipos de surfactantes eliminan la capa de fosfolípidos lo que puede explicar su potencial ulcerogénico. Todos estos resultados en combinación con los resultados obtenidos en los ensayos realizados en intestino delgado se resumen en las siguientes conclusiones.

ABSORCIÓN GÁSTRICA EN PRESENCIA DE TAUROCOLATO SÓDICO: INTERPRETACIÓN DE SU EFECTO ULCEROGÉNICO

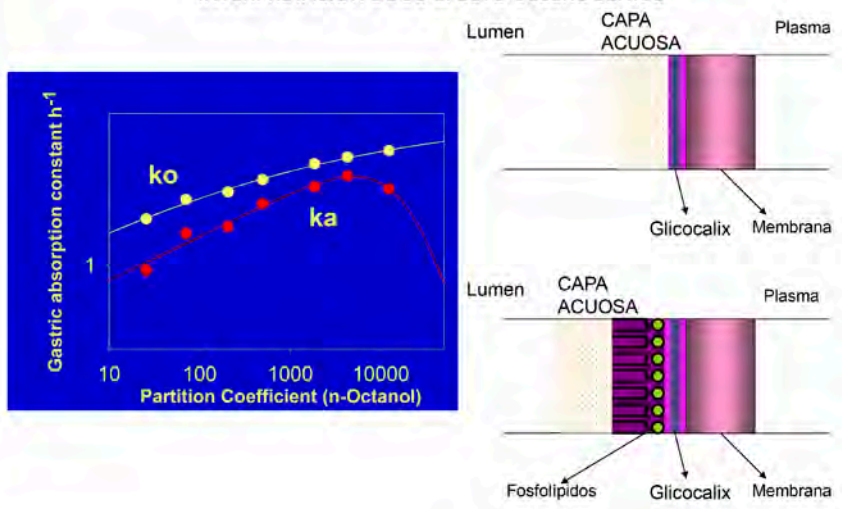


Figura 13. Correlación absorción lipofilia para una serie de ácidos fenilalquilcarboxílicos en ausencia (k_a) y presencia (k_o) de Taurocolato sódico a una concentración inferior a su CMC.

1. Los tensiactivos farmacéuticos eliminan el efecto limitante de la capa acuosa estática en la difusión del soluto hacia la membrana intestinal.

2. Los tensiactivos farmacéuticos incrementan la polaridad de la membrana, haciéndola más permeable para sustancias altamente hidrofílicas.

3. Cuando un tensiactivo sintético es añadido a concentración supramicelar, los efectos anteriores permanecen casi completamente enmascarados por la solubilización micelar de los xenobióticos. En consecuencia, puede producirse un descenso de la permeabilidad aparente del fármaco en función de su reparto en las micelas.

4. Los tensiactivos naturales no eliminan la resistencia de la capa acuosa de difusión posiblemente a su menor capacidad de disminuir la tensión interfacial.

5. La capacidad de solubilización de los tensiactivos naturales es menor que la de los sintéticos debido al menor número de moléculas de surfactante por micela y su estructura más rígida. Esta capacidad de solubilización se incrementa en presencia de fosfolípidos y lecitinas que incrementan el tamaño y la fluidez micelar.

II.- El sistema de clasificación Biofarmacéutica

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, (BCS), es un método que permite clasificar los principios activos de acuerdo a su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal y que sirve en primer lugar como herramienta para entender los factores limitantes de la absorción oral y en segundo lugar para establecer cuando los ensayos de disolución *in vitro* pueden utilizarse como predictivos del comportamiento *in vivo*. El BCS considera la permeabilidad intestinal y la solubilidad acuosa en combinación con la velocidad de disolución como los tres factores más importantes que modulan la velocidad y cuantía de la absorción de un principio activo y por tanto su biodisponibilidad a partir de formas farmacéuticas sólidas de uso oral de liberación inmediata.

Fundamentos teóricos del BCS

La “primera ley de la absorción” se basa en considerar el proceso de permeación a través de la membrana intestinal en términos difusionales. Si se considera la primera ley de Fick para definir la velocidad de difusión a través de la membrana tal y como se representa en la Figura 14, suponiendo el intestino como un tubo de radio R y longitud L en el cual la forma farmacéutica libera el fármaco, que se disuelve en los fluidos intestinales produciendo un determinado perfil de concentración en la vecindad de la membrana intestinal, el proceso de absorción está definido por la siguiente ecuación:

$$J = P_{eff} \cdot C_w \quad \text{Ecuación 1}$$

Donde:

P_{eff} = Permeabilidad efectiva

J = Flujo de difusión a través de la pared intestinal (masa/área/tiempo).

C_w = Concentración del fármaco en la vecindad de la membrana.

Fundamentos teóricos del BCS

"Primera ley de la absorción de fármacos"

$$J = \frac{1}{A} \frac{dM}{dt} = P_{\text{eff}} \cdot C_w$$

$$J^{\text{Max}} = P_{\text{eff}} \cdot C_s$$

La máxima absorción se produce cuando $C_w = C_s$, la solubilidad del compuesto.

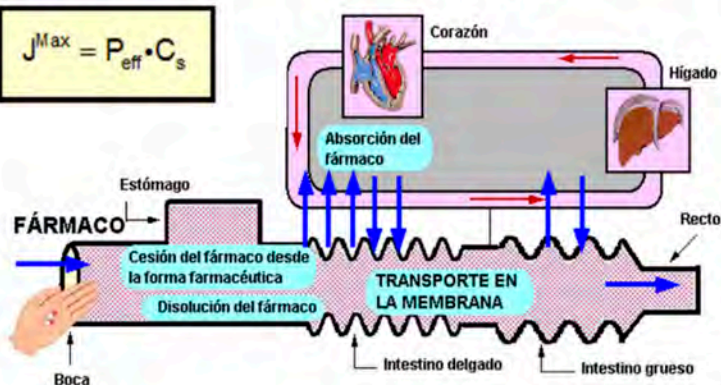


Figura 14. Representación del flujo del fármaco a través de un segmento intestinal. Tomado de Amidon y Bermejo Modern Biopharmaceutics Versión española 6.0 2005.

Adicionalmente del esquema anterior puede deducirse el siguiente principio.

Si dos medicamentos que contengan el mismo principio activo producen el mismo perfil de concentración a lo largo del tiempo en la vecindad de la membrana intestinal, tendrán la misma velocidad y magnitud de absorción y serán por ello necesariamente bioequivalentes⁶.

Dos condiciones adicionales deben cumplirse para que la afirmación anterior sea cierta y es que la velocidad de disolución *in vivo* de ambas formulaciones es la misma en todas las condiciones luminales y que ninguna de ellas contenga excipientes que puedan alterar la permeabilidad o la velocidad de tránsito intestinal. En resumen, se concluye que la solubilidad, la permeabilidad intestinal y la velocidad de disolución son los principales factores biofarmacéuticos que afectan la velocidad y la magnitud de absorción intestinal de un fármaco.

⁶ Amidon G. et al. *Pharm Res* 12, 1995,413-420

Por ello el sistema de clasificación biofarmacéutica, BCS. Clasifica los principios activos en cuatro clases según dos posibles niveles (alto o bajo) de estos dos factores, permeabilidad y solubilidad.

Clases del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS) e implicaciones farmacéuticas.

La combinación de estos dos factores y sus dos niveles conduce a las cuatro clases del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS). Por definición en el BCS un fármaco es altamente soluble si la mayor dosis administrada es totalmente soluble en 250 mL. Este volumen no es arbitrario, es precisamente el del vaso de agua con el que se administra la medicación oral en los ensayos clínicos, en particular en los de bioequivalencia, y además es una estimación conservadora del promedio de volúmenes acuosos presentes en el tracto gastrointestinal. Un fármaco es altamente permeable si su fracción oral absorbida es mayor del 85 % (en ausencia de limitaciones debido a solubilidad o disolución).

De esta forma, en base a su clase BCS, es sencillo identificar los factores limitantes de la absorción y establecer cuando será posible encontrar correlaciones entre la disolución *in vitro* de la forma de liberación inmediata y su absorción *in vivo* según se resume en el Cuadro 1.

<p>Clase 1. Alta Solubilidad, Alta Permeabilidad El vaciado gástrico es el limitante de la absorción si la disolución es rápida. Si la disolución es rápida en todas las condiciones luminales la formulación de liberación inmediata se comporta como una solución (para las que se eximen los estudios de Bioequivalencia) <u>Correlaciones IVIVC:</u> No esperables. Sólo si disolución más lenta que vaciado o en formas de Liberación controlada</p>	<p>Clase 2. Baja Solubilidad, Alta Permeabilidad. La absorción está limitada por la disolución <i>in vivo</i>. Si existe una correlación <i>in vitro-in vivo</i> validada se pueden comparar formulaciones con el ensayo validado de disolución. <u>Correlaciones IVIVC:</u> posibles incluso para formas de liberación inmediata si el método <i>in vitro</i> reproduce la disolución <i>in vivo</i>.</p>
<p>Clase 3. Alta Solubilidad, Baja Permeabilidad El factor limitante es la permeación y depende menos de la formulación (en ausencia excipientes que afecten a la misma). Como los clase 1 si la disolución es muy rápida se comportan como disoluciones y se puede eximir el estudio de bioequivalencia <i>in vivo</i> y realizarlo <i>in vitro</i>.</p>	<p>Clase 4. Baja Solubilidad, Baja Permeabilidad. Solubilidad y permeabilidad son ambos factores limitantes. <u>Correlaciones IVIVC:</u> No esperables aunque requiere estudios caso a caso dependiendo de que factor predomine en la limitación a la absorción.</p>

*Cuadro 1. Características de las 4 clases del BCS, posibilidad de realización de ensayos *in vitro* de Bioequivalencia (Bioexenciones) y de establecimiento de correlaciones *in vitro-in vivo*.*

Los principios científicos del BCS se reflejan en las guías tanto de la FDA⁷ como de la EMA⁸ con objeto de establecer el método más apropiado para establecer la bioequivalencia entre formulaciones farmacéuticas orales de liberación inmediata de un mismo principio activo. En estas guías se introduce el concepto de bioexención (“Biowaiver”) entendiéndose como tal la posibilidad de realizar los estudios de bioequivalencia mediante comparación de perfiles de disolución *in vitro*. Es decir, se exime del uso de datos en humanos y se autoriza su sustitución por datos *in vitro* de disolución aunque en última instancia la bioequivalencia entre las dos formulaciones debe quedar establecida. Aunque el debate científico continúa abierto sobre qué clases del BCS y en qué condiciones serían candidatas a una bioexención, en la actualidad las guías admiten esta alternativa sólo para *principios activos de clase 1 y clase 3 en formulaciones orales de liberación inmediata*. En este caso se acepta que la elevada solubilidad del principio activo y su rápida disolución garantizan que estará disuelto antes de vaciar del estómago, de forma que es éste parámetro fisiológico el que limita la absorción y por tanto al llegar disuelto al intestino desde ambas formulaciones en comparación nada se opone a admitir que serán bioequivalentes. Lo que debe establecerse a continuación es cuales son los límites formales para realizar la clasificación y de qué manera debe llevarse a cabo el ensayo de bioequivalencia *in vitro*.

7 FDA. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System Guidance for Industry. <https://www.fda.gov/media/70963/download>

8 EMA. Guideline on the Investigation of Bioequivalence. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf

Bioequivalencia *in vitro* e *in silico*

Bioequivalencia In vitro: Bioexenciones

La posibilidad de demostrar la bioequivalencia y por tanto garantizar la calidad de los medicamentos accesibles a la población mediante estudios *in vitro* de disolución en base a los criterios científicos del BCS es un aspecto de especial relevancia para los países en vías de desarrollo. Por otro lado han de considerarse las implicaciones éticas de realizar un estudio en voluntarios humanos cuando desde el punto de vista científico no es esencial para el objetivo final (demostrar la bioequivalencia). En cierta manera el BCS supone la aplicación de la política de las tres R (reducir, refinar, remplazar) nacida para la experimentación animal, a la experimentación en humanos. Por ello, un análisis relevante es evaluar cuantos principios activos serían potenciales candidatos a las mencionadas bioexenciones.

Con este fin se realizó una clasificación provisional de los principios activos contenidos en la lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud, OMS. La clasificación se realizó a partir de datos de solubilidad obtenidos de fuentes bibliográficas fácilmente accesibles y de los datos de permeabilidad humana de 29 fármacos modelo y su correlación con sus coeficientes de reparto.

Tomando el dato de solubilidad se calcularon los números de dosis de los 123 principios activos contenidos en los medicamentos orales de liberación inmediata de la lista. Se encontró un 67% de fármacos con $Do < 1$, es decir de alta solubilidad.

Para la clasificación de permeabilidad se tomó la correlación entre las permeabilidades humanas conocidas de 29 fármacos y su Log P o cLogP estimado. Se tomó como referencia el metoprolol y se clasificó como de alta permeabilidad a todos aquellos fármacos cuyo LogP o cLogP fuera superior al del metoprolol.

Un total de 53% (43.1%) y 62 (50.4%) fármacos presentaban LogP y cLogP respectivamente superiores al metoprolol y se consideraron de alta permeabilidad.

Como se muestra en la Figura 15 los porcentajes promedios (según se

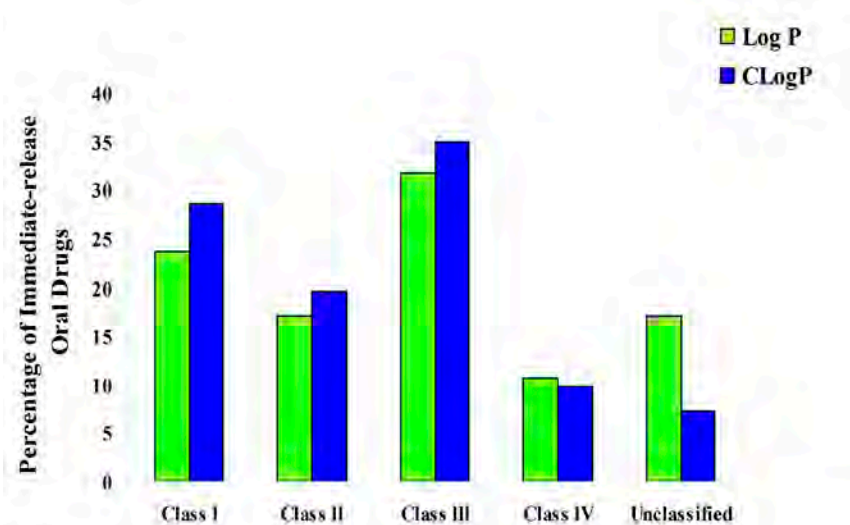


Figura 15. Distribución por clases del BCS de los medicamentos orales de liberación inmediata incluidos en la lista de medicamentos esenciales de la OMS.

use LogP o CLogP) de fármacos en cada clase del BCS hallados fueron los siguientes: 23% de clase 1, 17% de clase 2, 32% en la clase 3, 11% en clase 4 y un 17% quedó sin clasificar por no poder calcular su LogP o cLogP.

Resultados muy similares fueron obtenidos por otros autores que recopilaron datos experimentales de solubilidad y permeabilidad de diversas fuentes bibliográficas⁹. Estos resultados sugieren que de admitirse las bioexenciones para los fármacos clase 3 como propone el reciente documento de la OMS y ya se ha implementado en algunos países latinoamericanos y la propia guía de la EMA (European Medicines Agency) un 55% de los fármacos esenciales de la OMS serían candidatos a demostrar su bioequivalencia *in vitro* lo que comporta repercusiones éticas y económicas importantes en los países en vías de desarrollo para los que es necesario garantizar la accesibilidad de su población a los medicamentos sin perder las garantías esenciales de calidad.

9 Lindenberg M, Kopp S, Dressman JB. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. *Eur J Pharm Biopharm.* 2004 Sep;58(2):265-78.

Biosimulación In silico de ensayos de Bioequivalencia.

Las recomendaciones actuales de las guías europeas y americanas sobre los estudios de bioequivalencia presentan discrepancias en cuanto a la selección del analito en aquellos fármacos que presentan metabolitos activos, en particular si el sistema farmacocinético pierde la linealidad debido al paso metabólico. Dichas recomendaciones se basaron en estudios previos de biosimulación en los que el modelo cinético utilizado presentaba a nuestro juicio defectos estructurales o no reflejaba la realidad fisiológica. Por ello decidimos diseñar un nuevo modelo semifisiológico representado en la Figura 16 que a diferencia de los anteriores incluyera

Nuevo modelo para simulaciones ensayos BE: Fármaco-Metabolito

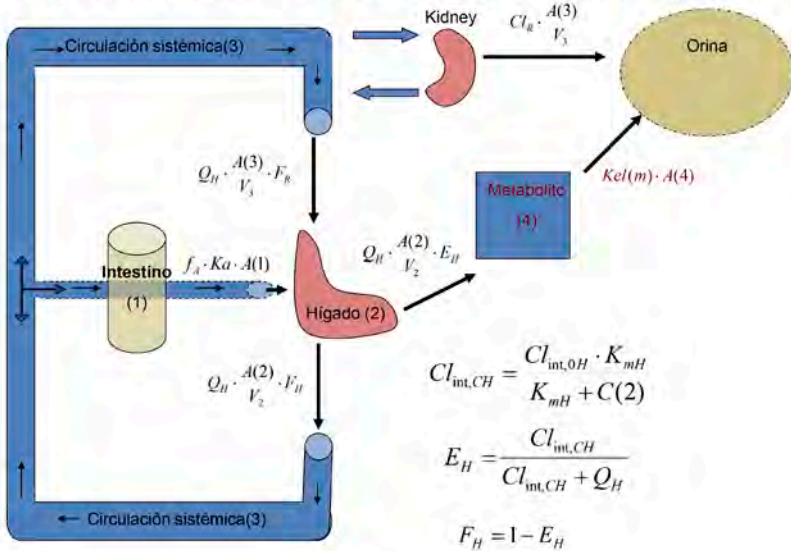


Figura 16. Esquema del modelo farmacocinético utilizado para la simulación de ensayos clínicos de bioequivalencia con seguimiento del fármaco padre y su metabolito. Posteriores modelos incorporaron varias vías metabólicas y metabolitos secundarios..

1. Compartimento intestinal, hepático y plasmático para padre y metabolito.
2. En el lumen intestinal fármaco en forma sólida, disuelta y posibilidad de degradación luminal.

3. Tiempo de tránsito como límite para el proceso de absorción.
4. Proceso de recirculación del fármaco a través del órgano metabolizador.
5. Posibilidad de metabolismo lineal o no lineal cambiando el valor de la Km.

Para diseñar los escenarios se consideraron las 4 clases del BCS, la posibilidad de que el fármaco tuviera alto o bajo aclaramiento intrínseco, alta o baja variabilidad y se consideraron 6 tipos de productos problema de calidad decreciente (menor velocidad de disolución) con respecto al producto de referencia.

En la Figura 17 se esquematizan algunos de estos escenarios. Todos estos escenarios se utilizaron para simular los niveles plasmáticos del fármaco padre y metabolito en 1000 estudios de bioequivalencia con 24 sujetos por estudio añadiendo la variabilidad estándar los parámetros cinéticos y a partir

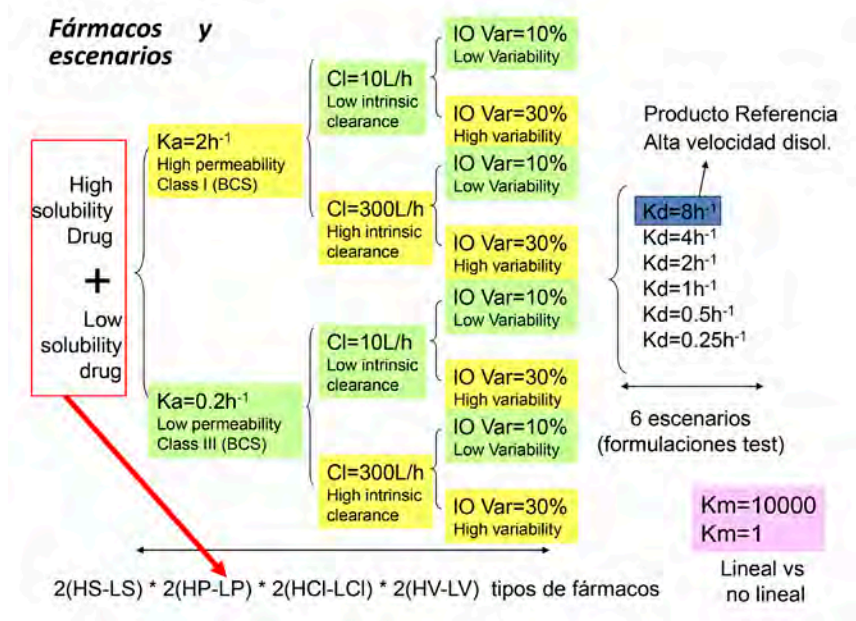


Figura 17. Resumen de algunos de los escenarios utilizados para la simulación de los ensayos de bioequivalencia que incluyen las 4 clases del BCS, dos niveles de aclaramiento intrínseco, dos niveles de variabilidad, escenarios en situación lineal o no y diferentes calidades de la formulación problema.

de las curvas se estableció el cociente entre los parámetros de interés, es decir C_{max} y AUC de los dos analitos a fin de determinar cuál de los dos detectaba antes la pérdida de calidad de la formulación problema.

Adicionalmente todas las simulaciones se repitieron en condiciones de dosis múltiples tras alcanzar el estado estacionario.

La novedad de estas simulaciones es que el modelo cinético utilizado es más próximo a la realidad fisiológica y se ha estudiado de manera simultánea factores que en las simulaciones previas se analizaron de manera separada como el alto o bajo aclaramiento intrínseco o diferentes valores de fracción absorbida.

Las conclusiones fundamentales de todas estas simulaciones corroboraron que en la mayoría de los casos el fármaco padre en diseño a dosis única es el mejor analito que refleja la calidad de la forma farmacéutica. No obstante, se detectaron escenarios particulares como los fármacos con bajo aclaramiento intrínseco en situación no lineal en los que el estado estacionario es el diseño de elección con el fármaco padre como analito. Los resultados de los diversos escenarios pueden consultarse en la bibliografía relevante sobre este tema incluida al final de este documento.

El intestino *in vitro*

Los ensayos de disolución de formas farmacéuticas se han usado de manera rutinaria para el control de calidad de las mismas, aunque dichos ensayos, en aparatos descritos en las farmacopeas -como el aparato de cestillos o paletas-, no necesariamente permiten predecir el comportamiento *in vivo*. Estos dispositivos no reflejan las características fisiológicas del tracto gastrointestinal, como los volúmenes de fluidos o los cambios dinámicos de pH. En las últimas décadas con objeto de obtener dispositivos capaces de mimetizar la disolución en el intestino humano se han desarrollado diversos aparatos entre los que destaca el simulador gastrointestinal (GIS) de la Universidad de Michigan que se representa en la Figura 18

El dispositivo contiene 3 cámaras de disolución que simulan el estómago, duodeno y yeyuno y dos reservorios de secreciones gástricas y duodenales. Las secreciones se bombean a 1 ml/min. El estómago se vacía en el duodeno con una cinética de primer orden de semivida 13 min. El volumen del

duodeno se mantiene constante en 50 mL mediante la transferencia de su con-

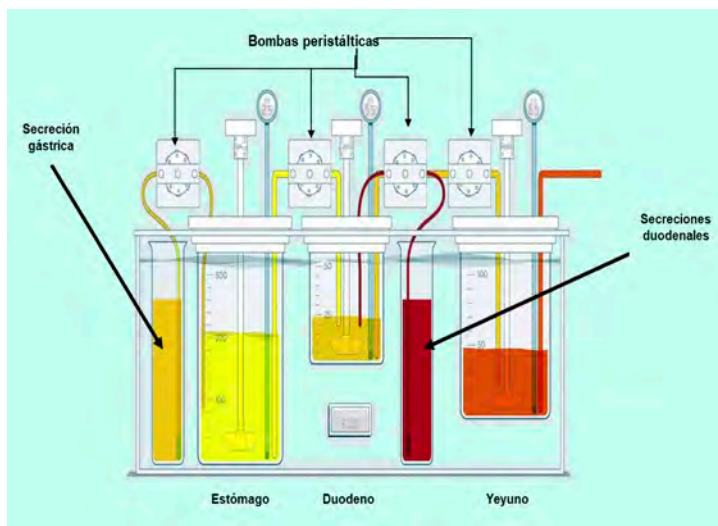


Figura 18. Estructura del simulador gastrointestinal GIS.

tenido al yeyuno. El sistema se mantiene bajo agitación discontinua y atemperado a 37°C. El pH se monitoriza en las 3 cámaras.

Este dispositivo permite simular la disolución en estómago en un volumen de fluido más parecido al contenido del estómago tras ingerir un vaso de agua, el vaciado del fluido y las partículas en suspensión en el duodeno con el cambio de pH consecuente (por la neutralización gracias a las secreciones duodenales) y su posterior tránsito a yeyuno. El tránsito entre los tres compartimentos y los cambios de pH dinámicos son especialmente importantes para simular la disolución *in vivo* de bases débiles que pueden sufrir fenómenos de sobresaturación tras el vaciado gástrico y posterior precipitación en intestino.

En la siguiente Figura se muestra como las fracciones disueltas en las tres cámaras permitieron mediante convolución matemática predecir los niveles plasmáticos de posaconazol de diferentes formulaciones de esta base tras su administración en voluntarios sanos

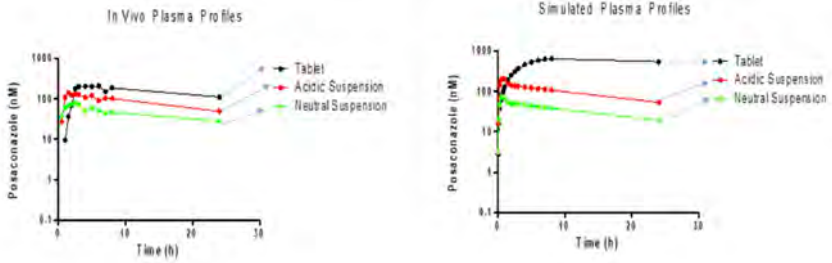
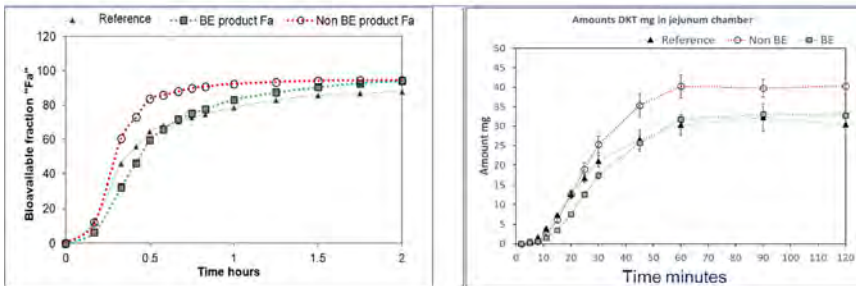


Figura 19. Niveles plasmáticos de tres formulaciones de posaconazol en comprimido, suspensión neutra y suspensión acidificada en voluntarios sanos (grafica izquierda) y niveles plasmáticos predichos mediante convolución de las concentraciones disueltas *in vitro* en el dispositivo GIS.

Asimismo, ha sido posible reproducir la disolución *in vivo* de la sal de un ácido débil: Desketoprofeno trometamol. Para este fármaco se disponía de datos de dos ensayos de Bioequivalencia en humanos. En uno de los ensayos se demostró bioequivalencia pero en el otro la formulación problema falló el ensayo. Como se observa en la Figura 20 las fracciones disueltas en la cámara yeyuno del GIS se corresponden con las fracciones absorbidas calculadas a partir de los niveles plasmáticos mediante deconvolución. Las fracciones disueltas y absorbidas son prácticamente superponibles.



In vivo absorption

In vitro GIS dissolution

Figura 20. Fracciones disueltas *in vitro* en el dispositivo GIS en yeyuno (grafica derecha) y fracciones absorbidas calculadas a partir de los niveles plasmáticos de dos estudios de bioequivalencia.

Similar capacidad predictiva del comportamiento *in vivo* se ha demostrado para otros principios activos como dipiridamol¹⁰, ketokonazol¹¹, itraconazol¹² o dasatinib¹³.

Las repercusiones prácticas del desarrollo de estos sistemas para la industria farmacéutica son notables dado que suponen una herramienta de desarrollo de formulaciones a fin de seleccionar aquellas con predicciones de un mejor rendimiento *in vivo* y en el caso de validarse la correlación *in vitro-in vivo* como las mostradas en los ejemplos el ensayo de disolución permitiría el remplazo del estudio de bioequivalencia en humanos según se describe en las guías de la EMA y la FDA.¹⁴

III.- Observando en directo el intestino

Estudios de intubación en humanos

El diseño de un dispositivo que mimetice el proceso de disolución intestinal requiere un detallado conocimiento de las variables fisiológicas implicadas en el proceso. Para ello la observación directa del mismo mediante estudios de intubación realizados en voluntarios sanos es una de las alternativas experimentales de elección. Con esta finalidad la FDA financió sendos proyectos de investigación dirigidos por la universidad de Michigan, uno centrado en el estudio en humanos y otro en el dispositivo *in vitro*¹⁵. Se diseñó un estudio clínico para observar los procesos luminales mediante un tubo diseñado al efecto que permite simultáneamente la toma de muestras de fluidos intestinales y las medidas manométricas de presión.

El análisis de los fluidos luminales permite la determinación de su pH a cada tiempo de muestreo, la medida de la concentración de fármaco en diso-

10 Matsui K, et al. *Mol Pharm.* 2017 Apr 3;14(4):1181-1189

11 Tsume Y et al. *Eur J Pharm Sci.* 2017;102:126-139

12 Matsui K, et al. *J Pharm Sci.* 2016;105(9):2804-2814.

13 Tsume Y et al. *Eur J Pharm Sci.* 2015;76:203-12.

14 Gonzalez-García I. et al. *Drug Dev Ind Pharm.* 2015;41(12):1935-47

15 *Innovations in Regulatory Science: In Vivo Predictive Dissolution (iPD) to Advance Oral Product Bioequivalence (BE) Regulation* : Grant reference HHSF 223201510157C

lución y total, la estimación de la capacidad tamponadora de los fluidos y la medida de la concentración del marcador no absorbible administrado junto al fármaco. Las medidas manométricas con el tratamiento adecuado permiten la identificación de la fase de motilidad, la identificación de las contracciones fase III post dosis (la onda de vaciado gástrico) y la caracterización de otros índices de motilidad.

El medicamento seleccionado para este estudio fue el Ibuprofeno en comprimidos orales de liberación inmediata a una dosis de 800 mg que se administró en ayunas y en presencia de una dieta líquida acompañado de 250 ml de agua con una concentración conocida de rojo de fenol como marcador no absorbible. Se tomaron muestras de estómago, duodeno y yeyuno durante un periodo de 8 horas y en cada voluntario asimismo se midieron sus concentraciones plasmáticas durante el mismo periodo.

El estudio de la evolución de las concentraciones de rojo de fenol en los tres segmentos intestinales permitió mediante un modelo matemático mostrar que el estómago no se comporta como un único compartimento homogéneo a partir del cual se produce en vaciado mediante una cinética de primer orden. Esta estructura es la implementada en la mayor parte de programas de modelado cinético fisiológico. En el estudio se observó que desde la primera toma de muestra la concentración de rojo de fenol observada en estómago se encontraba muy por debajo de la concentración administrada mientras que en duodeno se observaba una aparición casi inmediata de concentraciones muy elevadas.

Después de construir modelos compartimentales de complejidad creciente se demostró que el que mejor reproducía los resultados experimentales era un modelo de estómago con dos compartimentos, cuerpo y antro y una porción del fluido ingerido que se vaciaba de manera rápida en duodeno sin transitar por cuerpo y antro. A esta porción del flujo se la denominó "Bypass". Un fenómeno similar se había observado en presencia de alimentos, pero nunca hasta ahora se había descrito en ayuno. En la Figura 21 se observa las concentraciones de Rojo fenol experimentales en los tres segmentos, los valores predichos por el modelo y la estructura del mismo.

Se observó adicionalmente que la fracción de fluido que escapaba rápidamente hasta el duodeno dependía de la fase de motilidad del voluntario considerado. Aquellos voluntarios que presentaron tiempos hasta la fase 3 de contracciones gástricas de vaciado post dosis (TMMC) más cortos, es decir

estaban en un periodo de motilidad alta, tuvieron fracciones de bypass más elevadas. La aplicación práctica de este modelo ha consistido en el cálculo (indirecto a través de las concentraciones de rojo fenol) de los volúmenes de fluidos en cada compartimento y su evolución con el tiempo. Esta información se incorporará en el simulador gastrointestinal (GIS) para optimizar las velocidades de flujo de las bombas y la geometría de los compartimentos *in vitro*.

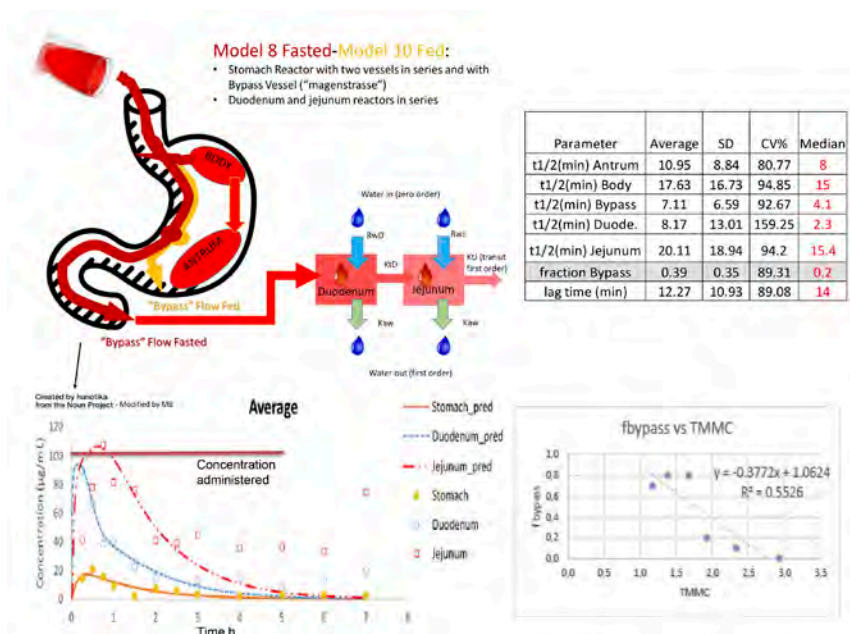


Figura 21. Estructura del modelo cinético compartimental diseñado para explicar la evolución de las concentraciones de rojo fenol en el estómago, duodeno y yeyuno de voluntarios humanos. Se muestran los parámetros de velocidad de tránsito en forma de semividas y la fracción de fluido que escapa rápidamente hacia el duodeno. Dicha fracción está relacionada con la fase de motilidad del voluntario.

Respecto al Ibuprofeno, se consiguieron datos de concentraciones en estómago, duodeno, yeyuno y plasma para cada voluntario y se realizó un análisis preliminar para explorar la relación entre la disolución *in vivo* y las variables fisiológicas que se midieron simultáneamente como pH, motilidad y capacidad tamponadora de los fluidos.

El análisis preliminar mostró una clara asociación entre las concentraciones disueltas de Ibuprofeno en intestino y la evolución temporal del pH en cada segmento. Por otra parte, por primera vez se demostró a través de datos

in vitro que las velocidades de absorción en plasma son proporcionales a las concentraciones disueltas del fármaco que determinan el gradiente para la difusión a través de la membrana intestinal.

En la Figura 22 se observa la evolución temporal de los valores de pH promedios en duodeno y yeyuno representados junto a las concentraciones promedias de ibuprofeno disuelto en ambos compartimentos. En la gráfica de derecha se superponen los valores de pH promedios en intestino, las concentraciones promedias en intestino y las velocidades de absorción obtenidas por deconvolución desde los niveles plasmáticos. La línea vertical indica el tiempo al que en promedio se produce la onda de vaciado gástrico y se observa que las concentraciones máximas tanto en intestino como en plasma se producen tras ese instante indicando que el vaciado determina la llegada de una fracción importante de la dosis al intestino en ese instante en donde el pH para su disolución es más favorable gracias a la coordinación del complejo motor-secretor.

En resumen, este estudio ha permitido demostrar por primera vez de

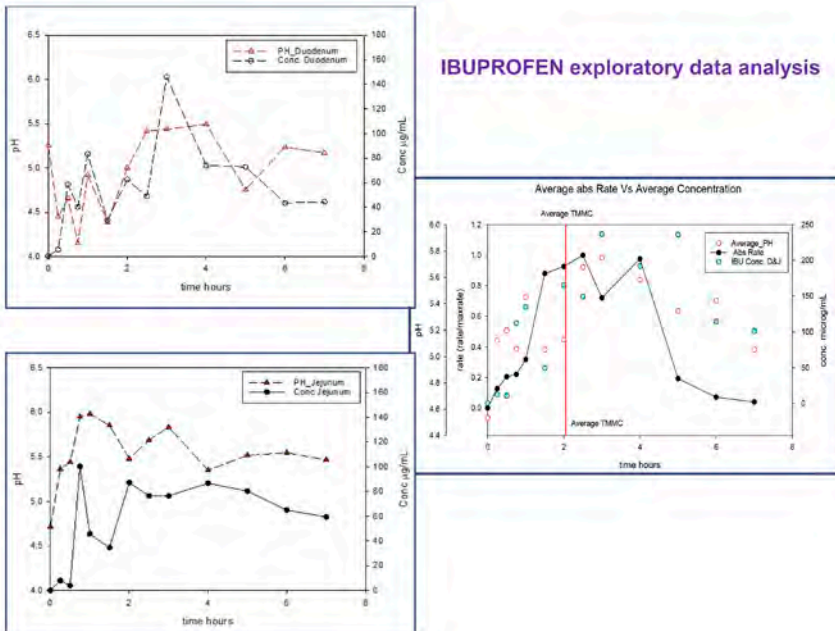


Figura 22. Análisis preliminar de las concentraciones intestinales de ibuprofeno y parámetros fisiológicos como el pH y la motilidad.

manera experimental que la disolución *in vivo* del ibuprofeno (fármaco clase 2 ácido) depende del pH de los fluidos lumbales y de la fase de motilidad en el momento de la administración. En particular, la onda de vaciado en fase III ("housekeeper wave") determina la llegada de una fracción importante de la dosis del fármaco en estado sólido al intestino delgado donde su disolución genera la fuerza motriz para la absorción. Esta información, junto con los parámetros obtenidos en el modelado cinético de los datos servirán para la mejora del simulador gastrointestinal *in vitro* (GIS) así como de los programas de modelado cinético-fisiológico.

B. El cerebro, la fortaleza derrotada.

El acceso de un fármaco o de un componente funcional al Sistema Nervioso Central (SNC) puede ser vital si su receptor diana se encuentra allí localizado o por el contrario, un fenómeno no deseable si dicha sustancia origina efectos secundarios a nivel cerebral. La efectividad de los nuevos principios activos y nutracéuticos se relaciona directamente con su interacción con la barrera hematoencefálica (BBB) y su acceso a rutas bioquímicas a nivel central.

Del mismo modo que en la actualidad ya se dispone de modelos *in vitro* capaces de simular otras barreras fisiológicas como la gastrointestinal o la membrana del epitelio renal, también se han realizado numerosos intentos de encontrar modelos *in vitro* para la BBB cuya estructura fisiológica se muestra en la Figura 23. Generalmente se trata de cultivos de células endoteliales cerebrovasculares de diversos animales como ratas, cerdos, ovejas, vacas y también humanas. Si bien estos cultivos son complejos y laboriosos, presentan elevada variabilidad y las uniones intercelulares *in vitro* no presentan la misma

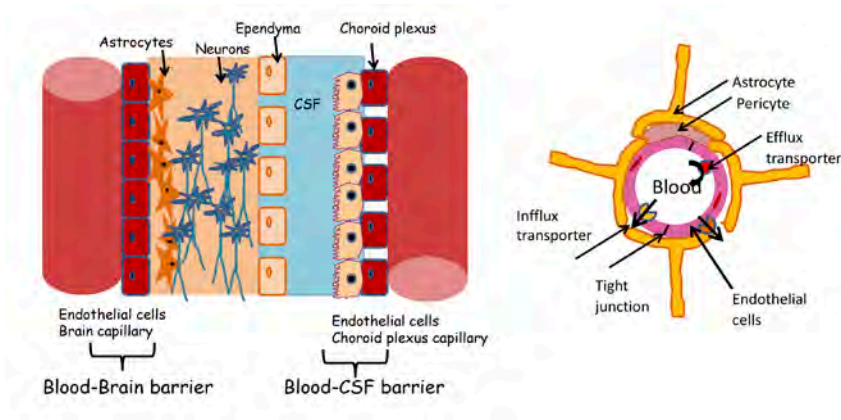


Figura 23. Esquema de la Barrera hematoencefálica (BBB) y de la Barrera sangre-fluido cerebroespinal (CSF)

integridad que *in vivo*.

Los cultivos celulares presentan diversas ventajas para el estudio de la penetración a nivel del SNC de xenobióticos entre ellas la reducción del tiempo, coste y controvertida experimentación animal y la posibilidad de automatizar los ensayos para integrarlos en sistemas de alta capacidad de cribado (high-throughput screening) que se utilizan en la industria farmacéutica para discernir entre cientos de candidatos posibles.

Modelos *in vitro*

Los parámetros relevantes para establecer el grado de acceso de un fármaco al SNC son la permeabilidad a través de la barrera hematoencefálica (o el producto PS) la fracción libre en plasma, f_u (disponible para atravesar la barrera), el volumen de distribución en el SNC, V_u y el coeficiente de reparto cerebro/plasma (cociente de las concentraciones correspondientes, K_p) y su logaritmo (Log BB) Estos parámetros requieren tres sistemas experimentales diferentes para su determinación dificultando el cribado rápido de moléculas. Uno de los objetivos de nuestra investigación se centra en desarrollar un sistema experimental modificado, basado en las monocapas celulares que permita predecir simultáneamente PS, f_u , V_u y K_p .

El coeficiente K_p se usa habitualmente como indicativo de la magnitud de acceso al SNC, sin embargo, K_p representa el reparto del fármaco a cerebro y no necesariamente es indicativo de las concentraciones de fármaco libre en fluido intersticial (K_p uu) que es el parámetro de interés farmacológico.

Con el fin de obtener los valores de K_p uu a partir de los datos de K_p y de fracción libre f_u es necesario un tercer parámetro V_u brain según la siguiente ecuación:

$$K_{p,uu} = \frac{C_{u,brainISF}}{C_{u,plasma}} = \frac{A_{brain} V_{u,brain}}{C_p \cdot f_u} = \frac{K_p}{f_u \cdot V_{u,brain}}$$

Ecuación 2

Donde V_u brain representa el volumen aparente de distribución o en otras palabras la relación entre la cantidad de fármaco en cerebro (A brain) y la concentración libre de fármaco (su interpretación es análoga al Volumen de distribución aparente V_{ss} en farmacocinética donde no representa un volumen acuoso real sino el cociente entre cantidad en organismo y concentración plasmática en estado estacionario). Ello implica que para obtener valores de K_p u u y PS son necesarios cuatro sistemas experimentales, uno para K_p otro para f_u , otro para V_u brain y otro para PS.¹⁶¹⁷

El esquema del sistema *in vitro* propuesto por nuestro grupo utilizando monocapas Caco-2, MDCK y MDCK-Mdr1 se muestran en la siguiente Figura 24.

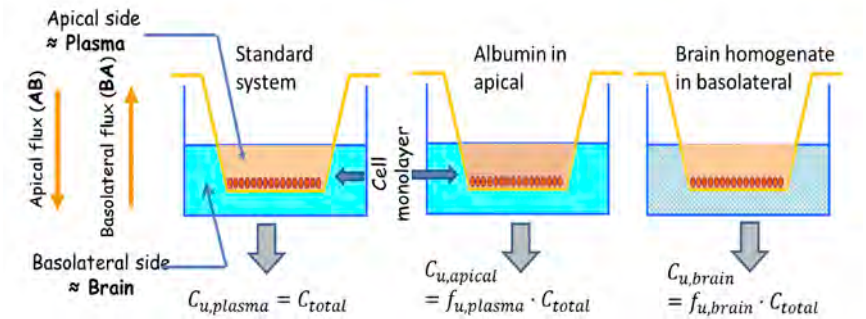


Figura 24. Esquema del sistema con monocapas celulares propuesto como modelo de la BBB

Experimentos estándar. En un experimento *in vitro* en monocapas celulares estándar o clásico se realizan estudios en ambas direcciones, desde la cámara basal a -apical (Pba) y de apical a basal (Pab).

Experimentos en presencia de albúmina. La concentración de albúmina es de 4% para que esté en porcentaje similar a la sangre humana. La solución de fármaco con albúmina se coloca en la cámara apical (compartimento de la sangre). Estos experimentos de transporte en presencia de albúmina se

16 De Lange EC. The mastermind approach to CNS drug therapy: translational prediction of human brain distribution, target site kinetics, and therapeutic effects. *Fluids and barriers of the CNS*, 2013; 10(1): 12.

17 Fridén M, Gupta A, Antonsson M, Bredberg U, Hammarlund-Udenaes M. In vitro methods for estimating unbound drug concentrations in the brain interstitial and intracellular fluids, *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, 2007; 35(9):1711-9.

llevan a cabo en las células MDCKII y MDCKII-MDR1 en dirección AB.

Experimentos con homogeneizado de cerebro. El homogeneizado de cerebro se mezcla con tampón de fosfato (pH 7,4 180 mM) en diferentes proporciones (1: 3; 1: 1 y 1: 4) para obtener la dilución adecuada de homogeneizado de cerebro. El homogeneizado de cerebro se coloca en la cámara basolateral en los experimentos con células MDCKII y MDCKII-MDR1.

Cuando los experimentos se realizan al mismo pH en ambas cámaras, el ratio de la permeabilidad basal-apical (PBA) y permeabilidad apical-basal (PAB) se puede utilizar para detectar la presencia de transportadores involucrados en el paso de la sustancia a ensayar a través de la membrana. Se considera que existe un transportador de secreción involucrado en la paso del fármaco cuando $(PBA / PAB > 2)$ o mecanismos de transporte mediados por portadores de absorción $(PBA / PAB < 0,8)$.

La estimación de los parámetros relevantes a partir del modelo experimental se realizó para un grupo de 10 fármacos del siguiente modo

- El parámetro fu *in vitro* p se obtiene de la relación de la permeabilidad obtenida en la dirección AB en los experimentos de albúmina, Papp ALB, y la permeabilidad en la dirección AB en el experimento estándar, Papp A►B,
- El parámetro fu *in vivo* p, está relacionado con la concentración de fármaco no unido en el cerebro y la concentración total en el cerebro.
- El parámetro fu *in vitro*, b se obtiene a partir de la relación entre los valores de permeabilidad aparente BA obtenidos en presencia de homogeneizado, Papp HOM y Papp B►A la permeabilidad en la dirección basal-apical de los experimentos estándar.
- El parámetro Kp, uu se define como la relación entre la concentración de fármaco no unido en el cerebro y la concentración de fármaco no unido en el plasma en estado estacionario.

Si la difusión pasiva es el único mecanismo implicado en el transporte de fármaco a través de la membrana, Kp, uu es igual a 1. Si Kp, uu es inferior a 1, significa que hay un transportador implicado de favorecer el paso del fármaco del cerebro a la circulación sistémica mientras que si Kp, uu es mayor que

1, significa que existe un mecanismo de transporte que favorece el paso del fármaco de sangre al cerebro.

El parámetro K_p *vitro*, u_u puede definirse como la relación entre las permeabilidades aparentes apical-basolateral y basolateral-apical que se obtienen en los experimentos estándar.

V_u en el cerebro puede estimarse con la siguiente ecuación

$$V_u, b = V_{ECF} + (1/f_u, b) \cdot V_{ICF}$$

Ecuación 3

donde V_{ECF} es el volumen del fluido extracelular (líquido intersticial del cerebro) y V_{ICF} es el volumen intracelular cerebro. Si el fármaco no se une a ningún componente celular, f_u, b es casi 1, y V_u, b es igual a $V_{ECF} + V_{ICF}$, (cuyo valor es aproximadamente $0,8 \text{ ml} \cdot \text{gramo de cerebro}^{-1}$) ($0,2 \text{ ml} \cdot \text{gramo de cerebro}^{-1} + 0,6 \text{ ml} \cdot \text{g cerebro}^{-1}$). Del mismo modo, V_u, b es mayor que $0,8 \text{ ml} \cdot \text{gramo de cerebro}^{-1}$ cuando f_u, b es pequeño.

Los fármacos utilizados en el estudio cubrían un ámbito amplio de lipofilia y de unión a proteínas plasmáticas y se disponía de datos *in vivo* en humanos de los parámetros a estudio.

La Figura 25 resume las relaciones *in vitro-in vivo* de los parámetros f_u , K_p , u_u y V_u y demuestra la capacidad del modelo propuesto de predecir estos parámetros *in vivo*.

I.- Caballos de Troya

Nuestro próximo objetivo con este modelo es su mejora, mediante la expresión-en las células utilizadas-de transportadores y receptores presentes en la barrera hemato-encefálica a fin de explorar la creación de los llamados "caballos de Troya", es decir moléculas híbridas o compuestas por el fármaco y un sustrato del transportador-receptor de interés que son por tanto reconocidos y transportados al otro lado de la membrana donde se regenera el fármaco

(mediante hidrólisis, por ejemplo). Esta estrategia se ha utilizado con éxito en otras barreras como la intestinal, donde los denominados “profármacos” han permitido el incremento de la fracción oral absorbida de moléculas con escasa capacidad de absorción por sus desfavorables propiedades físico-químicas.

Acceso al SNC: Cruzando la BBB

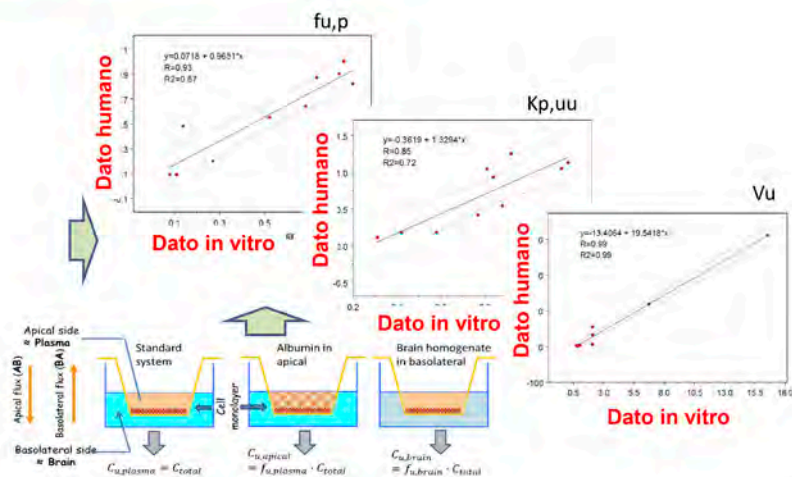


Figura 25. Resumen de los resultados experimentales obtenidos en el nuevo modelo in vitro propuesto de BBB. Las tres correlaciones in vivo-in vitro obtenidas para f_u , Kp_{uu} y V_u muestran la capacidad predictiva del sistema.

Un ejemplo de esta estrategia que planeamos utilizar en la BBB y se aplicó con éxito en la barrera intestinal se muestra a continuación para ilustrar este concepto.

En la Figura 26 se muestra la estructura química de la Floxuridina y Gemcitabina y del dipéptido utilizado para sintetizar sus dos profármacos. Las moléculas originales debido a sus características fisicoquímicas poseen una permeabilidad por difusión pasiva escasa lo que determina una biodisponibilidad oral baja. El objetivo de esta síntesis de derivados con un dipéptido era incrementar la permeabilidad a través del concurso del transportador de péptidos PEPT1.

Ambos profármacos fueron capaces de incrementar la permeabilidad en células Caco-2 de manera significativa, tanto por incremento del componente difusional como por su afinidad por el transportador de péptidos PEPT1.

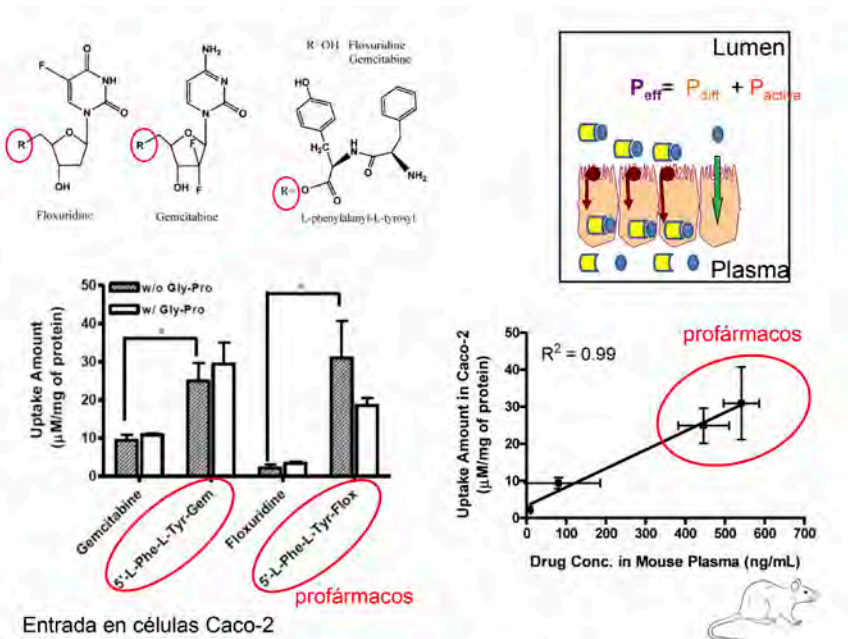


Figura 26. Profármacos de Gemcitabina y Floxuridina con afinidad por el transportador de péptidos PEPT1 que demostraron incrementar la permeabilidad tanto *in vitro* en células Caco-2 como *in vivo* en ratones¹⁸

Estos alentadores resultados en el modelo *in vitro* se confirmaron mediante ensayos *in vivo* en ratones. Al administrar los fármacos y los profármacos por vía oral a ratones se encontró una perfecta correlación entre las permeabilidades de los profármacos y el incremento en los niveles plasmáticos con respecto a las moléculas originales¹⁸. Muchos otros receptores endoteliales se están explorando con prometedores resultados¹⁹.

18 Tsume Y, Borrás Bermejo B and Amidon GL. The dipeptide monoester prodrugs of floxuridine and gemcitabine-feasibility of orally administrable nucleoside analogs *Pharmaceuticals* (Basel). 2014 ;7(2):169-91.

19 Julia V. Georgieva JV, Hoekstra D and Zuborn IS. *Smuggling Drugs into the Brain: An Overview of Ligands Targeting Transcytosis for Drug Delivery across the Blood-Brain Barrier. Pharmaceuticals* 2014, 6(4), 557-583

3.- Conocimiento sin fronteras: La biofarmacia como herramienta de desarrollo social.

La investigación y desarrollo de nuevos medicamentos es un proceso complejo y lento con un coste estimado de 1000 millones de dólares y una duración promedio de 12 a 15 años. Por ello, la probabilidad de tener éxito en la búsqueda de nuevas moléculas eficaces y seguras es muy baja y es asequible de manera casi exclusiva a las industrias farmacéuticas fuertes y competitivas de las grandes economías mundiales. No obstante, la industria farmacéutica latinoamericana es un eje de desarrollo esencial, no solo por su potencial económico sino como garante del acceso a la población de medicamentos de calidad, pero simultáneamente accesibles económicamente.

La comercialización de un medicamento seguro y de calidad requiere tres actores: la industria, las autoridades regulatorias y las instituciones de investigación públicas o privadas, entre ellas las universidades como generadoras del conocimiento. Las leyes y normativas referentes al medicamento deben desarrollarse sobre bases científicas y es esencial, asimismo, que estén armonizadas, a fin de facilitar la existencia de mercados comunes como motor económico y mecanismo de integración regional.

La estrategia para armonizar regulaciones en el área del medicamento es formar un grupo de profesionales que, con un lenguaje común, desarrollen su actividad en la industria o en instituciones reguladoras gubernamentales para garantizar que los estándares exigidos son desarrollables por la industria y evaluables con conocimiento por las autoridades.

Sobre esa idea el Instituto de Salud Pública de Chile en la persona de la Dra. Regina Pezoa inició en el año 2003 cursos de formación dirigidos a sus propios miembros, pero también a profesionales en industria farmacéutica y universidad en aspectos como la estabilidad de medicamentos o la evaluación biofarmacéutica. Se desarrollaron así los programas de biofarmacia BP1, BP2, BP3 y BP4 y otros cursos homólogos en Santiago, Valparaíso, Viñas del Mar,

Iquique, San José de Costa Rica, Brasilia, Sao Paulo, Asunción, que permitieron no sólo la capacitación de cientos de profesionales latinoamericanos sino también la creación de una red de contactos entre los docentes y sus instituciones. Ese grupo de trabajo se ha consolidado finalmente en una Red, la Red Biofarma como herramienta de un proyecto de cooperación al desarrollo financiado por el Programa Alfa iii de la Comisión Europea. El objetivo de la Red Biofarma es continuar con la estrategia iniciada con los BP's a través de los programas de formación e investigación propuestos y dejar consolidados en las universidades participantes grupos científicos (destinatarios) que sigan ofertando esa formación a las futuras generaciones de farmacéuticos y otros profesionales de la salud. Sería deseable que la Red pueda extenderse, a través de nuevos proyectos, a otros países de América Latina; contribuyendo así a elevar la competencia de la industria farmacéutica local y su impacto en los sistemas de salud latinoamericanos y en su población en general (beneficiarios finales).

De forma general, como se esquematiza en la Figura 27, los resultados alcanzados en el proyecto Red-Biofarma quieren favorecer la armonización re-

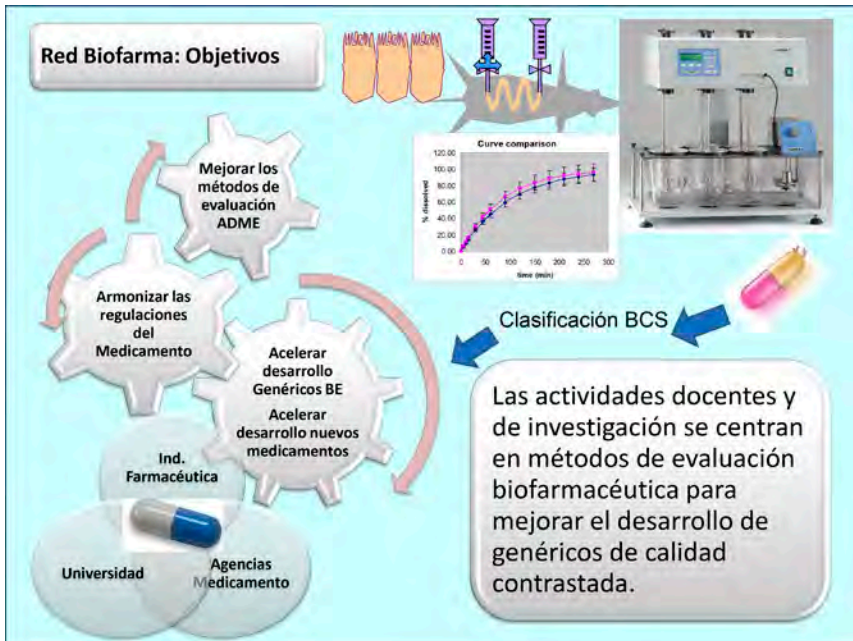


Figura 27. Objetivos generales de la Red Biofarma que utiliza los programas de formación como herramienta de fortalecimiento de la industria farmacéutica en América Latina.

gulatoria en el campo de la bioequivalencia a través de la implementación de los criterios científicos del sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS), acelerando la llegada al mercado de medicamentos genéricos (multifunte) de calidad contrastada y accesibles, contribuyendo a solucionar problemas socia-

La clasificación BCS para promover el acceso a medicinas esenciales. Beneficios:



Figura 28. Beneficios de la clasificación de principios activos según el BCS con repercusión en diferentes aspectos relacionados con el desarrollo y distribución de medicamentos.

les, beneficiando la salud y la calidad de vida de la población y reforzando la competitividad de la industria farmacéutica de América Latina.

De manera paralela al desarrollo de los Cursos Internacionales de Biofarmacia promovidos por el ISP en Chile, la Agencia Española de Cooperación Internacional apoyó a través de 3 proyectos de investigación la formación docente en Biofarmacia y el equipamiento de un laboratorio de química computacional en la Universidad Central de Las Villas en Cuba que fortaleció la colaboración existente e impulsó el desarrollo de una línea de trabajo de correlaciones estructura absorción orientada al diseño racional de nuevos candidatos a fármacos en enfermedades de alto impacto social. El Profesor Miguel Angel Cabrera Perez, investigador principal del grupo Cubano fue a su vez uno

de los promotores y redactores del proyecto RedBiofarma.²⁰

Todas estas actividades formativas se han materializado en la edición de dos libros, uno en formato CD_Rom editado por la Drug Delivery Foundation²¹ y otro electrónico de la editorial electrónica de la Universidad Miguel Hernández.²²

La relevancia de garantizar la accesibilidad de las medicinas que cumplan los estándares de calidad y bioequivalentes al producto que demostró eficacia clínica en la fase 3 pre-comercialización es un punto en las líneas estratégicas de la Organización Mundial de la Salud que ha iniciado recientemente un proyecto encaminado a la clasificación experimental de los fármacos incluidos en la lista de medicamentos esenciales en formas orales e liberación inmediata.

El primer paso de este proyecto es la determinación de la solubilidad de las sustancias para lo que ha sido necesario definir un protocolo experimental que permita armonizar los resultados en diferentes laboratorios. Nuestro laboratorio participó en la validación inicial de este protocolo y en la actualidad estamos determinando la solubilidad de 15 nuevos compuestos. Aquellos que demuestren alta solubilidad (es decir sean clase 1 o 3 del BCS) podrán beneficiarse en el futuro de la posibilidad de demostrar bioequivalencia in vitro, evitando innecesarios ensayos en humanos con las consecuencias éticas y económicas correspondientes. En la Figura 29 se resumen todos los beneficios derivados de la aplicación del BCS en el desarrollo de medicamentos orales.

20 *Proyectos financiados por la AECl Referencias: D/024153/09; B/020808/09; B/020808/08*

21 *<http://www.ddfint.org/modern-biopharmaceutics>*

22 *<https://editorial.edu.umb.es/2015/05/24/metodologias-biofarmaceuticas-en-el-desarrollo-de-medicamentos/>*

4.- Nuestras barreras futuras

El avance en las ciencias biofarmacéuticas se ha centrado hasta el momento en el desarrollo de modelos que reflejan el intestino humano adulto y sano y la barrera hematoencefálica sana. Este es el punto de partida para analizar las alteraciones que se producen en la membrana intestinal y cerebral en diversas patologías desde el Crohn hasta el Alzheimer. Las alteraciones patológicas de los volúmenes de fluidos intestinales y su composición, diferentes patrones de motilidad y cambios en la permeabilidad de la barrera son aún terreno por explorar y traducir a modelos *in vitro*. En el caso de la BBB también necesitamos indagar sobre las alteraciones en su composición, expresión de transportadores y resistencia difusional.

Otro aspecto de nuestro interés es el desarrollo de modelos *in vivo* e *in vitro* de grupos de población concretos como la población pediátrica. Las especiales características de la barrera intestinal y de la fisiología cambiante del tracto gastrointestinal durante el desarrollo requerirán, no uno, sino varios modelos que reflejen los distintos grupos de población infantil desde los recién nacidos, los neonatos a los lactantes, niños y adolescentes.

Estas diferencias hacen necesaria la redefinición del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica para cada uno de los grupos de edad. Es necesario definir los nuevos criterios de clasificación, ya que por ejemplo el volumen de 250 mL para la clasificación de solubilidad no corresponde con los volúmenes en el intestino infantil y a su vez necesitamos determinar los factores limitantes de la absorción en cada grupo pediátrico. Este aspecto es de gran importancia en formulación magistral extemporánea ya que para garantizar el comportamiento similar de distintas formulaciones sería deseable estandarizar aquellas cuyos principios activos estén limitados por la disolución. Nuestro grupo de investigación está trabajando ya en la definición de un nuevo BCS pediátrico.

Por otra parte, el paradigma del desarrollo farmacéutico está cambiando en los últimos años de la producción centrada en el “paciente promedio” al diseño centrado en grupos de pacientes concretos. La opinión de los pacien-

tes y cuidadores, que conocen de primera mano sus preferencias, necesidades, dificultades para la toma de la medicación y capacidad de cumplimiento, se toma cada vez más en cuenta por parte no sólo de la industria farmacéutica sino también de las agencias reguladoras²³.

Como ejemplo cabe mencionar que la administración de medicamentos orales se adapta en ocasiones a estas necesidades especiales con alternativas no contempladas durante el desarrollo clínico. Ante nuestra recomendación de que los medicamentos que se toman en ayunas se acompañen siempre con un vaso de agua, se nos planteó la dificultad de algunos pacientes geriátricos para la ingesta de líquidos. Muchos de ellos experimentan problemas de deglución que suelen paliarse con el uso de viscosizantes con la medicación triturada sin que apenas tengamos nociones de las posibles alteraciones que ello podría conllevar en la biodisponibilidad. Esta línea de investigación sugerida por la Dra. Marival Borrás-Bermejo es un ejemplo de diálogo entre investigadores farmacéuticos y médicos de atención primaria y de la necesaria y positiva colaboración entre los distintos profesionales de la salud. En este caso la aproximación desde el BCS puede guiar en la toma de decisiones para predecir cambios negativos en la absorción y diseñar estrategias que los eviten. A día de hoy estamos explorando la influencia de los viscosizantes habituales en la liberación y disolución de medicamentos frecuentes en pacientes geriátricos para establecer en función de la clase BCS del principio activo si estas alteraciones pueden o no tener consecuencias clínicas.

23 <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/cder-patient-focused-drug-development>

5.- Conclusiones

La vía oral es la más usada y fisiológica y la mejor aceptada por los pacientes. Para la mayor parte de principios activos, sería deseable que fuera posible el desarrollo de formulaciones orales en particular en patologías crónicas. Ello requiere disponer en la etapa de descubrimiento y desarrollo de métodos experimentales capaces de predecir la capacidad de absorción intestinal de la molécula, sus mecanismos de transporte y su lugar de liberación óptimo. Adicionalmente, se deben caracterizar su solubilidad y velocidad de disolución desde la forma farmacéutica a fin de caracterizar los factores limitantes en su absorción gastrointestinal. Los modelos experimentales de estudios de perfusión en animales y los estudios *in vitro* en monocapas de células epiteliales han demostrado una capacidad predictiva adecuada para fármacos que se absorben por difusión pasiva. La determinación de la permeabilidad intestinal es uno de los parámetros necesarios para la clasificación de fármacos según el BCS y el establecimiento de aquellos casos en los que es factible la determinación de la bioequivalencia mediante ensayos de disolución *in vitro*.

Por otro lado, cuando existe un transportador implicado en la permeación, el adecuado modelado matemático del proceso de transporte permite maximizar la información obtenida a partir de resultados experimentales y escalar adecuadamente los parámetros de un modelo *in vitro* a la especie humana.

El desarrollo de modelos *in vitro* de la barrera intestinal ha servido de guía para desarrollar modelos celulares de otras barreras como la hematoencefálica que al tener condicionantes diferentes requieren modificaciones de las condiciones experimentales. Con el adecuado diseño experimental y tratamiento matemático es posible predecir *in vitro* los parámetros claves para el acceso al sistema nervioso central.

El uso del modelado matemático y la biosimulación es, asimismo, una herramienta útil en el diseño de ensayos clínicos como por ejemplo los ensayos de bioequivalencia en humanos a fin de garantizar sus posibilidades de éxito

cuando las formulaciones son realmente equivalentes (reducir riesgo beta e incrementar la potencia de la prueba) y asegurar la detección de formulaciones bioinequivalentes.

El mayor conocimiento de la fisiología gastrointestinal nos ha permitido identificar los factores relevantes para la absorción de medicamentos y plasmarlos en modelos de disolución intestinal *in vitro* que sirvan de herramientas de desarrollo de nuevas formulaciones farmacéuticas y que puedan disminuir e incluso remplazar los ensayos de bioequivalencia en voluntarios sanos.

Finalmente, la implementación en las normativas reguladoras del medicamento de criterios con sólidas bases científicas es un paso necesario para garantizar la accesibilidad de medicamentos de calidad contrastada con un uso óptimo de los recursos necesarios.

En resumen, la Biofarmacia y la Farmacocinética han llevado al principio activo de la píldora dorada, más allá de la barrera intestinal y han proporcionado herramientas para transformarla en multitud de alternativas tecnológicas que garantizan no solo un dulce sabor, como antaño, si no también el óptimo resultado terapéutico.

Bibliografía relevante.

Modelos biofísicos de absorción e influencia tensioactivos en la absorción intestinal¹⁻⁹

- Garrigues, T. M.; Perezvarona, A. T.; Climent, E.; Bermejo, M.; Martin-Villodre, A.; Pla-Delfina, J. M. *Gastric Absorption of Acidic Xenobiotics in the Rat* - Biophysical Interpretation of an Apparently Atypical Behavior. *Int J Pharm* 1990, 64, (2-3), 11.
- Bermejo, M.; Perezvarona, A. T.; Segura-Bono, M. J.; Martin-Villodre, A.; Pla-Delfina, J. M.; Garrigues, T. M. *Compared Effects of Synthetic and Natural Bile-Acid Surfactants on Xenobiotic Absorption* .1. Studies with Polysorbate and Taurocholate in Rat Colon. *Int J Pharm* 1991, 69, (3), 10.
- Garrigues, T. M.; Perez-Varona, A. T.; Bermejo, M.; Martin-Villodre, A. *Absorption-Partition Relationships for True Homologous Series of Xenobiotics as a Possible Approach to Study Mechanisms of Surfactants in Absorption*. 4. Phenylacetic Acid-Derivatives and Anionic Surfactants. *Int J Pharm* 1992, 79, ((2-3)), 5.
- Garrigues, T. M.; Segura-Bono, M. J.; Bermejo, M.; Merino, V.; Pla-Delfina, J. M. *Compared Effects of Synthetic and Natural Bile-Acid Surfactant on Xenobiotic Absorption* .2. Studies with Sodium Glycocholate to Confirm a Hypothesis. *Int J Pharm* 1994, 101, (3), 209-217.
- Segura-Bono, M. J.; Garrigues, T. M.; Merino, V.; Bermejo, M. *Compared Effects of Synthetic and Natural Bile-Acid Surfactants on Xenobiotic Absorption* .3. Studies with Mixed Micelles. *Int J Pharm* 1994, 107, (2), 159-166.
- Merino, V.; Freixas, J.; Bermejo, M.; Garrigues, T. M.; Moreno, J.; Pla-Delfina, J. M. *Biophysical models as an approach to study passive absorption in drug development: 6-fluoroquinolones*. *J Pharm Sci* 1995, 84, (6), 777-782.
- Bermejo, M.; Merino, V.; Garrigues, T. M.; Pla Delfina, J. M.; Mulet, A.; Vizet, P.; Trouiller, G.; Mercier, C. *Validation of a biophysical drug absorption model by the PATQSAR system*. *J Pharm Sci* 1999, 88, (4), 398-405.
- Carmona-Ibanez, G.; del Val Bermejo-Sanz, M.; Rius-Alarco, F.; Martin-Villodre, A. *Experimental studies on the influence of surfactants on intestinal absorption of drugs. Cefadroxil as model drug and sodium taurocholate as natural model surfactant: studies in rat colon and in rat duodenum*. *Arzneimittelforschung* 1999, 49, (1), 44-50.
- Ferrando, R.; Garrigues, T. M.; Bermejo, M. V.; Martin-Algarra, R.; Merino, V.; Polache, A. *Effects of ethanol on intestinal absorption of drugs: in situ studies with ciprofloxacin analogs in acute and chronic alcohol-fed rats*. *Alcohol Clin Exp Res* 1999, 23, (8), 1403-1408.

Modelado y predicción de la absorción oral¹⁰⁻³⁶

- Ruiz-García, A.; Bermejo, M.; Merino, V.; Sanchez-Castano, G.; Freixas, J.; Garrigues, T. M. *Pharmacokinetics, bioavailability and absorption of flumequine in the rat*. *Eur J Pharm Biopharm* 1999, 48, (3), 253-258.
- Sanchez-Castano, G.; Ruiz-García, A.; Banon, N.; Bermejo, M.; Merino, V.; Freixas, J.; Garrigues, T. M.; Pla-Delfina, J. M. *Intrinsic absolute bioavailability prediction in rats based on in situ absorption rate constants and/or in vitro partition coefficients: 6-fluoroquinolones*. *J Pharm Sci* 2000, 89, (11), 1395-1403.
- Montalar, M.; Nalda-Molina, R.; Rodríguez-Ibanez, M.; García-Valcarcel, I.; Garrigues, T. M.; Merino, V.; Bermejo, M. *Kinetic modeling of triamterene intestinal absorption and its inhibition by folic acid and methotrexate*. *J Drug Target* 2003, 11, (4), 215-223.

13. Rodriguez-Ibanez, M.; Nalda-Molina, R.; Montalar-Montero, M.; Bermejo, M. V.; Merino, V.; Garrigues, T. M. *Transintestinal secretion of ciprofloxacin, grepafloxacin and sparfloxacin: in vitro and in situ inhibition studies*. Eur J Pharm Biopharm 2003, 55, (2), 241-246.
14. Bermejo, M.; Avdeef, A.; Ruiz, A.; Nalda, R.; Ruell, J. A.; Tsinman, O.; Gonzalez, I.; Fernandez, C.; Sanchez, G.; Garrigues, T. M.; Merino, V. *PAMPA--a drug absorption in vitro model 7. Comparing rat in situ, Caco-2, and PAMPA permeability of fluoroquinolones*. Eur J Pharm Sci 2004, 21, (4), 429-441.
15. Bermejo, M.; Gonzalez-Alvarez, I.; Fernandez-Teruel, C.; Ruiz-Garcia, A. *Absorption-lipophilicity correlation: Detection of an active transport mechanism*. European Journal of Pharmaceutical Sciences 2004, 23, (S), 72.
16. Fernandez-Teruel, C.; Gonzalez-Alvarez, I.; Casabo, V. G.; Ruiz-Garcia, A.; Bermejo, M. *Kinetic modelling of the intestinal transport of sarafloxacin. Studies in situ in rat and in vitro in Caco-2 cells*. J Drug Target 2005, 13, (3), 199-212.
17. Gonzalez-Alvarez, I.; Fernandez-Teruel, C.; Garrigues, T. M.; Casabo, V. G.; Ruiz-Garcia, A.; Bermejo, M. *Kinetic modelling of passive transport and active efflux of a fluoroquinolone across Caco-2 cells using a compartmental approach in NONMEM*. Xenobiotica 2005, 35, (12), 1067-1088.
18. Langguth, P.; Bermejo, M.; Lennernas, H. *Theme issue: Advances in understanding oral absorption and delivery of problem compounds - Selected Papers from the 3rd World Conference on Drug Absorption, Transport and Delivery - Preface*. European Journal of Pharmaceutical Sciences 2006, 29, (3-4), 1.
19. Rodriguez-Ibanez, M.; Sanchez-Castano, G.; Montalar-Montero, M.; Garrigues, T. M.; Bermejo, M.; Merino, V. *Mathematical modelling of in situ and in vitro efflux of ciprofloxacin and grepafloxacin*. Int J Pharm 2006, 307, (1), 33-41.
20. Balakrishnan, A.; Hussainzada, N.; Gonzalez, P.; Bermejo, M.; Swaan, P. W.; Polli, J. E. *Bias in estimation of transporter kinetic parameters from overexpression systems: Interplay of transporter expression level and substrate affinity*. J Pharmacol Exp Ther 2007, 320, (1), 133-144.
21. Gonzalez-Alvarez, I.; Fernandez-Teruel, C.; Casabo-Alos, V. G.; Garrigues, T. M.; Polli, J. E.; Ruiz-Garcia, A.; Bermejo, M. *In situ kinetic modelling of intestinal efflux in rats: functional characterization of segmental differences and correlation with in vitro results*. Biopharm Drug Dispos 2007, 28, (5), 229-239.
22. Lehotzky, A.; Tokesi, N.; Gonzalez-Alvarez, I.; Merino, V.; Bermejo, M.; Orosz, F.; Lau, P.; Kovacs, G. G.; Ovadi, J. *Progress in the development of early diagnosis and a drug with unique pharmacology to improve cancer therapy*. Philos Trans A Math Phys Eng Sci 2008, 366, (1880), 3599-3617.
23. Gonzalez-Alvarez, I.; Gonzalez-Alvarez, M.; Oltra-Noguera, D.; Merino, V.; Tokesi, N.; Ovadi, J.; Bermejo, M. *Unique pharmacology of KAR-2, a potential anti-cancer agent: absorption modelling and selective mitotic spindle targeting*. Eur J Pharm Sci 2009, 36, (1), 11-19.
24. Prieto, P.; Hoffmann, S.; Tirelli, V.; Tancredi, F.; Gonzalez, I.; Bermejo, M.; De Angelis, I. *An exploratory study of two Caco-2 cell models for oral absorption: a report on their within-laboratory and between-laboratory variability, and their predictive capacity*. Altern Lab Anim 2010, 38, (5), 367-386.
25. Fernandez-Teruel, C.; Mangas-Sanjuan, V.; Gonzalez-Alvarez, I.; Ruiz-Garcia, A.; Casabo, V. G.; Bermejo, M. *Mathematical modeling of oral absorption and bioavailability of a fluoroquinolone after its precipitation in the gastrointestinal tract*. Xenobiotica 2013, 43, (9), 745-754.
26. Mangas-Sanjuan, V.; Gonzalez-Alvarez, I.; Gonzalez-Alvarez, M.; Casabo, V. G.; Bermejo, M. *Modified non-sink equation for permeability estimation in cell monolayers: comparison with standard methods*. Mol Pharm 2014, 11, (5), 1403-1414.
27. Tugcu-Demiroz, F.; Gonzalez-Alvarez, I.; Gonzalez-Alvarez, M.; Bermejo, M. *Validation of phenol red versus gravimetric method for water reabsorption correction and study of gender differences in Doluisio's absorption technique*. Eur J Pharm Sci 2014, 62, 105-110.
28. Oltra-Noguera, D.; Mangas-Sanjuan, V.; Centelles-Sanguesa, A.; Gonzalez-Garcia, I.; Sanchez-Castano, G.; Gonzalez-Alvarez, M.; Casabo, V. G.; Merino, V.; Gonzalez-Alvarez, I.; Bermejo, M. *Variability of permeability estimation from different protocols of subculture and transport experiments in cell monolayers*. J Pharma-

col Toxicol Methods 2015, 71, 21-32.

29. Oltra-Noguera, D.; Mangas-Sanjuan, V.; Gonzalez-Alvarez, I.; Colon-Useche, S.; Gonzalez-Alvarez, M.; Bermejo, M. *Drug gastrointestinal absorption in rat: Strain and gender differences*. Eur J Pharm Sci 2015, 78, 198-203.
30. Lozoya-Agullo, I.; Zur, M.; Beig, A.; Fine, N.; Cohen, Y.; Gonzalez-Alvarez, M.; Merino-Sanjuan, M.; Gonzalez-Alvarez, I.; Bermejo, M.; Dahan, A. *Segmental-dependent permeability throughout the small intestine following oral drug administration: Single-pass vs. Doluisio approach to in-situ rat perfusion*. Int J Pharm 2016, 515, (1-2), 201-208.
31. Lozoya-Agullo, I.; Araujo, F.; Gonzalez-Alvarez, I.; Merino-Sanjuan, M.; Gonzalez-Alvarez, M.; Bermejo, M.; Sarmiento, B. *Usefulness of Caco-2/HT29-MTX and Caco-2/HT29-MTX/Raji B Coculture Models To Predict Intestinal and Colonic Permeability Compared to Caco-2 Monoculture*. Mol Pharm 2017, 14, (4), 1264-1270.
32. Lozoya-Agullo, I.; Gonzalez-Alvarez, I.; Zur, M.; Fine-Shamir, N.; Cohen, Y.; Markovic, M.; Garrigues, T. M.; Dahan, A.; Gonzalez-Alvarez, M.; Merino-Sanjuan, M.; Bermejo, M.; Aydeef, A. *Closed-Loop Doluisio (Colon, Small Intestine) and Single-Pass Intestinal Perfusion (Colon, Jejunum) in Rat-Biophysical Model and Predictions Based on Caco-2*. Pharm Res 2017, 35, (1), 2.
33. Lozoya-Agullo, I.; Zur, M.; Fine-Shamir, N.; Markovic, M.; Cohen, Y.; Porat, D.; Gonzalez-Alvarez, I.; Gonzalez-Alvarez, M.; Merino-Sanjuan, M.; Bermejo, M.; Dahan, A. *Investigating drug absorption from the colon: Single-pass vs. Doluisio approaches to in-situ rat large-intestinal perfusion*. Int J Pharm 2017, 527, (1-2), 135-141.
34. Ruiz-Picazo, A.; Lozoya-Agullo, I.; Ortiz-Azcarate, M.; Merino-Sanjuan, M.; Gonzalez-Alvarez, M.; Gonzalez-Alvarez, I.; Bermejo, M. *Comparison of segmental-dependent permeability in human and in situ perfusion model in rat*. Eur J Pharm Sci 2017, 107, 191-196.
35. Lozoya-Agullo, I.; Gonzalez-Alvarez, I.; Merino-Sanjuan, M.; Bermejo, M.; Gonzalez-Alvarez, M. *Preclinical models for colonic absorption, application to controlled release formulation development*. Eur J Pharm Biopharm 2018, 130, 247-259.
36. Vivancos, V.; Gonzalez-Alvarez, I.; Bermejo, M.; Gonzalez-Alvarez, M. *Giardiasis: characteristics, pathogenesis and new insights about treatment*. Curr Top Med Chem 2018.

Correlaciones estructura-absorción³⁷⁻⁴⁶

37. Cabrera Perez, M. A.; Gonzalez Diaz, H.; Fernandez Teruel, C.; Pla-Delfina, J. M.; Bermejo, M. *A novel approach to determining physicochemical and absorption properties of 6-fluoroquinolone derivatives: experimental assessment*. Eur J Pharm Biopharm 2002, 53, (3), 317-325.
38. Cabrera Perez, M. A.; Bermejo, M. *In silico prediction of central nervous system activity of compounds. Identification of potential pharmacophores by the TOPS-MODE approach*. Bioorg Med Chem 2004, 12, (22), 5833-5843.
39. Cabrera-Perez, M. A.; Bermejo, M.; Ramos-Torres, L.; Grau-Avalos, R.; Perez-Gonzalez, M.; Gonzalez-Diaz, H. *A topological sub-structural approach for predicting human intestinal absorption of drugs*. Eur J Med Chem 2004, 39, (11), 905-916.
40. Marrero Ponce, Y.; Cabrera Perez, M. A.; Romero Zaldivar, V.; Bermejo, M.; Mota, D.; Torrens, F. *Prediction of Intestinal Epithelial Transport of Drug in (Caco-2) Cell Culture from Molecular Structure using in silico Approaches During Early Drug Discovery*. Internet Electron. J. Mol. Des. 2005, 4.
41. Cabrera, M. A.; Gonzalez, I.; Fernandez, C.; Navarro, C.; Bermejo, M. *A topological substructural approach for the prediction of P-glycoprotein substrates*. J Pharm Sci 2006, 95, (3), 589-606.

42. Pham-The, H.; Gonzalez-Alvarez, I.; Bermejo, M.; Mangas-Sanjuan, V.; Centelles, I.; Garrigues, T.; Cabrera-Perez, M. A. *In Silico Prediction of Caco-2 Cell Permeability by a Classification QSAR Approach*. *Molecular Informatics* 2011, 30, (4), 376-385.
43. Cabrera-Perez, M. A.; Pham-The, H.; Bermejo, M.; Gonzalez-Alvarez, I.; Gonzalez-Alvarez, M.; Garrigues, T. M. *QSPR in oral bioavailability: specificity or integrality?* *Mini Rev Med Chem* 2012, 12, (6), 534-550.
44. Pham-The, H.; Garrigues, T.; Bermejo, M.; Gonzalez-Alvarez, I.; Monteagudo, M. C.; Cabrera-Perez, M. A. *Provisional classification and in silico study of biopharmaceutical system based on caco-2 cell permeability and dose number*. *Mol Pharm* 2013, 10, (6), 2445-2461.
45. Pham-The, H.; Gonzalez-Alvarez, I.; Bermejo, M.; Garrigues, T.; Le-Thi-Thu, H.; Cabrera-Perez, M. A. *The Use of Rule-Based and QSPR Approaches in ADME Profiling: A Case Study on Caco-2 Permeability*. *Molecular Informatics* 2013, 32, (5-6), 459-479.
46. Pham-The, H.; Casanola-Martin, G.; Garrigues, T.; Bermejo, M.; Gonzalez-Alvarez, I.; Nguyen-Hai, N.; Cabrera-Perez, M. A.; Le-Thi-Thu, H. *Exploring different strategies for imbalanced ADME data problem: case study on Caco-2 permeability modeling*. *Mol Divers* 2016, 20, (1), 93-109.

Estrategias de mejora de la absorción⁴⁷⁻⁶⁵

47. Gundogdu, E.; Gonzalez Alvarez, I.; Bermejo Sanz, M.; Karasulu, E. *Assessment of fexofenadine hydrochloride permeability and dissolution with an anionic surfactant using Caco-2 cells*. *Pharmazie* 2011, 66, (10), 747-753.
48. Gundogdu, E.; Mangas-Sanjuan, V.; Gonzalez-Alvarez, I.; Bermejo, M.; Karasulu, E. *In vitro-in situ permeability and dissolution of fexofenadine with kinetic modeling in the presence of sodium dodecyl sulfate*. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2012, 37, (1), 65-75.
49. Gonzalez-Alvarez, M.; Gonzalez-Alvarez, I.; Bermejo, M. *Hydrogels: an interesting strategy for smart drug delivery*. *Ther Deliv* 2013, 4, (2), 157-160.
50. Rodriguez-Berna, G.; Cabanas, M. J.; Mangas-Sanjuan, V.; Gonzalez-Alvarez, M.; Gonzalez-Alvarez, I.; Abasolo, I.; Schwartz, S., Jr.; Bermejo, M.; Corma, A. *Semisynthesis, cytotoxic activity, and oral availability of new lipophilic 9-substituted camptothecin derivatives*. *ACS Med Chem Lett* 2013, 4, (7), 651-655.
51. Samiei, N.; Mangas-Sanjuan, V.; Gonzalez-Alvarez, I.; Foroutan, M.; Shafaati, A.; Zarghi, A.; Bermejo, M. *Ion-pair strategy for enabling amifostine oral absorption: rat in situ and in vivo experiments*. *Eur J Pharm Sci* 2013, 49, (4), 499-504.
52. Rodriguez-Berna, G.; Mangas-Sanjuan, V.; Gonzalez-Alvarez, M.; Gonzalez-Alvarez, I.; Garcia-Gimenez, J. L.; Diaz Cabanas, M. J.; Bermejo, M.; Corma, A. *A promising camptothecin derivative: Semisynthesis, antitumor activity and intestinal permeability*. *Eur J Med Chem* 2014, 83, 366-373.
53. Borrás-Linares, I.; Herranz-Lopez, M.; Barrajon-Catalan, E.; Arraez-Roman, D.; Gonzalez-Alvarez, I.; Bermejo, M.; Gutierrez, A. F.; Micol, V.; Segura-Carretero, A. *Permeability Study of Polyphenols Derived from a Phenolic-Enriched Hibiscus sabdariffa Extract by UHPLC-ESI-UHR-Qq-TOF-MS*. *Int J Mol Sci* 2015, 16, (8), 18396-18411.
54. Frik, M.; Fernandez-Gallardo, J.; Gonzalo, O.; Mangas-Sanjuan, V.; Gonzalez-Alvarez, M.; Serrano Del Valle, A.; Hu, C.; Gonzalez-Alvarez, I.; Bermejo, M.; Marzo, I.; Contel, M. *Cyclometallated Iminophosphorane Gold(III) and Platinum(II) Complexes. A Highly Permeable Cationic Platinum(II) Compound with Promising Anticancer Properties*. *J Med Chem* 2015.
55. Mangas-Sanjuan, V.; Olah, J.; Gonzalez-Alvarez, I.; Lehotzky, A.; Tokesi, N.; Bermejo, M.; Ovadi, J. *Tubulin acetylation promoting potency and absorption efficacy of deacetylase inhibitors*. *Br J Pharmacol* 2015, 172, (3), 829-840.
56. Lozoya-Agullo, I.; Gonzalez-Alvarez, I.; Gonzalez-Alvarez, M.; Merino-Sanjuan, M.; Bermejo, M. *Develop-*

- ment of an ion-pair to improve the colon permeability of a low permeability drug: Atenolol.* Eur J Pharm Sci 2016, 93, 334-340.
57. Mangas-Sanjuan, V.; Gutierrez-Nieto, J.; Echezarreta-Lopez, M.; Gonzalez-Alvarez, I.; Gonzalez-Alvarez, M.; Casabo, V. G.; Bermejo, M.; Landin, M. *Intestinal Permeability of beta-Lapachone and Its Cyclodextrin Complexes and Physical Mixtures.* Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2016, 41, (6), 795-806.
 58. Bermejo, M.; Mangas-Sanjuan, V.; Gonzalez-Alvarez, I.; Gonzalez-Alvarez, M. *Enhancing Oral Absorption of beta-Lapachone: Progress Till Date.* Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2017, 42, (1), 1-10.
 59. Gonzalez-Alvarez, M.; Coll, C.; Gonzalez-Alvarez, I.; Gimenez, C.; Aznar, E.; Martinez-Bisbal, M. C.; Lozoya-Agullo, I.; Bermejo, M.; Martinez-Manez, R.; Sancenon, F. *Gated Mesoporous Silica Nanocarriers for a "Two-Step" Targeted System to Colonic Tissue.* Mol Pharm 2017, 14, (12), 4442-4453.
 60. Lozoya-Agullo, I.; Araujo, F.; Gonzalez-Alvarez, I.; Merino-Sanjuan, M.; Gonzalez-Alvarez, M.; Bermejo, M.; Sarmiento, B. *PLGA nanoparticles are effective to control the colonic release and absorption on ibuprofen.* Eur J Pharm Sci 2017, 115, 119-125.
 61. Perez-Sanchez, A.; Borrás-Linares, I.; Barrajón-Catalán, E.; Arraez-Roman, D.; Gonzalez-Alvarez, I.; Ibanez, E.; Segura-Carretero, A.; Bermejo, M.; Micol, V. *Evaluation of the intestinal permeability of rosemary (Rosmarinus officinalis L.) extract polyphenols and terpenoids in Caco-2 cell monolayers.* PLoS One 2017, 12, (2), e0172063.
 62. Martínez-Martínez, M.; Rodríguez-Berna, G.; Gonzalez-Alvarez, I.; Hernandez, M. J.; Corma, A.; Bermejo, M.; Merino, V.; Gonzalez-Alvarez, M. *Ionic Hydrogel Based on Chitosan Cross-Linked with 6-Phosphogluconic Trisodium Salt as a Drug Delivery System.* Biomacromolecules 2018, 19, (4), 1294-1304.
 63. Lozoya-Agullo, I.; Planelles, M.; Merino-Sanjuan, M.; Bermejo, M.; Sarmiento, B.; Gonzalez-Alvarez, I.; Gonzalez-Alvarez, M. *Ion-pair approach coupled with nanoparticle formation to increase bioavailability of a low permeability charged drug.* Int J Pharm 2019, 557, 36-42.
 64. Martínez-Martínez, M.; Rodríguez-Berna, G.; Bermejo, M.; Gonzalez-Alvarez, I.; Gonzalez-Alvarez, M.; Merino, V. *Covalently crosslinked organophosphorous derivatives-chitosan hydrogel as a drug delivery system for oral administration of camptothecin.* Eur J Pharm Biopharm 2019, 136, 174-183.
 65. Perez-Sanchez, A.; Cuyas, E.; Ruiz-Torres, V.; Agullo-Chazarra, L.; Verdura, S.; Gonzalez-Alvarez, I.; Bermejo, M.; Joven, J.; Micol, V.; Bosch-Barrera, J.; Menendez, J. A. *Intestinal Permeability Study of Clinically Relevant Formulations of Silibinin in Caco-2 Cell Monolayers.* Int J Mol Sci 2019, 20, (7).

Clasificación Biofarmacéutica⁶⁶⁻⁷⁴

66. Kasim, N. A.; Whitehouse, M.; Ramachandran, C.; Bermejo, M.; Lennernas, H.; Hussain, A. S.; Junginger, H. E.; Stavchansky, S. A.; Midha, K. K.; Shah, V. P.; Amidon, G. L. *Molecular properties of WHO essential drugs and provisional biopharmaceutical classification.* Mol Pharm 2004, 1, (1), 85-96.
67. Takagi, T.; Ramachandran, C.; Bermejo, M.; Yamashita, S.; Yu, L. X.; Amidon, G. L. *A provisional biopharmaceutical classification of the top 200 oral drug products in the United States, Great Britain, Spain, and Japan.* Mol Pharm 2006, 3, (6), 631-643.
68. Arnal, J.; Gonzalez-Alvarez, I.; Bermejo, M.; Amidon, G. L.; Junginger, H. E.; Kopp, S.; Midha, K. K.; Shah, V. P.; Stavchansky, S.; Dressman, J. B.; Barends, D. M. *Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: aciclovir.* J Pharm Sci 2008, 97, (12), 5061-5073.
69. Dahan, A.; Wolk, O.; Kim, Y. H.; Ramachandran, C.; Crippen, G. M.; Takagi, T.; Bermejo, M.; Amidon, G. L. *Purely in silico BCS classification: science based quality standards for the world's drugs.* Mol Pharm 2013, 10, (11), 4378-4390.

70. Gonzalez-Alvarez, I.; Cabrera-Perez, M. A.; Bermejo, M. *Metodologías Biofarmacéuticas en el Desarrollo de Medicamentos*. Editorial electrónica UMH. Plataforma Google Play. 2015.
71. Lozoya-Agullo, I.; Zur, M.; Wolk, O.; Beig, A.; Gonzalez-Alvarez, I.; Gonzalez-Alvarez, M.; Merino-Sanjuan, M.; Bermejo, M.; Dahan, A. *In-situ intestinal rat perfusions for human Fabs prediction and BCS permeability class determination: Investigation of the single-pass vs. the Doluisio experimental approaches*. Int J Pharm 2015, 480, (1-2), 1-7.
72. Caldeira, T. G.; Ruiz-Picazo, A.; Lozoya-Agullo, I.; Saude-Guimaraes, D. A.; Gonzalez-Alvarez, M.; de Souza, J.; Gonzalez-Alvarez, I.; Bermejo, M. *Determination of intestinal permeability using in situ perfusion model in rats: Challenges and advantages to BCS classification applied to digoxin*. Int J Pharm 2018, 551, (1-2), 148-157.
73. Del Moral Sanchez, J. M.; Gonzalez-Alvarez, I.; Cerda-Revert, A.; Gonzalez-Alvarez, M.; Navarro-Ruiz, A.; Amidon, G. L.; Bermejo, M. *Biopharmaceutical optimization in neglected diseases for paediatric patients by applying the provisional paediatric biopharmaceutical classification system*. Br J Clin Pharmacol 2018, 84, (10), 2231-2241.
74. delMoral-Sanchez, J. M.; Ruiz-Picazo, A.; Gonzalez-Alvarez, M.; Navarro, A.; Gonzalez-Alvarez, I.; Bermejo, M. *Impact on intestinal permeability of pediatric hyperosmolar formulations after dilution: Studies with rat perfusion method*. Int J Pharm 2019, 557, 154-161.

Modelado farmacocinético y simulación ensayos de bioequivalencia⁷⁵⁻⁸⁵

75. Ruiz-García, A.; Bermejo, M.; Moss, A.; Casabo, V. G. *Pharmacokinetics in drug discovery*. J Pharm Sci 2008, 97, (2), 654-690.
76. Fernandez-Teruel, C.; Gonzalez-Alvarez, I.; Navarro-Fontestad, C.; Garcia-Arieta, A.; Bermejo, M.; Casabo, V. G. *Computer simulations of bioequivalence trials: selection of design and analyte in BCS drugs with first-pass hepatic metabolism: Part II. Non-linear kinetics*. Eur J Pharm Sci 2009, 36, (1), 147-156.
77. Fernandez-Teruel, C.; Nalda Molina, R.; Gonzalez-Alvarez, I.; Navarro-Fontestad, C.; Garcia-Arieta, A.; Casabo, V. G.; Bermejo, M. *Computer simulations of bioequivalence trials: selection of design and analyte in BCS drugs with first-pass hepatic metabolism: linear kinetics (I)*. Eur J Pharm Sci 2009, 36, (1), 137-146.
78. Navarro-Fontestad, C.; Gonzalez-Alvarez, I.; Fernandez-Teruel, C.; Garcia-Arieta, A.; Bermejo, M.; Casabo, V. G. *Computer simulations for bioequivalence trials: selection of analyte in BCS drugs with first-pass metabolism and two metabolic pathways*. Eur J Pharm Sci 2010, 41, (5), 716-728.
79. Navarro-Fontestad, C.; Gonzalez-Alvarez, I.; Fernandez-Teruel, C.; Bermejo, M.; Casabo, V. G. *A new mathematical approach for the estimation of the AUC and its variability under different experimental designs in preclinical studies*. Pharm Stat 2012, 11, (1), 14-23.
80. Cuesta-Gragera, A.; Navarro-Fontestad, C.; Mangas-Sanjuan, V.; Gonzalez-Alvarez, I.; Garcia-Arieta, A.; Troconiz, I. F.; Casabo, V. G.; Bermejo, M. *Validation of a semi-physiological model for caffeine in healthy subjects and cirrhotic patients*. Eur J Pharm Sci 2015, 73, 57-63.
81. Cuesta-Gragera, A.; Navarro-Fontestad, C.; Mangas-Sanjuan, V.; Gonzalez-Alvarez, I.; Garcia-Arieta, A.; Troconiz, I. F.; Casabo, V. G.; Bermejo, M. *Semi-physiologic model validation and bioequivalence trials simulation to select the best analyte for acetylsalicylic acid*. Eur J Pharm Sci 2015.
82. Perez-Castello, I.; Mangas-Sanjuan, V.; Gonzalez-García, I.; Gonzalez-Alvarez, I.; Bermejo, M.; Marco-Garbayo, J. L.; Troconiz, I. F. *Population pharmacokinetic model of lithium and drug compliance assessment*. Eur Neuropsychopharmacol 2016, 26, (12), 1868-1876.
83. Mangas-Sanjuan, V.; Navarro-Fontestad, C.; Garcia-Arieta, A.; Troconiz, I. F.; Bermejo, M. *Computer simulations for bioequivalence trials: Selection of analyte in BCS class II and IV drugs with first-pass metabolism, two metabolic pathways and intestinal efflux transporter*. Eur J Pharm Sci 2018, 117, 193-203.

84. Paixao, P.; Bermejo, M.; Hens, B.; Tsume, Y.; Dickens, J.; Shedden, K.; Salehi, N.; Koenigsknecht, M. J.; Baker, J. R.; Hasler, W. L.; Lionberger, R.; Fan, J.; Wysocki, J.; Wen, B.; Lee, A.; Frances, A.; Amidon, G. E.; Yu, A.; Benninghoff, G.; Lobenberg, R.; Talatof, A.; Sun, D.; Amidon, G. L. *Gastric emptying and intestinal appearance of nonabsorbable drugs phenol red and paromomycin in human subjects: A multi-compartment stomach approach*. Eur J Pharm Biopharm 2018, 129, 162-174.
85. Reynaldo-Fernandez, G.; Solozabal, J.; Amaro, D.; Fernandez-Sanchez, E. M.; Rodriguez-Vera, L.; Bermejo, M.; Mangas-Sanjuan, V.; Troconiz, I. F. *Semi-mechanistic Pharmacokinetic/Pharmacodynamic model of three pegylated rHuEPO and ior(R)EPOCIM in New Zealand rabbits*. Eur J Pharm Sci 2018, 120, 123-132.

Modelos de disolución predictiva In vivo⁸⁶⁻¹⁰¹

86. Colon-Useche, S.; Gonzalez-Alvarez, I.; Mangas-Sanjuan, V.; Gonzalez-Alvarez, M.; Pastoriza, P.; Molina-Martinez, I.; Bermejo, M.; Garcia-Arieta, A. *Investigating the Discriminatory Power of BCS-Bio waiver in Vitro Methodology to Detect Bioavailability Differences between Immediate Release Products Containing a Class I Drug*. Mol Pharm 2015.
87. Gonzalez-Garcia, I.; Mangas-Sanjuan, V.; Merino-Sanjuan, M.; Bermejo, M. *In vitro-in vivo correlations: general concepts, methodologies and regulatory applications*. Drug Dev Ind Pharm 2015, 41, (12), 1935-1947.
88. Gonzalez-Garcia, I.; Mangas-Sanjuan, V.; Merino-Sanjuan, M.; Alvarez-Alvarez, C.; Diaz-Garzon Marco, J.; Rodriguez-Bonnin, M. A.; Langguth, T.; Torrado-Duran, J. J.; Langguth, P.; Garcia-Arieta, A.; Bermejo, M. *IVIVC approach based on carbamazepine bioequivalence studies combination*. Pharmazie 2017, 72, (8), 449-455.
89. Hens, B.; Tsume, Y.; Bermejo, M.; Paixao, P.; Koenigsknecht, M. J.; Baker, J. R.; Hasler, W. L.; Lionberger, R.; Fan, J.; Dickens, J.; Shedden, K.; Wen, B.; Wysocki, J.; Loebenberg, R.; Lee, A.; Frances, A.; Amidon, G. E.; Yu, A.; Benninghoff, G.; Salehi, N.; Talatof, A.; Sun, D.; Amidon, G. L. *Low Buffer Capacity and Alternating Motility along the Human Gastrointestinal Tract: Implications for in Vivo Dissolution and Absorption of Ionizable Drugs*. Mol Pharm 2017, 14, (12), 4281-4294.
90. Al-Gousous, J.; Sun, K. X.; McNamara, D. P.; Hens, B.; Salehi, N.; Langguth, P.; Bermejo, M.; Amidon, G. E.; Amidon, G. L. *Mass Transport Analysis of the Enhanced Buffer Capacity of the Bicarbonate-CO2 Buffer in a Phase-Heterogenous System: Physiological and Pharmaceutical Significance*. Mol Pharm 2018, 15, (11), 5291-5301.
91. Bermejo, M.; Paixao, P.; Hens, B.; Tsume, Y.; Koenigsknecht, M. J.; Baker, J. R.; Hasler, W. L.; Lionberger, R.; Fan, J.; Dickens, J.; Shedden, K.; Wen, B.; Wysocki, J.; Lobenberg, R.; Lee, A.; Frances, A.; Amidon, G. E.; Yu, A.; Salehi, N.; Talatof, A.; Benninghoff, G.; Sun, D.; Kuminek, G.; Cavanagh, K. L.; Rodriguez-Hornedo, N.; Amidon, G. L. *Linking the Gastrointestinal Behavior of Ibuprofen with the Systemic Exposure between and within Humans-Part 1: Fasted State Conditions*. Mol Pharm 2018, 15, (12), 5454-5467.
92. Gonzalez-Garcia, I.; Garcia-Arieta, A.; Merino-Sanjuan, M.; Mangas-Sanjuan, V.; Bermejo, M. *Defining level A IVIVC dissolution specifications based on individual in vitro dissolution profiles of a controlled release formulation*. Eur J Pharm Sci 2018, 119, 200-207.
93. Hens, B.; Al-Gousous, J.; Wang, K.; Salehi, N.; Ziff, R. M.; Tsume, Y.; Bermejo, M.; Paixão, P.; Brasseur, J.; Yu, A.; Talatof, A.; Benninghoff, G.; Langguth, P.; Lennernäs, H.; Hasler, W. L.; Marciari, L.; Sun, D.; Amidon, G. E.; Dickens, J.; Shedden, K.; Löbenberg, R.; Amidon, G. L. *Summary of the In Vivo Predictive Dissolution (iPD) –Oral Drug Delivery (ODD) Dissolution Technologies 2018*, 50-52.
94. Hens, B.; Bermejo, M.; Tsume, Y.; Gonzalez-Alvarez, I.; Ruan, H.; Matsui, K.; Amidon, G. E.; Cavanagh, K. L.; Kuminek, G.; Benninghoff, G.; Fan, J.; Rodriguez-Hornedo, N.; Amidon, G. L. *Evaluation and optimized selection of supersaturating drug delivery systems of posaconazole (BCS class 2b) in the gastrointestinal simulator (GIS): An in vitro-in silico-in vivo approach*. Eur J Pharm Sci 2018, 115, 258-269.
95. Hens, B.; Sinko, P. D.; Job, N.; Dean, M.; Al-Gousous, J.; Salehi, N.; Ziff, R. M.; Tsume, Y.; Bermejo, M.; Paixao, P.; Brasseur, J. G.; Yu, A.; Talatof, A.; Benninghoff, G.; Langguth, P.; Lennernas, H.; Hasler, W. L.;

- Marciani, L.; Dickens, J.; Shedden, K.; Sun, D.; Amidon, G. E.; Amidon, G. L. *Formulation predictive dissolution (fPD) testing to advance oral drug product development: An introduction to the US FDA funded '21st Century BA/BE' project*. Int J Pharm 2018, 548, (1), 120-127.
96. Hens, B.; Talattof, A.; Paixao, P.; Bermejo, M.; Tsume, Y.; Lobenberg, R.; Amidon, G. L. *Measuring the Impact of Gastrointestinal Variables on the Systemic Outcome of Two Suspensions of Posaconazole by a PBPK Model*. Aaps J 2018, 20, (3), 57.
97. Paixao, P.; Bermejo, M.; Hens, B.; Tsume, Y.; Dickens, J.; Shedden, K.; Salehi, N.; Koenigsnecht, M. J.; Baker, J. R.; Hasler, W. L.; Lionberger, R.; Fan, J.; Wysocki, J.; Wen, B.; Lee, A.; Frances, A.; Amidon, G. E.; Yu, A.; Benninghoff, G.; Lobenberg, R.; Talattof, A.; Sun, D.; Amidon, G. L. *Linking the Gastrointestinal Behavior of Ibuprofen with the Systemic Exposure between and within Humans-Part 2: Fed State*. Mol Pharm 2018, 15, (12), 5468-5478.
98. Ruiz Picazo, A.; Martínez-Martínez, M. T.; Colon-Useche, S.; Iriarte, R.; Sánchez-Dengra, B.; González-Alvarez, M.; García-Arieta, A.; González-Alvarez, I.; Bermejo, M. *In Vitro Dissolution as a Tool for Formulation Selection: Telmisartan Two-Step IVVC*. Mol Pharm 2018, 15, (6), 2307-2315.
99. Tsume, Y.; Patel, S.; Fotaki, N.; Bergström, C.; Amidon, G. L.; Brasseur, J. G.; Mudie, D. M.; Sun, D.; Bermejo, M.; Gao, P.; Zhu, W.; Sperry, D. C.; Vertzoni, M.; Parrott, N.; Lionberger, R.; Kambayashi, A.; Hermans, A.; Lu, X.; Amidon, G. E. *In Vivo Predictive Dissolution and Simulation Workshop Report: Facilitating the Development of Oral Drug Formulation and the Prediction of Oral Bioperformance*. Aaps J 2018, 20, (6), 100.
100. Al-Gousous, J.; Ruan, H.; Blechar, J. A.; Sun, K. X.; Salehi, N.; Langguth, P.; Job, N. M.; Lipka, E.; Loebenberg, R.; Bermejo, M.; Amidon, G. E.; Amidon, G. L. *Mechanistic analysis and experimental verification of bicarbonate-controlled enteric coat dissolution: Potential in vivo implications*. Eur J Pharm Biopharm 2019, 139, 47-58.
101. Bermejo, M.; Kumínek, G.; Al-Gousous, J.; Ruiz-Picazo, A.; Tsume, Y.; García-Arieta, A.; González-Alvarez, I.; Hens, B.; Amidon, G. E.; Rodríguez-Hornedo, N.; Amidon, G. L.; Mudie, D. *Exploring Bioequivalence of Dexketoprofen Trometamol Drug Products with the Gastrointestinal Simulator (GIS) and Precipitation Pathways Analyses*. Pharmaceutics 2019, 11, (3).

Barrera Hematoencefálica¹⁰²⁻¹⁰⁶

102. Cabrera, M. A.; Bermejo, M.; Pérez, M.; Ramos, R. *TOPS-MODE approach for the prediction of blood-brain barrier permeation*. J Pharm Sci 2004, 93, (7), 1701-1717.
103. Mangas-Sanjuán, V.; González-Alvarez, M.; González-Alvarez, I.; Bermejo, M. *Drug penetration across the blood-brain barrier: an overview*. Ther Deliv 2010, 1, (4), 535-562.
104. Navarro, C.; González-Alvarez, I.; González-Alvarez, M.; Manku, M.; Merino, V.; Casabo, V. G.; Bermejo, M. *Influence of polyunsaturated fatty acids on Cortisol transport through MDCK and MDCK-MDR1 cells as blood-brain barrier in vitro model*. Eur J Pharm Sci 2011, 42, (3), 290-299.
105. Mangas-Sanjuán, V.; González-Alvarez, I.; González-Alvarez, M.; Casabo, V. G.; Bermejo, M. *Innovative in vitro method to predict rate and extent of drug delivery to the brain across the blood-brain barrier*. Mol Pharm 2013, 10, (10), 3822-3831.
106. Di Meo, C.; Martínez-Martínez, M.; Coviello, T.; Bermejo, M.; Merino, V.; González-Alvarez, I.; González-Alvarez, M.; Matricardi, P. *Long-Circulating Hyaluronan-Based Nanohydrogels as Carriers of Hydrophobic Drugs*. Pharmaceutics 2018, 10, (4).



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

DEL AZAR A LA RAZÓN EN
LA BÚSQUEDA DE NUEVOS FÁRMACOS

Gerardo Manuel Antón Fos

Leído el 10 de junio de 2019

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL ACADÉMICO DE NÚMERO

EXCMO. SR. D. JOSÉ LUIS MORENO FRIGOLS

Excelentísimas Autoridades,
Ilustrísimos Sres. Académicos,
Estimados compañeros y amigos,
Señoras y Señores:

Hoy tengo la satisfacción de presentar ante la Academia al Dr. Gerardo Antón Fos, a quien me unen muy estrechos vínculos. Primero fue mi alumno, luego mi discípulo, después mi compañero, y por encima de todo, siempre mi amigo. Con este motivo, trataré de exponer ante vosotros las características de una personalidad rica y versátil.

Nace en Valencia el 1 de agosto de 1963 y reside en el barrio de Nazaret hasta que cumple 25 años. Cursa sus estudios de Educación General Básica en el Colegio Nuestra Señora de los Desamparados de Nazaret y posteriormente se traslada en 1976 al Colegio Nuestra

Señora del Pilar de Valencia donde finaliza la EGB, BUP y COU. En esta etapa perteneció al equipo de atletismo, actividad que realizó hasta que se incorporó al equipo juvenil de fútbol del Atlético de Nazaret.

Al finalizar los estudios de COU, en el año 1981, se plantea preparar oposiciones para ingreso en la Academia General Militar y tras dos años de intenso estudio y preparación decide redirigir su futuro hacia una carrera universitaria, eligiendo los estudios de Farmacia. Quizás por la influencia de su hermana Marisa que en esos momentos se encontraba finalizándolos, quizás por la formación multidisciplinar que el farmacéutico recibía. En cualquier caso, inicia los estudios en el curso académico 1983-84 y los finaliza en septiembre de 1988. Cinco años llenos de experiencias que han marcado su trayectoria posterior. En el curso 1984-85 realiza las prácticas de Físicoquímica y se vincula al Departamento de Química Física como monitor de prácticas hasta que termina sus estudios.

En el año 1987 suceden una serie de hechos personales que le influyen de manera determinante. Uno de sus amigos y compañero en el departamento como monitor, Toni, fallece en un trágico accidente.

En 1988 inicia su tesina, trabajo que realiza en el Servicio de Radioisótopos del Hospital Clínico Universitario de Valencia junto con su amigo Voro y bajo la dirección de la Dra. Salabert y de este que os habla sobre el estudio cinético y del equilibrio de la reacción antígeno-anticuerpo. En noviembre de 1989 realiza la defensa de la tesina obteniendo la calificación de sobresaliente.

En diciembre de 1989 contrae matrimonio con Ángeles tras un largo noviazgo de 9 años fruto del cual tienen dos hijos Gerardo y Alejandro.

En enero de 1990 inscribe su tesis doctoral en el que estudia la reducción de distintos compuestos con actividad terapéutica utilizando técnicas Polarográficas y durante todo este tiempo compatibiliza la investigación con el trabajo como farmacéutico adjunto en una oficina de farmacia. En 1991 los profesores García Doménech y Gálvez Álvarez le ofrecen la posibilidad de disfrutar de una beca de investigación. Este hecho cambia radicalmente su planteamiento, deja el ejercicio profesional como farmacéutico, acepta la beca y cambia el tema de su tesis

doctoral pasando a ser el diseño de fármacos, tema que le acompañará en sus investigaciones hasta la actualidad. En julio de 1992, realiza la defensa de su tesis doctoral dirigida por los Drs. García Domenech y Pérez Giménez obteniendo la máxima calificación, Apto “cum laude”, aquella fórmula tan inexpresiva, aunque equivalente al clásico Sobresaliente “cum laude” que la obstinación de los dirigentes universitarios de entonces obligó a utilizar durante unos años. En noviembre de 1992 obtiene una plaza de Técnico de Laboratorio en la Universidad de Valencia y quizás uno de los hechos más determinantes sucede en septiembre de 1996 momento en el que se incorpora como profesor en el Colegio Universitario de Farmacia de la Fundación Universitaria San Pablo CEU para hacerse cargo de la docencia de un grupo de Fisicoquímica. En esta etapa los profesores García Doménech, Martínez Calatayud, y este que os habla, tienen un papel más que relevante en su desarrollo académico.

En septiembre del año 2000 se desvincula definitivamente de la Universidad de Valencia y se incorpora a tiempo completo en la recientemente creada Universidad CEU Cardenal Herrera. En esta Universidad desarrolla desde entonces toda su actividad. Rosa Visiedo, Santiago Vega, Rafa Martín y Pedro Alemán tienen una influencia determinante en su progresión académica y profesional.

Con la implantación de los nuevos planes de Farmacia, el número de horas asignadas a la Fisicoquímica disminuyó considerablemente, con lo que se hizo necesario rehacer los programas para adaptarlos a la nueva situación. Como consecuencia, los textos clásicos resultaban excesivos, y se planteó la conveniencia de escribir uno más reducido, pero que contuviera en forma concisa y clara los conceptos considerados imprescindibles. Y a esta tarea se aplicó Gerardo, junto con el Dr. García Domenech y yo mismo. El libro, con el humilde título de “Lecciones de introducción a la Fisicoquímica”, se escribió en 2003, y fue publicado por el CEU. Realmente tuvo éxito, por lo que en 2007 se emitió una nueva edición, ésta publicada por la Universidad de Valencia, y en 2010 una tercera, a la que hubo que añadir tres capítulos nuevos, ya que un nuevo plan de estudios, adaptado a las directrices de Bolonia, nos concedió tres créditos más. Pues muchas gracias.

Hay que decir que la probada competencia y buen hacer de Gerardo junto a su magnífico trato personal motivaron que, al incorporarse

al CEU, se hiciera literalmente “el amo”, como suele decirse, y así, su progresión académica fue tal que en octubre de 2000, fue nombrado Secretario de Departamento, en septiembre de 2006 pasó a ser Vicedecano y en septiembre de 2013 fue nombrado Vicerrector de Ordenación Académica y Profesorado de la Universidad CEU Cardenal Herrera, cargo que desempeña en la actualidad. En el aspecto docente, actualmente es Profesor Titular del Departamento de Química, Bioquímica y Biología Molecular en la Facultad de Ciencias de la Salud.

En su labor investigadora cabe distinguir tres períodos bien definidos, aunque con los lógicos solapamientos:

Y así, vemos que en su etapa inicial, 1990 a 1992, además de su Tesis Doctoral antes mencionada, se dedica sobre todo al estudio de la cinética y equilibrio de las reacciones Antígeno-Anticuerpo utilizadas en las técnicas de Radioinmunoanálisis (RIA) bajo la dirección de la Dra. M^a Teresa Salabert (que ya ha proporcionado dos discípulos suyos a la Academia) y de este que os habla. Es de señalar que, de un trabajo publicado en los Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia en el que se estudiaba la unión del estradiol marcado con 125I, extrajimos posteriormente los datos para un problema a exponer en la asignatura de Físicoquímica Farmacéutica. Ejemplo perfecto de interacción entre las vertientes investigadora y docente que caracterizan a la Universidad.

1992 fue el año en que Gerardo tomó contacto (en realidad había sido un poco antes) con el tema que ha marcado su trayectoria investigadora posterior: los métodos teóricos para la predicción de propiedades y el diseño de sustancias con un comportamiento definido. En colaboración con los Dres. Gálvez Álvarez y García Doménech, de la Universidad de Valencia, a los que se añadieron posteriormente otros de la Cardenal Herrera-CEU, como los Dres. Lahuerta Zamora y García Mateo, llevó a cabo una importante labor, plasmada en múltiples publicaciones en las que se estudió la relación entre los parámetros topológicos y algunas propiedades fisicoquímicas, como el comportamiento cromatográfico, y la actividad farmacológica de diversas sustancias, aplicándose también al diseño de nuevos fármacos hipoglucemiantes, hipolipemiantes, antibacterianos, etc.

Desde 2007 hasta ahora, y ya exclusivamente en conjunción con profesores de la Cardenal Herrera - CEU, Gerardo ha derivado hacia

los estudios de fluorescencia y quimioluminiscencia, siempre utilizando los métodos teóricos de topología molecular. A destacar un curioso trabajo publicado en Chemical Education: Agua magnetizada. ¿Ciencia o fraude?

Su experiencia investigadora viene avalada por 3 sexenios de investigación reconocidos por la CNEAI, 67 artículos de investigación publicados, más de 70 comunicaciones en congresos tanto nacionales como internacionales, 12 participaciones en proyectos de investigación, 3 DEA'a dirigidos y 6 Tesis codirigidas una de ellas reconocida con un premio extraordinario de doctorado. Es revisor de las revistas Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, European Journal of Medicinal Chemistry, Journal of Luminiscence, Journal of Pharmacy of Pharmacology y Evaluador de Proyectos de Investigación, de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCyT) de Argentina, Fondo para la Investigación Científica y Tecnológica (FONCYT).

En aspectos más personales, de su amor por el deporte ya hemos hablado antes a propósito de sus actividades atléticas y futbolísticas en su época del colegio. En la actualidad sigue con esta afición y practica el running casi a diario. Amante del cine, apasionado de la lectura siendo sus libros preferidos los relacionados con la historia clásica, aficiones que comparte con su esposa.

Termino señalando una característica de nuestro nuevo Académico que no habrá pasado desapercibida a los que me escuchan: su gran versatilidad, a la que aludí al principio, manifestada en su capacidad para desempeñar distintas funciones, y así, repasando su trayectoria en el CEU, vemos que de la docencia de Fisicoquímica pasó a ocupar puestos de gestión, y a realizar una importante labor investigadora en colaboración con distintos equipos. Es por esto por lo que creo que hoy la Academia se asegura la presencia de una persona que podrá actuar eficazmente en cualquier campo y situación. Gerardo, estoy seguro de ello y de todo corazón te deseo una larga y fructífera actividad académica.

He dicho.

**DISCURSO DE RECEPCIÓN COMO
ACADÉMICO CORRESPONDIENTE**

**DEL AZAR A LA RAZÓN EN
LA BÚSQUEDA DE NUEVOS FÁRMACOS**

Gerardo Manuel Antón Fos

Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana

Excmas. e Ilmas. Autoridades

Excmos. e Ilmos. Señoras y Señores Académicos

Queridos compañeros y amigos

Señoras y señores

Como dijo Séneca, *“es tan grande el placer que se experimenta al encontrar un hombre agradecido que vale la pena arriesgarse a no ser un ingrato”* por ello me gustaría iniciar este acto agradeciendo a los Dres. Moreno Frigols, Llopis González y Hernández Haba, el que hayan avalado mi candidatura para ingreso como Académico Correspondiente en la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana, así como a todos los ilustrísimos miembros que la componen. Es para mi un honor ingresar en una Institución que representa a todos los farmacéuticos de esta mi querida tierra. Me gustaría agradecer de manera expresa a quien desde mis inicios de los estudios en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia y a mis inicios como profesor en el Centro adscrito de Farmacia del CEU me guiaron en este camino de la investigación y de la enseñanza, me refiero a José Luis y a Ramón.

Recuerdo con especial nostalgia el primer contacto con el laboratorio de prácticas de Fisicoquímica, que finalmente fue el lugar donde realicé mi Tesis Doctoral y en el que se despertó mi interés por experimentar, demostrar y comprobar de la mano de Eliseo. Tanto es así que ese mismo año me incorporé como monitor de prácticas hasta que finalicé mis estudios e inicié mi Tesina junto con un el Dr. Mut con el que compartí y sigo compartiendo momentos inolvidables. Trabajo que realicé bajo la dirección del Profesor Moreno y de la Profesora Salabert en un área que en aquel instante me apasionó, la cinética química. Quizás fue por azar o por casualidad, pero al finalizar la tesina surgió la posibilidad de disfrutar de una beca de investigación y me incorporé al grupo de investigación liderado por los Dres. Gálvez Álvarez y García Doménech a quienes les agradezco de corazón la oportunidad que me brindaron. Desde ese instante mi investigación se centró en el diseño y la búsqueda de nuevos compuestos con actividad terapéutica.

Más tarde me incorporé a la Universidad CEU Cardenal Herrera quien me permitió desarrollarme de forma plena como profesor universitario en todas sus facetas. Gracias a todos los que confiaron en mi y me brindaron una oportunidad. Gracias Rosa, Vicente, Santiago.

Por último, me gustaría agradecer a las personas que más quiero, las que me curan el alma con un abrazo, las que me hacen reír y sus sonrisas llenan mi corazón. A mi esposa, Ángeles, con quien he compartido toda mi vida, apoyándome en todas las empresas que he iniciado y por tanto responsable de que hoy esté yo aquí. A los que día a día me hacen sentir orgullo, mis hijos ,Gerardo y Alex quienes me han apoyado pese al tiempo que no les he dado. A mi padre, a mi hermana, a Mónica, a Mary y a quienes desde el Cielo se sienten orgullosos de nosotros y siguen con especial cariño y atención lo que hacemos en este mundo.

Y sin más demora, procedo a leer el preceptivo discurso de ingreso en la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana haciéndoles una exposición de la situación actual de la búsqueda de nuevos compuestos con actividad terapéutica.

DEL AZAR A LA RAZÓN EN LA BUSQUEDA DE NUEVOS FARMACOS

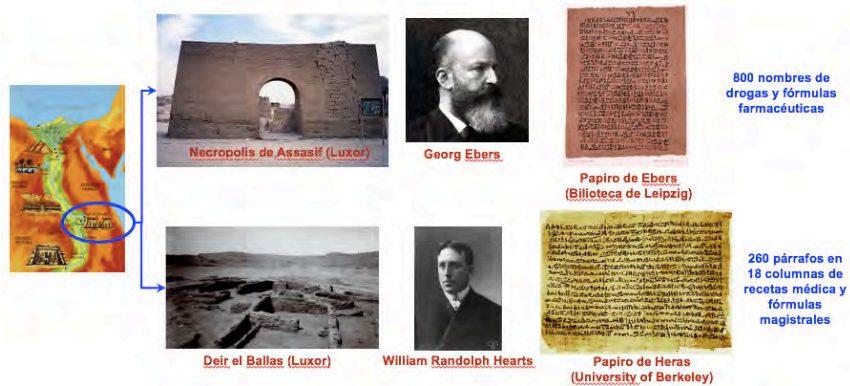
1.- Antecedentes históricos

Desde la aparición del hombre en nuestro mundo, éste ha tratado de explicar la realidad y los hechos más trascendentales que ocurrían a su alrededor, la vida, la muerte o la enfermedad. La preocupación producida por la ausencia de salud ha sido uno de los retos que ha movido al ser humano a investigar sus causas y en estos primeros tiempos en los que se desarrolla la medicina pretécnica, se utilizaron lo que parecen ser prácticas terapéuticas mezcladas con ritos que pudieran denominarse mágicos, aplicados por un sanador. Los análisis de las placas dentales de los restos arqueológicos de Neardentales encontradas en Asturias, nos dejan constancia que ingerían plantas medicinales tales como la camomila, con efectos digestivos y sedantes, y la aquilea, usada para combatir las llagas.

Sin embargo, esta utilización del entorno sin un conocimiento de lo que le rodea para buscar la curación y recurriendo a ritos más o menos mágicos se mantendrá durante miles de años. La utilización de la naturaleza ha sido siempre una fuente de recursos para satisfacer las necesidades básicas de los pobladores de la Tierra, alimentos y nutrientes para saciar el hambre, para combatir el sufrimiento, el dolor y las enfermedades, las hierbas y minerales.

Sobre el 4000 a.C. aparecen las primeras evidencias sobre la utilización de remedios naturales en un área situada entre el Éufrates y el Tigris, en la Antigua Mesopotamia. Los estudios realizados en la zona permitieron encontrar multitud de tablas con textos realizados con es-

critura cuneiforme en las que se reflejaban diversos aspectos de la vida de la época. Destaca las Tablillas del Nippur donde aparecen aproximadamente 250 drogas vegetales, 120 minerales y otras tantas de origen animal, todas ellas perfectamente descritas, entre las cuales aparecen muchas farmacológicamente activas y otras que hoy día son usadas como excipientes. Además, parecen descritas la mirra, la mandrágora, el cannabis, el regaliz, la adormidera, el belaoño, y también utilizaron el ClNa , CO_3Ca , azufre, sales de antimonio entre otros.



Si avanzamos en el tiempo, hacia el año 3000 a.C. y nos desplazamos hacia el antiguo Egipto, nos encontramos que se desarrolló un amplio conocimiento las drogas y su utilización. Existen una serie de papiros en los que se describen actos médicos y quirúrgicos. Destacan dos documentos:

- Papiro de Ebers donde aparecen mas de 800 nombres entre drogas y fórmulas farmacéuticas
- Papiro de Hears donde se describen recetas médicas y fórmulas magistrales

Además, es muy probable que entre los miembros de la corte de los faraones existieran funcionarios dedicados a almacenar y preparar drogas, ya que aparecen referencias a un puesto que denominan como el “conservador de drogas”. Debieron ser capaces de montar verdaderos laboratorios donde se consiguieron realizar ciertas reacciones químicas ya que conocieron los colorantes y fabricaron esmaltes y vidrio.



Escuela de Cos
(Isla de Cos)
Corpus Hipocrático
Escuela de Knido
(Ciudad de Knido)

El mito de Circe



Rehum rhabarbarum



Capsicum annuum



Punica granatum



Croccus sativus



Cannabis indica



Allium negrum

Sin embargo, no es hasta la antigua Grecia (entre el 3000 y el 300 a.C.) cuando la observación y el deseo de saber se instauran en la sociedad y se desarrolla una medicina basada en el análisis y búsqueda razonada de las causas de la enfermedad y como curarla. Aparecen las Escuelas médicas, destacando la de Kos y la de Knido, reflejando todo su saber en el Corpus Hipocrático constituido por 53 textos escritos donde se describen medicamentos.

Uno de los métodos terapéuticos que utilizaron fue la cirugía, trataban las heridas producidas en los combates, abriéndolas y quitando los cuerpos extraños, procedían a lavarlas y las espolvoreaban con drogas, aunque se desconoce que drogas eran. Usaron plantas medicinales como medicamentos, el helecho, el ruibarbo, la pimienta, raíz de granado, opio, azafrán, y dos pócimas de las que nos habla Homero con tintes mitológicos: el NEPENTES o fármaco que quita las penas y el dolor, que pudiera ser una cocción de *cannabis indica* y la hierba MOLY



Principado de Asturias



Chamaemelum nobile



Achillea moscata



de flores blancas y raíces negras que se le relaciona con el *allium nigrum* que se la da Hermes a Ulises para que pueda enfrentarse a la magia de Cyrce.

Podría ir de cultura en cultura describiendo más pociones, tisanas, cocciones y mezclas de productos y plantas, pero el denominador común de todas estas épocas hasta finales del SXIX es que la naturaleza es el principal almacén de productos con propiedades terapéuticas y que el hombre va utilizando cada vez más de ellas con un conocimiento



mayor. Este hecho nos lleva afirmar que alrededor del 50% de los productos que se utilizan en terapéutica son de origen natural.

Se podría decir que la búsqueda de nuevos compuestos ha estado, en gran medida, influenciada por el azar. Más que buscar fármacos, los hombres se encontraban con ellos o, mejor dicho, se encontraban con productos que, sin conocer su composición, producían efectos que en la mayoría de los casos eran beneficiosos. Aunque, bien es cierto, que en muchos casos la pericia, la observación y la interpretación adecuada de unos hechos, fueron los causantes del descubrimiento de nuevos fármacos.

2.- Serendipia y descubrimientos accidentales

Término acuñado por **Horace Walpole** en 1754



Serendipity

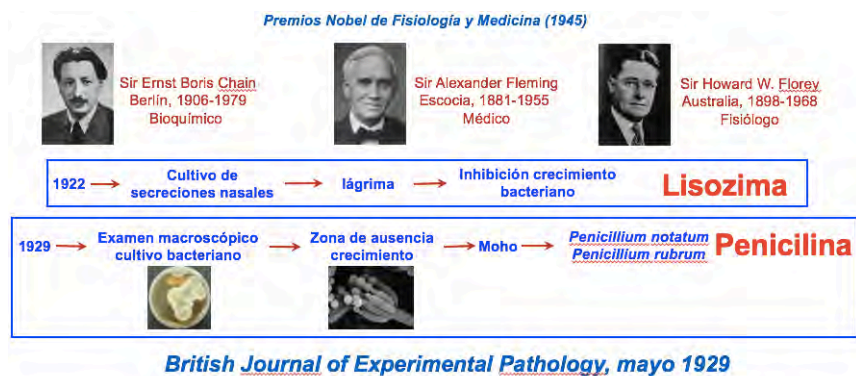
“la casualidad está presente en muchos descubrimientos, sin embargo sin una buena formación éste no se hubiera producido”

“azar unido a la perspicacia”

La Historia de la Ciencia esta repleta de descubrimientos muy relacionados con, digamos, la suerte o el azar, desde elementos químicos como el oxígeno, el yodo o incluso los gases nobles, compuestos químicos como el óxido nitroso, características ópticas de las sustancias (levógiras y dextrógiras), antibióticos como la penicilina, las sulfamidas

o las magaininas u otros fármacos como los antiarrítmicos, la clorpromacina, la imipramina, el minoxidil o la mismísima aspirina.

Sin embargo, por las connotaciones negativas que tiene decir que se ha producido un descubrimiento por la suerte, quizás sea mucho más adecuado utilizar el término serendipia (que proviene del inglés serendipity, palabra acuñada por Horace Walpole en 1754) que hablar de suerte o azar, es cierto que la casualidad ha estado presente en todos los descubrimientos que he mencionado con anterioridad y lo que la serendipia intenta dejar bien claro es que sin un hábil, formado y experto observador el descubrimiento jamás se hubiera producido.



“el único mérito fue no ignorar aquella sugerente capa de moho”

Por poner un ejemplo de un descubrimiento accidental de fármacos, es decir por serendipia, me voy a referir, como no podía ser de otra manera, a la penicilina, muy conocida por todos nosotros. El descubrimiento de la penicilina se realiza en 1928 por Sir Alexander Fleming, Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1945 compartido con Sir Howard W. Florey y Sir Ernst Boris Chain. El descubrimiento de la penicilina se inicia en 1922, cuando Fleming que padecía un proceso catarral, realizó un cultivo de sus propias secreciones nasales. Cuando examinada el resultado de su siembra, observo la presencia de crecimiento bacteriano, una especie de colonias de color amarillento, y parece ser que una lágrima se le cayó sobre la placa en la que estaba trabajando. Al día siguiente, cuando observó el cultivo se percató que

en el lugar donde cayó la lágrima no había ningún crecimiento bacteriano, lo que le llevó a pensar que la lágrima contenía alguna sustancia que destruía las bacterias y era inocua para el tejido humano, esa sustancia resultó ser la lisozima. Este hecho, que puede clasificarse como totalmente accidental, es el inicio del descubrimiento de la penicilina.

En el verano de 1928, Fleming se encontraba inmerso en unas investigaciones que realizaba sobre la gripe. Mientras realizaba un examen microscópico de un cultivo bacteriano en una placa Petri, observó una zona donde el crecimiento bacteriano prácticamente no existía. Un análisis más detallado puso de manifiesto que la zona con ausencia de crecimiento rodeaba a un trozo de moho que debió depositarse cuando la placa estaba destapada. Fleming asoció este hecho con el ocurrido 6 años atrás y concluyó que el moho estaba produciendo alguna sustancia que inhibía el crecimiento bacteriano. Aisló el moho, determinó que pertenecía al género *Penicillium* y llamó a la sustancia que inhibía el crecimiento, *penicilina*.

Sobre este hecho Fleming dijo *“Si no hubiera sido por mi experiencia anterior, yo habría tirado mi placa, como muchos bacteriólogos debieron de haberlo hecho antes ...”*

3.- El inicio del diseño de fármacos

Hasta este momento la búsqueda de sustancias con interés terapéutico se había realizado de una manera poco sistemática, digamos que había sido casual o por simple observación, pero en ninguno de los casos expuestos se había descrito ningún procedimiento que de una manera clara fuera encaminado a desarrollar un compuesto nuevo, es decir, no existía una sistemática clara de búsqueda de productos con actividad terapéutica.

Sin embargo, esta situación sufre un profundo cambio a principios del siglo XX.

Premio Nobel de Fisiología y Medicina (1908)



Paul Ehrlich
Alemania, (1854-1915)
Médico

"necesidad de estudiar la relación existente entre la composición química de los fármacos y su modo de acción sobre el organismo"

Busca tratamiento para la sífilis:
Treponema pallidum



606



914



Cartel de la película dirigida por William Dieterle (2 de marzo de 1940)
Edward G. Robinson (Paul Ehrlich)
Otto Kruger (von Behring)
Maria Ouspenshaya (Franziska Speyer)

Paul Ehrlich, médico alemán recibió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1908 por su trabajo en el área de la química inmunológica y que estudió entre otros aspectos la neurotrofia del azul de metileno y utilizó otros muchos colorantes habituales en histología para establecer el diagnóstico de enfermedades producidas por protozoos, estaba desarrollando un tratamiento novedoso para la sífilis. Junto con su equipo de colaboradores había ensayado cientos de compuestos químicos con poca efectividad. Su experiencia le llevó a interpretar la patogenia la fisiopatología y la terapéutica de la enfermedad desde un punto de vista químico, por lo que planteó una serie de pasos en el desarrollo del producto terapéutico que se corresponden con un uso riguroso del método científico. Paso a describir la secuencia cronológica del desarrollo del producto terapéutico:

- A) Estableció la verdadera fórmula del atoxil (es un aminoderivado del ácido fenilarsénico)
- B) Acetiló el arsanil obteniendo la arsacetina, medicamento activo frente al treponema, pero productora de lesiones en el nervio óptico
- C) El arsanil y la arsacetina no eran activas contra el tripanosoma in vitro, luego pasaba algo en el organismo que hacía que cambiaran de estructura y se convirtieran en activas

- D) Formulaci3n de hip3tesis: deba producirse una acci3n reductora en los tejidos humanos
- E) Obtuvo estas sustancias artificialmente: arsenofenilglicina
- F) Comprob3 que las c3lulas de los tripanosomas tena grupos arsenorreceptores y acetorreceptores, y las de treponema grupos arsenorreceptores, halogenorreceptores e hidroilorreceptores
- G) Busc3 sustancias en cuya mol3cula existieran grupos hidroxilicos asociados al arsenobenzol
- H) Hall3 el dioxidiamidoarsenobenzol, que posea propiedades parasitotropas y no organotropas.

De los cientos compuestos que ensay3, 3ste era el compuesto 606 al que le puso el nombre de SALVARSA3N, o "ars3nico que salva". M3s tarde, conforme al m3todo cientifico, verific3 las hip3tesis y estableci3 las pautas de administraci3n. Obtuvo posteriormente el compuesto 914, que se conoci3 con el nombre de neosalvars3n (combinaci3n de salvars3n y formaldehidosulfoxilato s3dico) cuyo empleo resultaba algo m3s c3modo.

Durante los siguientes 50 a3os al descubrimiento del Salvars3n la b3squeda de nuevos compuestos se realizaba buscando estructuras qu3micas a las que se les realizaban ensayos farmacol3gicos para poner de manifiesto una determinada actividad y una vez detectada, se proceda a modificar su estructura con el fin de ir mejorando sus propiedades farmacocin3ticas y su actividad. Este proceso era lento y no exento de riesgo en el que se necesitaban muchos recursos tanto econ3micos como humanos y que permiti3 mejorar los tratamientos y aumentar el arsenal terap3utico disponible, pero segu3a estando presente de alguna manera "la suerte" de encontrar esa estructura con actividad.

4.- Búsqueda sistemática de nuevos Fármacos

Es un hecho considerar a Paul Ehrlich como el pionero en la elaboración de una sistemática para la búsqueda de nuevos fármacos, sin embargo, no es hasta la segunda mitad del siglo XX (alrededor del año 1960), cuando la estructura química de los compuestos empieza a adquirir importancia y más cuando se empieza a relacionar con la actividad farmacológica que presentan los compuestos, esto unido al elevado coste económico que suponía hasta la fecha la búsqueda de nuevos compuestos son el caldo de cultivo ideal para que los investigadores empezarán a desarrollar métodos que relacionen ambas variables de una forma matemática dando lugar al nacimiento de los Métodos QSAR (acrónimo del inglés Quantitative Structure-Activity Relationship) o en castellano Métodos RCEA (Relación Cuantitativa Estructura Actividad), cuyo objetivo fundamental es, como ya iremos viendo durante el desarrollo de esta conferencia, la búsqueda de nuevos compuestos con actividad terapéutica a través de los estudios estructurales.

Chemical Abstrac Service – CAS



12.000 compuestos / día
84.000 compuestos / semana
360.000 compuestos / mes
4.500.000 compuestos / año

Actualmente: + 100.000.000 compuestos

Desarrollo de herramienta capaz de relacionar la estructura de un compuesto químico con una determinada propiedad

En la actualidad se sintetizan unos 12.000 compuestos nuevos al día según datos del Chemical Abstrac Service – CAS - lo que supone unos 4.500.000 de compuestos al año, tanto es así, que en la actualidad ya se han sintetizado, catalogado y descrito las rutas sintéticas

de más de 100 millones de compuestos. Por tanto, la velocidad de generación de nuevas estructuras es inmensamente superior a la capacidad que existe en la actualidad de experimentar con ellas, determinar si tienen o no interés farmacológico o más aún saber si tienen algún tipo de utilidad. Si a esto se une la capacidad de generar compuestos realizando síntesis químicas virtuales, el número de compuestos potenciales se dispara a números de unas dimensiones inimaginables y los recursos económicos, humanos y materiales que habría que utilizar para hacer ensayos para conocer sus propiedades no serían asumibles por ningún Estado. Esta situación lleva a los investigadores a desarrollar herramientas que utilizando recursos informáticos puedan relacionar las estructuras químicas con la actividad o propiedades físicas, químicas o biológicas, para así realizar cribados y seleccionar sólo aquellos compuestos que tengan un perfil determinado para realizar los ensayos convenientes.

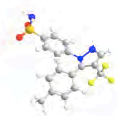
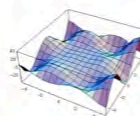
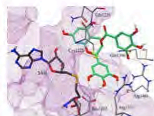
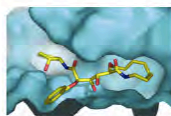
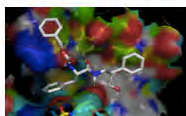
Por tanto, en la actualidad muchas investigaciones se centran en intentar determinar las aplicaciones de todos estos compuestos químicos, siendo para ello necesario encontrar una herramienta capaz de relacionar de alguna manera el compuesto químico con una determinada propiedad, y que además sea lo suficientemente rápida y potente para poder chequear toda esa información.

☒ **Métodos Directos:**

- ☒ **Modelización Molecular:**
- ☒ **Docking:**
- ☒ **Binding:**

☒ **Métodos Indirectos:**

- ☒ **QSAR:**
- ☒ **Identificación del Farmacóforo:**
- ☒ **Diversidad Molecular:**



Método de Conectividad Molecular (QSAR)

Dentro de lo que entendemos por diseño molecular asistido por ordenador, también llamado Métodos Computacionales nos encontramos con dos grandes grupos, los Métodos Directos y los Métodos Indirectos:

1.- Métodos Directos: En general se utilizan cuando se dispone de la estructura tridimensional de la diana terapéutica, definida como la estructura donde el medicamento deberá de unirse para ejercer su acción. La dificultad radica en su obtención que puede realizarse bien por métodos experimentales (cristalografía de rayos X o RMN) o bien a través de la construcción de modelos moleculares. Una vez conocida se analizan estructuras y los ligandos que se dispongan de manera que pueda unirse a la diana para ejercer la acción deseada. Dentro de los Métodos directos existen 3 vías:

- a) **Modelización molecular:** Cuando no se conoce la estructura tridimensional de la molécula este método nos permite obtener un modelo teórico de la misma, que aún no siendo una representación exacta nos permite explorar sus zonas de interés con un alto grado de veracidad.
- b). **Docking** (en castellano Acoplamiento): estos métodos permiten analizar los posibles modos de unión de los nuevos ligandos evaluando las interacciones intermoleculares en cada posición explorada. Como resultado de esta exploración se obtiene una colección de posibles ligandos y posiciones de acoplamiento.
- c) **Binding:** estos métodos evalúan la energía de interacción entre el ligando y el receptor. Necesitan unos requerimientos computacionales muy elevados, y por tanto no pueden aplicarse de forma rutinaria en procesos masivos de cribado virtual y deben reservarse para los casos en los que se ha identificado un modo “fiable” de unión para el ligando.

2.- Métodos Indirectos: En general se utilizan cuando se desconoce la estructura del receptor, que constituye la diana farmacológica.

Por ello la metodología de trabajo se basa en analizar y estudiar los ligandos que se unen al receptor y a partir de la información generar estructuras susceptibles de unirse a esa diana terapéutica. Este grupo incluye con 3 métodos:

- a) **QSAR:** estos métodos se basan en cuantificar las propiedades fisicoquímicas de los compuestos y describir matemáticamente la relación existente entre la actividad que se desea evaluar y las propiedades moleculares calculadas a partir de la estructura.
- b) **Identificación del Farmacóforo:** es el fragmento estructural mínimo necesario para que el fármaco presente una actividad concreta, es decir, la parte de la estructura que interactúa con la diana farmacológica y que, por tanto, explica la acción biológica a nivel molecular
- c) **Diversidad Molecular:** el desarrollo de las técnicas de química combinatoria, que permiten la síntesis en paralelo de miles de compuestos, hace necesaria una selección racional de los sustituyentes introducidos en una determinada posición, de forma que cubran la máxima variabilidad de propiedades moleculares con una selección de una fracción de los componentes disponibles en una base de datos. Para ello se describen todos los sustituyentes posibles mediante descriptores moleculares y se lleva a cabo un análisis matemático con el fin de elegir un subconjunto de n sustituyentes que presenten la máxima diversidad y representatividad sobre el espacio de descriptores.

De entre las distintas metodologías expuestas para abordar el diseño de fármacos, me voy a centrar en el que hemos venido utilizando en los últimos años con unos resultados que podríamos clasificar como altamente satisfactorios. Me estoy refiriendo al Método de Conectividad Molecular que se encuentra incluido dentro de la metodología QSAR y por tanto es un Método Indirecto.



El método fue desarrollado por Kier y Hall a mediados de los años setenta del siglo pasado y analiza las posiciones e interconexiones de los átomos dentro de una molécula, dando información estructural referente a la longitud, ramificaciones, conexión entre átomos, forma, insaturaciones. Cuando estudiamos las posiciones e interconexiones entre los distintos elementos de un conjunto (en nuestro caso es una molécula), nos estamos refiriendo a una parte del análisis matemático que recibe el nombre de topología. Si aplicamos esta parte de análisis matemático a una estructura química, estaremos estudiando las posiciones e interconexiones de los átomos (elementos) dentro de la molécula (conjunto), y en este caso recibe el nombre concreto de topología molecular. Es por tanto fundamental, para la topología molecular conocer qué átomo está ligado a cualquier otro átomo de la molécula, así como nos podemos desplazar de uno a otro, y todo ello sin necesidad de conocer la estructura tridimensional de la molécula, los tipos de enlaces que existen entre los átomos, los ángulos de enlace, las distancias interatómicas, ...

La topología molecular caracteriza de manera única a una molécula a través de unos descriptores moleculares que reciben el nombre de índices, y éstos nos aportarán toda la información referente a la estructura caracterizada, número de átomos, la conectividad entre ellos, el número de insaturaciones presentes, la presencia de heteroátomos, ...

+1600 índices

${}^m\chi_t$ y ${}^m\chi_t^v$ **Índices de Conectividad de Kier y Hall (orden 10)**

$\Delta^m\chi_t$ y $C^m\chi_t$ **Combinaciones de Índices de Conectividad**

N, L, V_n, \dots **Índices Topológicos Geométricos**

G_k y J_k **Índices Topológicos de Carga (orden 5)**

S^T **Índices Electrotopológicos Atómicos**

$I_{Shannon}$ **Índices basados en la Teoría de la Información**

W, Suml **Otros Índices...**

El primer paso para obtener un índice es representar la estructura química de la molécula estudiada a través del grafo de la molécula (Flavitsky y Cayley, teoría de grafos). Para ello, los átomos se representan por puntos denominados vértices y los enlaces por segmentos denominados ejes. Una vez obtenido el grafo, se numera cada vértice de manera aleatoria, construyéndose a partir de éste la llamada matriz topológica. Utilizando los algoritmos adecuados en la matriz construida, se obtienen una serie de descriptores topológicos numéricos que identifican a dicha molécula y que son independientes de la numeración del grafo del que proceden. Estos índices son, por tanto, descriptores numéricos de la estructura molecular. Todeschini y Consonni definieron el descriptor molecular como el resultado de un procedimiento lógico-matemático, que transforma la información química, codificada dentro de una representación simbólica de una molécula, en números útiles.

Existen una gran variedad de índices topológicos, destacaré los que se desarrollaron inicialmente, siendo el primero de ellos el propuesto por Wiener (W), le siguieron el de Gordon y Sacbtlebury, Hosoya, Balaban, Randic, Bonchev. Sin embargo, estudios posteriores concluyeron que los que han demostrado una mayor eficacia en diferentes

aplicaciones han sido los índices de conectividad molecular, así como los índices de carga, los índices geométricos, los índices electrotopológicos y los índices basados en la teoría de la información. En la actualidad existen programas informáticos que pueden calcular más de 1600 de estos índices proporcionando una información inestimable que ayuda a caracterizar una molécula con tal exactitud que permite estudios posteriores con un elevado poder predictivo.

Una vez calculados los índices topológicos y si se dispone de datos experimentales de una determinada propiedad fisicoquímica o biológica para un grupo de compuestos, se pueden establecer relaciones entre ellos y diferentes propiedades moleculares para ese grupo de compuestos más o menos homogéneos, obteniéndose ecuaciones que relacionan la estructura molecular con las propiedades estudiadas. Estas ecuaciones que permiten predecir una propiedad para cada compuesto del grupo, y lo que es más importante, predecir el valor de esa propiedad para otros compuestos no utilizados en dicho estudio, incluyendo compuestos que aún no han sido sintetizados en un laboratorio.

Por otra parte, el método puede aplicarse para determinar no una propiedad cuantitativa, puede aplicarse para determinar una variable cualitativa, es decir, para predecir una actividad por ejemplo farmacológica. Para ello los descriptores del grupo de moléculas que tienen la actividad farmacológica deseada se enfrentan a un grupo de moléculas que no presenta la citada actividad y haciendo uso de técnicas de reconocimiento de patrón tales como el análisis lineal discriminante, redes neuronales, análisis factorial o análisis de componente principal, se pueden encontrar modelos matemáticos (que en realidad son modelos matemático-topológicos) capaces de identificar dicha acción y, lo que es más importante, ser útiles para la búsqueda y diseño de nuevas estructuras con dichas características.

Una vez obtenido el modelo matemático capaz de identificar aquellas estructuras químicas con la actividad deseada, la investigación se centra en la búsqueda y diseño de nuevas estructuras con actividad terapéutica con los consiguientes ensayos experimentales conducentes a poner de manifiesto la actividad farmacológica deseada.

Este modelo matemático obtenido puede ser aplicado de una manera muy rápida y sencilla, a las bases de datos existentes, a los

millones de compuestos sintetizados, para así determinar qué productos lo cumplen, seleccionarlos y realizar los ensayos experimentales que corroboren la validez del modelo matemático seleccionado. Es decir, esta metodología, permite sin utilizar demasiados recursos, hacer grandes cribados en las distintas bases de datos existentes para seleccionar aquellos compuestos que cumplan, por ejemplo, con un valor determinado de una propiedad o con un perfil terapéutico concreto.

Si a esto le unimos una potente herramienta virtual de creación de estructuras, la química combinatoria virtual, la posibilidad de cribado y su rapidez se reduce a la potencia de cálculo de los equipos utilizados.

organofosforados, productos naturales derivados de los fenoles, sulfamidas, benzodiazepinas, barbitúricos, así como en la separación de compuestos quirales y separación de aceites esenciales.

Quimioluminiscencia

$$DF = -87.98 \chi_{CH}^7 - 276.12 \chi_{CH}^V + 1.224 S_{(-CH^+)} - 35.38 J_3^V + 66.81 J_4^V - 0.20$$

Compound	D.F.	Prob.	Theoretical Class.	Experimental result	Oxidant / Medium for direct CL
Salicylamide	0.847	0.700	+	+	KMnO ₄ / H ₂ SO ₄
Maltoí	0.665	0.660	+	+	KMnO ₄ / H ₂ SO ₄
Captao	1.139	0.757	+	+	KMnO ₄ / H ₂ SO ₄
Iproniazid	0.698	0.668	+	+	Ce (IV) / H ₂ SO ₄
Phenylephrine	1.673	0.842	+	+	KMnO ₄ / H ₂ SO ₄
Ergonovine	3.498	0.971	+	+	Fe(CN) ₆ ³⁻ / NaOH
Acrifavine	1.795	0.858	+	+	KMnO ₄ / H ₂ SO ₄
Permethrin	3.512	0.965	+	+	Fe(CN) ₆ ³⁻ / NaOH
Cypermethrin	4.156	0.985	+	+	Fe(CN) ₆ ³⁻ / NaOH
Phenylephrine	2.678	0.936	+	+	Fe(CN) ₆ ³⁻ / NaOH
Quinalphos	0.163	0.541	+	+	KMnO ₄ / H ₂ SO ₄
Lidocaine	1.710	0.606	+	-	None
Propifenazone	1.569	0.828	+	+	KMnO ₄ / H ₂ SO ₄
Minoxidil	1.697	0.845	+	+	KMnO ₄ / H ₂ SO ₄
Pilocarpine	1.290	0.784	+	-	None

92.7%
clasificación correcta

Merece mención aparte la aplicación de la topología molecular a un área muy concreta de la química analítica. En este punto nos centramos en la predicción de la emisión quimioluminiscente de las sustancias en distintos medios. Se obtuvo una ecuación discriminante capaz de predecir si un compuesto podría ser analizado por procedimientos analíticos basados en la quimioluminiscencia. La ecuación obtenida fue capaz de predecir la emisión quimioluminiscente en una gran variedad de fármacos y pesticidas utilizando el análisis lineal discriminante. En concreto de los 41 compuestos que dicha ecuación predijo como activos, se demostró experimentalmente que 38 de ellos poseían la actividad buscada lo que suponía un 92,7% de acierto. Este resultado confirmó a la conectividad molecular como una buena herramienta para predecir quimioluminiscencia.

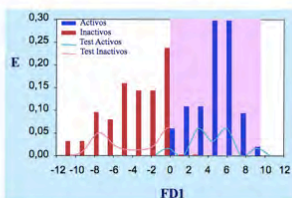
Quizás la aplicación más importante es la que se ha realizado para predecir las propiedades farmacológicas y farmacocinéticas de grupos terapéuticos con objeto de proceder a búsqueda de nuevos compuestos con actividad farmacológica.

De mi estancia en la Universitat de Valencia destaco los avances que se produjeron en el diseño y desarrollo de nuevos analgésicos no narcóticos, siendo éste el primer grupo en el que se obtuvieron resultados concluyentes de la aplicabilidad de la metodología y un segundo grupo estudiado fue el de los hipoglucemiantes orales cuyos resultados constituyeron mi Tesis Doctoral.

Es importante destacar, que el método permite la obtención teórica de nuevos compuestos con actividad farmacológica y destaco lo de TEÓRICA ya que, para comprobar la bondad del método, fue necesario corroborar esa teórica actividad con el diseño de ensayos experimentales in vivo que pusieran de manifiesto la actividad farmacológica buscada. Es por tanto necesario comentar que en muchos de los grupos terapéuticos estudiados la comprobación experimental de la actividad se realizó utilizando animales de experimentación (ratas wistar y/o ratones Swis) y en todos los casos se hizo con la aprobación de los distintos Comités de Ética, reduciendo al mínimo posible el número de animales utilizados y aplicando filtros que eliminaran compuestos con una probabilidad escasa de ser activos. Evidentemente, en las áreas en las que se han podido utilizar pruebas in vitro, éstas han sustituido a las pruebas in vivo, como ha sido el caso de los grupos terapéuticos en los que se estudiaba la inhibición del crecimiento bacteriano o antifúngico.

Antihistamínicos

$$FD1 = 7.20 \chi_c^v + 0.25 G_1^v - 47.96 J_1 - 22.98 J_3 - 4.89 D^4 \chi_{pc} - 0.36 L + 12.65$$



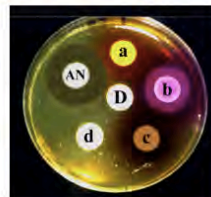
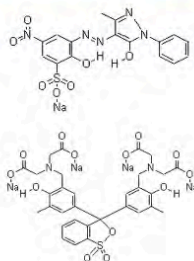
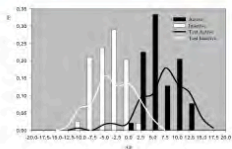
En el año 1998 Duart et. al inician un estudio sobre el diseño de nuevos antihistamínicos, obteniéndose un modelo matemático-topológico que se aplicó a una base de datos virtual generada por química combinatoria virtual constituida por más de 9000 compuestos, seleccionándose 4 de ellos, dos de los cuales se sintetizaron en el laboratorio. Los cuatro presentaron actividad antihistamínica y uno de ellos curiosamente resulto ser la Vitamina D.

En 2002, García-Domenech et al. realizaron una búsqueda de cabezas de serie con actividad antifúngica. Para ello, se utilizó el análisis lineal discriminante para la obtención del modelo que fue posteriormente validado por compuestos no utilizados en la elaboración de es-

tas funciones y a los cuatro compuestos seleccionados se les realizaron los ensayos in vitro frente a cepas de *Candida albicans*, *Candida glabrata* y *Saccharomyces cerevisiae* mostrando todos ellos actividad frente a las tres.

Antimicrobianos

$$DF = -3.4 \chi'_1 + 6.7 \chi'_2 - 11.1 \chi'_{12} + 14.6 \chi'_3 - 15.6 \chi'_4 - 10.6 \chi'_{13} - 113.2 \chi'_5 + 4.5 \chi'_6 - 0.4$$



En 2003, Mut-Ronda et al. realizaron un estudio sobre la inhibición del crecimiento bacteriano tomando a las quinolonas como grupo de referencia. Las funciones obtenidas se aplicaron a bases de datos constituidas por reactivos químicos seleccionándose cuatro de ellos a los que se les realizaron los ensayos in vitro frente a cepas de *Escheria Coli*, *Proteus Mirabilis*, *Staphilococcus Aureus* y *Enterococcus faecalis*, obteniéndose actividad en dos de ellos con una CMI del mismo orden que el ácido nalidíxico. Estos estudios nos prepararon el camino para que en el año 2009 Bueso et al. centraran la búsqueda en obtener nuevos compuestos que inhibieran el crecimiento de la cepa *Staphilococcus Aureus Meticilin Resistentes* (SAMR), obteniéndose 12 compuestos con teórica actividad, de los cuales 6 eran reactivos químicos y 6 se obtuvieron por química combinatoria virtual. Finalmente 5 de ellos presentaron una inhibición similar al ciprofloxacino.

6.- Del presente al futuro del tratamiento de las enfermedades



Si realizamos una sencilla búsqueda en la Web of Science (WOS) de distintos términos relacionados con la metodología expuesta en el periodo de tiempo entre el 2010 y el 2019 nos encontramos con datos reveladores:

- Se han publicado más de 20.000 artículos científicos en los que se aplica el diseño molecular
- De ellos en más de 11.000 se aplica metodología QSAR de los que 600 se refieren específicamente a la conectividad molecular

El diseño molecular asistido por ordenador, en sus múltiples formas, es una herramienta ampliamente utilizada en la búsqueda de nuevos compuestos. Presenta unos buenos resultados, si bien, no es la única opción en la búsqueda de alternativas terapéuticas para el tratamiento de las enfermedades.

Existen otros métodos de búsqueda de nuevos compuestos que pueden ser perfectamente compatibles con los descritos pero utilizan metodologías diferentes y sus bases son radicalmente distintas. De entre todas ellas me gustaría destacar la proteómica, la farmacogenética y farmacogenómica o medicina genómica.

La proteómica nos proporciona información funcional de la actividad de las proteínas, clave en la comprensión de la fisiología celular y nos ayuda en la caracterización de los principales mecanismos de señalización intracelular, definir las interacciones proteína-proteína que resultan esenciales para la regulación génica y que permiten determinar los fenotipos observados en células y tejidos. Todo ello nos permitirá la identificación y cuantificación de proteínas en fluidos biológicos, biopsias y modelos animales, así como el análisis de las modificaciones, las interacciones y la localización intracelular de las proteínas, con el fin de encontrar marcadores de enfermedad, entender los mecanismos moleculares patológicos, y proporcionar nuevos tratamientos para los pacientes.

La farmacogenética y la farmacogenómica están muy relacionadas. La primera de ellas estudia las diferencias genéticas individuales en la respuesta a un fármaco y la segunda nos permite el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas utilizando herramientas genómicas a través del conocimiento de las bases moleculares y genéticas de las enfermedades para desarrollar nuevas vías de tratamiento y el desarrollo de nuevos fármacos.

Tendencias en las que tenemos depositadas todas nuestras esperanzas para conseguir vencer o al menos cronificar las enfermedades.

7.- Bibliografía

Karen Hardy, Anita Radini, Stephen Buckley, Ruth Blasco, Les Copeland, Francesc Burjachs, Josep Girbal, Riker Yll, Eudald Carbonell, Jose María Bermúdez de Castro, *"Diet and environment 1.2 million years ago revealed through analysis of dental calculus from Europe's oldest hominin at Sima del Elefante, Spain"*, The Esience of Nature, 2016.

Todeschini, R. Consonmi, V., Pavan, M. *Dragon software versión 5.4*, 2006.

Balaban A.T., *"Application of graph theory in chemistry"*, J. Chem. Inf. Comput. Sci., 25, 334-343,1985.

Katritzky A.R., Perumal S., Petrukhin R., Kleinpeter E., *"Codessa-based theoretical QSPR model for hydantoin HPLC-RT lipophilicities"*, J Chem Inf Comput Sci., 41(3), 569-574, 2001.

Du Y., Liang Y. *"Data mining for seeking accurate quantitative relationship between molecular structure and GC retention indices of alkanes by projection pursuit"*, Comput. Biol. Chem., 27(3), 339-53, 2003.

Pérez-Giménez, F., Antón-Fos, G.M., García-March, F.J., Salabert-Salvador, M.T., Cercós-del-Pozo, R.A., Jaen-Oltra, J., *"Prediction of chromatographic parameters of a series of anilines by molecular connectivity"*, Chromatographia, 41 (3/4), 167-174 (1995).

Gozalbes, R., de Julian-Ortiz, J.V., Antón-Fos, G.M., Gálvez-Alvarez, J., García-Doménech, R., *"Prediction of chromatographic properties of organophosphorous insecticides by molecular connectivity"*, Cromatographia, 51(5/6), 331-337, 2000.

García-March, F.J., Antón-Fos, G.M., Pérez-Giménez, F., Salabert-Salvador, M.T., Cercós-del-Pozo, R.A., De-Julian-Ortiz, J.V., *"Prediction of the chromatographic properties of a group of natural phenolic derivates by molecular topology"*, J. Chromatogr. A, 719, 45-51, 1996.

Antón-Fos, G.M., García-March, F.J., Pérez-Giménez, F., Salabert-Salvador, M.T., Cercós-del-Pozo, R.A., *"Calculation of chromatographic parameters by molecular topology: sulphamides"*, J. Chromatogr. A, 672, 203 - 211, 1994.

Soler-Roca, R.M., García-March, F.J., Antón-Fos, G.M., García-Doménech, R., Pérez-Giménez, F., Gálvez-Alvarez, J., *"Molecular topology and chromatographic retention parameters for benzodiazepines"*, J. Chromatogr. A, 607 (1), 91 - 95, 1992.

Salabert-Salvador, M.T., García-March, F.J., Pérez-Giménez, F., Antón-Fos, G.M., Cercós-del-Pozo, R.A., Jaen-Oltra, J., *"Calculation of chromatographic properties of barbiturates by molecular topology"*, Chromatographia, 41 (11/12), 702-706, 1995.

De-Julian-Ortiz, J.V., García-Doménech, R., Gálvez-Alvarez, J., Soler-Roca, R.M., García-March, F.J., Antón-Fos, G.M., *"Use of topological descriptors in the chromatographic chiral separations"*, J. Chromatogr. A, 719, 37-44, 1996.

Pica, A., Bober, K., Gurak, D., Niestroj, A., *"Application of topological indexes for evaluation of the TLC separation of selected essential oil components"*, Acta Pol Pharm., 59(2), 87-91, 2002.

Bueso Bordils, J.I., Alemán López, P.A., Costa Piles, S., Duarte, M.J., Lahuerta Zamora, L., Martín Algarra, R.V., Antón Fos, G.M., *Obtaining Microbiological and Pharmacokinetic Highly Predictive Equations*, Current Topics Medicinal Chemistry, 18(11), 908-916, 2018

López Malo, D., Bueso Bordils, J.I., Duart, M.J., Alemán López, P.A., Martín Algarra, R.V., Antón Fos, G.M., Lahuerta Zamora, L., Martínez Calatayud, J., *QSPR studies on the photoinduced-fluorescence behaviour of pharmaceuticals and pesticides, SAR and QSAR in Environmental Research*, 28(7), 609-620, 2017

Bueso Bordils, J.I., Pérez Gracia, M.T., Suay García, B., Duart, M.J., Martín Algarra, R.V., Lahuerta Zamora, L., Antón Fos, G.M., Alemán López, P.A., *Topological pattern for the search of new drugs against methicillin resistant Staphylococcus aureus*, European Journal of Medicinal Chemistry, 138, 807-815, 2017

Bueso Bordils, J.I., Alemán López, P.A., Lahuerta Zamora, L., Duart, M.J., Antón Fos, G.M., *Topological model for the search of new antibacterial drugs. 158 theoretical candidates*, Current Computer-Aided Drug Design, 11(4), 279-290, 2015

Use of QSAR methods for predicting the chemiluminescent behaviour of organic compounds upon reaction with potassium permanganate in an acid medium, Talanta, 79(3), 905-910, 2009

Albert García, J.R., Antón Fos, G.M., Duart, M.J., Lahuerta Zamora, L., Martínez Calatayud, J., *Theoretical Prediction of the native Fluorescence of Pharmaceuticals*, Talanta, 79, 412-418, 2009

Duart, M.J., García-Doménech, R., Gálvez, J., Alemán-López, P., Marín-Algarra, R.V., Antón-Fos, G.M., *Application of a mathematical pattern of antihistaminic activity for the selection of new drug candidates and pharmacology assays*. Journal of Medicinal Chemistry, 49(12), 3667-3773, 2006

M. Catalá-Icardo, L. Lahuerta-Zamora, G.M. Antón-Fos, J. Martínez-Calatayud, M.J. Duart, *Molecular Connectivity as a New and Relevant Tool to Predict the Analytical Behaviour. A Survey on Chemiluminescence and Chromatography, Trends in Analytical Chemistry*, 24(8), 782-791, 2005

Duart, M.J., Antón-Fos, G.M., Alemán-López, P., Gay-Roig, B., González-Rosende, M.E., Gálvez, J., García-Doménech, R., *New potential antihistaminic compounds. Virtual combinatorial chemistry, computational screening, real synthesis and pharmacological evaluation*, Journal of Medicinal Chemistry, 48, 1260-1264, 2005

E. Polo Martí, M. Catalá Icardo, L. Lahuerta Zamora, G.M. Antón-Fos, J. Martínez Calatayud, *Theoretical prediction of the chemiluminescence behaviour of the ergot alkaloids. Direct FIA-chemiluminescent determination of ergotamine tartrate*, Analytica Chimica Acta, 527, 177-186, 2004

Mut-Ronda, S., Salabert-Salvador, M.T., Duart, M.J., Antón-Fos, G.M., *Search compounds with antimicrobial activity by applying molecular topology to selected quinolones*, Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 13, 2699-2702, 2003

Duart, M.J., Antón-Fos, G.M., de Julian-Ortiz, J.V., Gozalbes, R., Gálvez, J., García-Doménech, R., *Use of Molecular Topology for the Prediction of Physico-Chemical, Pharmacokinetic and Toxicological Properties of a Group of Antihistaminic Drugs*, International Journal of Pharmaceutics, 246(1), 111-119, 2002

Lahuerta-Zamora, L., Fuster-Mestre, Y., Duart, M.J., Antón-Fos, G.M., García-Doménech, R., Gálvez, J., Martínez-Calatayud, J., *Prediction of the chemiluminescence behaviour of pharmaceuticals and pesticides*, Analytical Chemistry, 73, 4301-4306, 2001

Casabán-Ros, E., Antón-Fos, G.M., García-Doménech, R., Duart-Duart, M.J., Gálvez-Alvarez, J., *Search for new antihistaminic compounds by molecular connectivity*, Quantitative Structure-Activity Relationships, 18, 38 – 42, 1999

García-March, F.J., García-Doménech, R., Gálvez-Alvarez, J., Antón-Fos, G.M., De-Julian-Ortiz, J.V., Giner-Pons, R., Recio-Iglesias, M.C., *Pharmacological studies of 1-(p-chlorophenyl)propanol and 2-(1-hydroxy-3-butenyl)phenol: two new nonnarcotic analgesics designed by molecular connectivity*, J. Pharm. Pharmacol., 49, 10-15, 1997

García-March, F.J., García-Doménech, R., Soler-Roca, R.M., Gálvez-Alvarez, J., Antón-Fos, G.M., De-Julian-Ortiz, J.V., *New analgesic designed by molecular topology*, Quantitative Structure-Activity Relationships, 15(3), 201-207, 1996

Cercós-del-Pozo, R.A., Pérez-Giménez, F., Gálvez-Alvarez, J., Salabert-Salvador, M.T., García-March, F.J., Antón-Fos, G.M., *Correlation of pharmacological properties of a group of hypolipemic drugs by molecular topology*, J. Pharm. Pharmacol., 48 (3), 240 - 244, 1996

Antón-Fos, G.M., García-Doménech, R., Pérez-Giménez, F., Peris-Ribera, J.E., García-March, F.J., Salabert-Salvador, M.T., *Pharmacological studies of the two new hypoglycemic compounds 4-(3-methyl-5-oxo-2-pyrazolin-1-yl)benzoic acid and 1-mesitylen-2-sulfonyl-1h-1,2,4-triazol*, Arzneimittel Forschun/Drug Research, 44(II),821-826, 1994



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

RETOS DE LA PARASITOLOGIA EN EL SIGLO XXI

M. Adela Valero Aleixandre

Leído el 16 de septiembre de 2019

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL ACADÉMICO DE NÚMERO

ILMO SR. D. AGUSTÍN LLOPIS GONZALEZ

Excelentísimo Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana

Excelentísimas Autoridades

Ilustrísima Señora académica e Ilustrísimos Señores académicos

Señoras y Señores

Hoy la profesora M. Adela Valero va a tomar posesión como Académica Correspondiente de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana. Quiero agradecer al Excelentísimo Sr. Presidente la posibilidad de poder participar en la presentación, dado que he sido inicialmente uno de los Profesores que tuvo durante sus estudios de licenciatura en la Facultad de Farmacia de la Universitat de València y posteriormente compañero profesor de Facultad y amigo.

Trayectoria personal

La Dra. Valero nació en 1959 en Valencia. Curso la Licenciatura en la entonces reciente Facultad de Farmacia de la Universitat de València, ya que pertenece a la tercera promoción. Entró como “alumna interna” en el Departamento de Parasitología al llegar a cuarto curso, en el verano de 1980. Este hecho marcó decisivamente su orientación profesional y personal, pues al año siguiente conoció al Catedrático Santiago Mas-Coma, su Maestro, así como a M. Dolores Bargues, con los que ha compartido gran parte de su trayectoria investigadora. Al incorporarse a este grupo, pudo conocer el apasionante mundo de las enfermedades parasitarias e iniciar estudios de campo sobre la faunística parasitaria de micromamíferos y sus ciclos biológicos, concretamente en las islas del Mediterráneo, así como también empezar estudios experimentales de ciclos biológicos en el laboratorio. Estas actividades le posibilitaron una inestimable experiencia, a partir de modelos de animales, en transmisión de enfermedades parasitarias, el diagnóstico, la variabilidad y la especificidad parasitaria, conceptos que luego ha aplicado en el campo de la Parasitología humana. Tras licenciarse en Farmacia, decidió seguir su formación como parasitóloga. Los estudios realizados le permitieron obtener el Grado de Licenciatura, modalidad Tesina, con el título “Ciclo evolutivo de *Dollfusinus frontalis*” Biocca et Ferretti, 1958 (Trematoda: Brachylaimidae) en Formentera (Islas Pitiusas)”, dirigida por el Prof. Santiago Mas-Coma. Continuó con sus estudios conducentes al título de doctor, bajo la misma dirección, con el trabajo “Revisión sistemática de la familia Brachylaimidae Joyeux et Foley, 1930 (Trematoda: Digenea: Brachylaimoidea), con aportaciones al conocimiento de la variabilidad intraespecífica de sus adultos representantes”, con la máxima calificación. Finalmente, obtuvo el título de Farmacéutico Especialista en Microbiología y Parasitología por parte del Ministerio de Educación y Ciencia.

Está especializada en:

A) Fenotipaje de Parásitos (esencialmente helmintos) y vectores (esencialmente moluscos Lymnaeidae).

B) Helmintología, especialmente en técnicas y métodos para el

estudio de la morfología, anatomía, sistemática, taxonomía, faunística, zoogeografía, biología, ecología, epidemiología, evolución, influencia del cambio climático y cambio global sobre la transmisión y epidemiología de enfermedades parasitarias.

C) Patología, mantenimiento de cepas en el laboratorio, infestaciones experimentales, infestaciones naturales, fase crónica avanzada, impacto en comunidades humanas y

D) en el Diagnóstico de la Fascioliasis.

Trayectoria docente

Presenta 34 años de dedicación docente oficial en la Universitat de València, como Profesora Ayudante, Profesora Colaboradora, Profesora Titular y Catedrática de Universidad, con una trayectoria continua y responsable, avalada por la vinculación a la docencia universitaria en grado y postgrado. Así, ha impartido asignaturas troncales y optativas en 1º, 2º y 3er Ciclo de la Licenciatura de Farmacia, Diplomatura de Nutrición Humana y Dietética y de los Grados en Farmacia, Nutrición Humana y Dietética y en Ciencia y Tecnología de los Alimentos, además de ser tutora de empresa/prácticas clínicas. Es docente en el Programa de Doctorado con Mención de Calidad de la Universitat de València “**Parasitología Humana y Animal**”. Ha sido organizadora, docente y/o directora de numerosos Cursos, entre los que cabe destacar la Co-organización de un Curso Europeo de la Universidad Paris VI con financiación ERASMUS y la participación/dirección en cursos de la Universidad Internacional Menéndez Pelayo.

Destaca su papel como docente en el “**Máster Internacional en Enfermedades Parasitarias Tropicales**”, desde 1990, inicialmente Título Propio, auspiciado por la Organización Mundial de la Salud y posteriormente Master Oficial de la Universitat de València. Además, ha ostentado la Co-dirección del mencionado Máster Universitario, desde 2008 hasta 2018, participando en sus procesos de verificación (programa VERIFICA) y renovación/acreditación (programa ACREDITA).

Tiene experiencia en Proyectos de Innovación Docente, y ha participado como asistente y/o ponente, en distintas jornadas nacionales e internacionales orientadas a la formación docente universitaria, dentro del Espacio Europeo de Educación Superior.

Ha sido Coordinadora de la Universitat de València en Programas de la Unión Europea como COMETT o TEMPUS.

Ha dirigido más de 70 trabajos de investigación, distribuidos en Tesis Doctorales (europeas e internacionales), Trabajos Fin de Máster, Diplomas de Estudios Avanzados (DEAs) y Tesis de Licenciatura, además de ser supervisora de numerosos becarios nacionales y extranjeros.

Trayectoria investigadora

Es miembro del “Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud sobre Fascioliasis y sus Moluscos Vectores”, dirigido por el Dr. Santiago Mas-Coma, Centro Colaborador único en el mundo sobre Fascioliasis humana, y uno de los dos pertenecientes a Universidades dentro de los trece centros existentes en España, (<http://who.int/collaboratingcentres/en/>).

Es *Deputy Heads*, conjuntamente con la Profa. Dra. M. Dolores BARGUES, del “Centro de Referencia de la FAO para Parasitología” otorgado por la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), dependiente de Sede Central, Roma, dirigido por el Prof. Santiago Mas-Coma.

Como líneas de investigación iniciales de su trayectoria investigadora cabe destacar sus estudios en helmintos de micromamíferos (Insectívoros y Roedores), concretamente en el campo de la morfología, anatomía, sistemática, taxonomía, faunística; ciclos vitales de Digénidos de evolución terrestre, especialmente de la familia Brachylaimidae; ecología de helmintos parásitos de micromamíferos, especialmente en condiciones de aislamiento geográfico (insularidad); evolución de especies de Helmintos y de helmintofaunas parásitas de micromamíferos. Todos estos estudios los llevó a cabo en la Universitat de València y en la Université Paris VI Pierre et Marie Curie.

Desde 1990 hasta la actualidad es miembro del equipo investigador sobre Fascioliasis humana y animal, y sus estudios versan sobre *Fasciola hepatica*, *Fasciola gigantica*, ciclo biológico, Lymnaeidae, ecología, epidemiología y profilaxis. Es responsable en investigación y transferencia dentro del Centro Colaborador de la OMS sobre Fascioliasis y sus Lymnaeidos Vectores. Es directora de distintas líneas de investigación, destacando el Fenotipaje de Fasciólidos, y dentro del campo de la Fascioliasis humana dirige los estudios sobre patología, inmunología e impacto en comunidades desde el año 2000 y los estudios para la evaluación y mejora de las técnicas de diagnóstico de Fascioliasis humana desde el año 2009. Estos trabajos los ha llevado a cabo tanto en la Universitat de València como en numerosas estancias de investigación en Centros Nacionales y Extranjeros, entre los que destaca: la División de Parasitología y Micología del Instituto Nacional de Laboratorios de Salud "Nestor Morales Villazón" (INLASA) del Ministerio de Previsión Social y Salud Pública de la Paz (Bolivia); la Universidad Peruana Cayetano Heredia y el Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt en Lima, Perú; distintos Centros de Salud de la zona endémica de Fasciolosis humana del Delta del Nilo en Egipto; el Institute of Malaria, Parasitology and Entomology (IMPE) en Hanoi, el Hospital de Quy Nhon y el Hospital de Quang Nam en Vietnam y distintos Centros de Salud de Kutaise y el Virsaladze Research, Institute of Medical Parasitology and Tropical Medicine, en Tbilisi, Georgia.

Pertenece desde el año 2004 a la **Red de Investigación Colaborativa en Enfermedades Tropicales (RICET)**, cofinanciada por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional y el Instituto de Salud Carlos III, en el grupo de Helmintos de la Facultad de Farmacia de la Universitat de València.

También ha disfrutado de una estancia sabática en el **Department of Microbiology, Immunology and Tropical Medicine** de la George Washington University en USA.

En relación a su actividad evaluadora, es revisora de numerosas revistas de especialidad, gran parte de ellas incluidas en el primer cuartil del JCR, evaluadora de proyectos de investigación para Agencias Autonómicas, Nacionales e Internacionales y evaluadora de la Convocatoria de Becas de la Fundación Carolina.

Es autora de un centenar de publicaciones desde 1982 hasta la actualidad, comprendiendo artículos en revistas y artículos de libros, capítulos de libros y ediciones de libros, además de publicaciones docentes.

Ha sido Investigadora Principal de varios proyectos de investigación internacionales y autonómicos, además de ser miembro del equipo de investigación en más de 30 proyectos, incluyendo proyectos Internacionales (de la Organización Mundial de la Salud, de la Unión Europea), así como Nacionales (del Plan Nacional, RETICS, FIS, AECID) y Autonómicos.

Otras actividades científicas

Ha participado con ponencias invitadas y comunicaciones en numerosos congresos mundiales, europeos, latinoamericanos, ibéricos, nacionales y otros monográficos, actuando, además, tanto como miembro del Comité Científico como del Comité organizador de numerosos Congresos Internacionales y Nacionales.

Gestión

Ha sido vocal de la Comisión de Acreditación B6. Ciencias Biomédicas del Programa Nacional para el acceso a los cuerpos docentes universitarios de la Agencia Nacional de Evaluación de la Calidad y Acreditación (ANECA). También ha sido Secretaria de Centro de la Facultad de Farmacia de la Universitat de València, durante el periodo de tiempo en el que se construyó el actual edificio que alberga la Facultad, y además en el que participó activamente tanto en la implantación de las prácticas tuteladas de la Licenciatura de Farmacia como de su inclusión en el programa ERASMUS. También ha sido Coordinadora de Prácticas de Centro en Facultad de Farmacia y es en la actualidad Vicerrectora de Empleo y Programas Formativos de la Universitat de València.

**DISCURSO DE RECEPCIÓN COMO
ACADÉMICO CORRESPONDIENTE**

**RETOS DE LA PARASITOLOGIA
EN EL SIGLO XXI**

M. Adela Valero Aleixandre

Excelentísimo Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana

Excelentísimas Autoridades

Ilustrísima Señora académica e Ilustrísimos Señores académicos

Señoras y Señores

En primer lugar, quisiera agradecer el voto de confianza que se me ofrece desde esta Institución al recibirme el día de hoy. Este agradecimiento va dirigido a todos sus integrantes, pero especialmente a aquellos académicos de número que han avalado mi candidatura de ingreso, a los Profesores Fernando Rius y Gerardo Stübing, y al Profesor Agustín Llopis que ha llevado a cabo el discurso de mi presentación ante ustedes.

El agradecimiento es extensivo a mi Maestro en el área de la Parasitología, el Prof. Santiago Mas-Coma. Además, quisiera mencionar a mi compañera de equipo, la Profesora M. Dolores Bargues, al resto de compañeros y compañeras del Departamento, de la Facultad, del Rectorado y a mis amistades.

Finalmente, quiero expresar mi mas profundo agradecimiento a mi familia, a mi padre y hermanos, a Pilar y Rodrigo y especialmente a mi hija Laura y a mi marido Gregorio, profesor también de la Facultad de Farmacia. Sin ellos, poco podría haber hecho a lo largo de mi trayectoria, ya que siempre tuve su apoyo y su cariño, máxime en los momentos difíciles.

LA PARASITOLOGIA

Antes de introducirnos en los retos a los que se enfrenta la Parasitología en el siglo XXI, es necesario encuadrar esta Ciencia. En España, la Parasitología está claramente asociada a los estudios de Farmacia desde mediados del siglo XIX, aunque su impartición como materia propia tiene su origen en 1945. Actualmente la Parasitología se imparte en todas las Facultades de Farmacia españolas.

Etimológicamente la palabra “Parasitología” proviene de las palabras griegas “parásitos” (el que come al lado del otro) y “logos” (tratado o discurso), es pues la Ciencia dedicada al estudio de los parásitos. El término Parasitología fue propuesto por vez primera por Leuckart y por Raillet en 1886, para singularizar esta Ciencia dentro de las Ciencias Naturales¹. La Parasitología es la ciencia que estudia a los parásitos y su relación con sus hospedadores².

Parásito

El término parásito abarca distintos grupos zoológicos como son los Protozoos, Helmintos y Artrópodos responsables de enfermedades infecciosas o de su transmisión, abarcando por tanto la Parasitología elementos de Protozoología, Helminología, Entomología y Acarología.

Parasitismo

El parasitismo es una relación simbiótica en la cual un animal, el hospedador, se perjudica en algún grado por las actividades del otro animal, el parásito³. El parasitismo también se define como “un tipo de relación simbiótica entre dos organismos: el parásito, usualmente el más pequeño de los dos, y el hospedador, del cual el parásito es fisiológicamente dependiente”⁴. Una definición más completa incluye al parasitismo como una asociación biológica interespecífica que se caracteriza porque:

a) uno de los asociados, el hospedador, es mayor y más robusto que el parásito;

b) la asociación es sólo obligada para el parásito, por lo menos en algún estadio de su ciclo vital;

c) sólo el parásito resulta beneficiado de esta asociación, a partir de la cual no sólo obtiene su alimento directamente del otro asociado, el hospedador, sino que, además, lo convierte en su hábitat o morada, si bien esto último deja de ocurrir en aquellos parásitos que tan sólo establecen una asociación de muy escasa duración, reducida al corto tiempo que precisan para tomar de aquel sus alimentos;

d) el hospedador resulta perjudicado al establecer la asociación, por el hecho de que son sus propios tejidos, o las sustancias que está preparando para cubrir sus necesidades nutricias o metabólicas, los que constituyen las fuentes de nutrientes del parásito⁵.

Parasitosis

Es precisamente el efecto perjudicial que el parásito ejerce sobre la especie hospedadora lo que caracteriza al fenómeno del parasitismo. El parásito ejerce continuamente un efecto dañino sobre el hospedador, es decir, actúa de forma patógena o bien contiene en su genoma la capacidad para ello. Como daño debemos entender el conjunto de reacciones funcionales y morfológicas por parte del organismo hospedador como respuesta a su enfrentamiento con el parásito⁶. Así, en algunos casos, los daños son apenas manifiestos en el hospedador, mientras que en otros casos pueden afectar más o menos perceptiblemente el estado fisiológico normal del hospedador, subordinándose el grado de desequilibrio a circunstancias muy variadas y complejas, dependientes tanto del parásito, como del mismo hospedador. Estos hechos nos introducen en la conveniencia de distinguir entre parasitismo y parasitosis. En el caso de que un hospedador se halle parasitado hablaremos siempre de parasitismo, haya o no manifestaciones clínicas o patológicas. En cambio, hablaremos de parasitosis únicamente en aquellos casos de parasitismo en que se determinen manifestaciones clínicas. Es decir, la parasitosis es un estado patológico causado por la presencia del parásito en el hospedador. La diferencia entre ambos términos es clara, todas las parasitosis son parasitismos, pero no todos los parasitismos son parasitosis.

En el caso de las enfermedades infecciosas se sabe que no sólo las diferencias genotípicas y fenotípicas del microorganismo determinan el desarrollo de una enfermedad concreta, sino también, que la variación en el genoma del hospedador (polimorfismos genéticos) podría ejercer un papel importante en el desarrollo de resistencia o sensibilidad. Los efectos patógenos de los parásitos en humanos y animales domésticos se consideran de gran interés por sus obvias implicaciones médicas y económicas, siendo abordados por la Parasitología Médica y la Parasitología Veterinaria, respectivamente. El parásito ejerce sobre su hospedador muchos y variados efectos patógenos, pudiéndose agrupar como: traumáticos (o destrucción de las células o tejidos), tóxicos, expoliadores nutricionales e interacciones con la respuesta inmunitaria/inflamatoria del hospedador¹¹. En la actualidad hay un consenso general de que algunos parásitos contribuyen a la desnutrición de sus hospedadores, con un impacto en el desarrollo físico y cognitivo de los mis-

mos, al favorecer en el hospedador, tanto la disminución de la ingesta de nutrientes, como el incremento de la pérdida de los mismos, además de poder interferir en la utilización de los nutrientes. Generalmente, la parasitación agrava una desnutrición previa existente.

Pocos de los síntomas provocados por la presencia de un organismo parásito pueden considerarse como patognomónicos. Por norma general, en medicina humana, es el cuadro clínico el que indica la necesidad de realizar un diagnóstico parasitológico. En las enfermedades parasitarias, la sintomatología clínica, aun en combinación con los datos aportados por la anamnesis, no suele bastar para el establecimiento de un diagnóstico diferencial. Por lo tanto, se tiene que recurrir a diagnósticos de tipo parasitológico, inmunológico o molecular. En la actualidad, la búsqueda de biomarcadores, a través de las nuevas herramientas y tecnologías disponibles, tanto en circulación sanguínea como en otros fluidos, es un campo de investigación en el área del diagnóstico de las enfermedades parasitarias humanas.

Hospedadores

Del mismo modo que ocurre con los animales de vida libre, el ciclo biológico de los animales parásitos comprende distintos estadios o fases vitales, juveniles y adultas (en el caso de metazoos) asexuadas y sexuadas (en el caso de los Protozoos). Según cual sea la forma del parásito que vaya a desarrollarse en estos hospedadores distinguimos entre hospedadores definitivos, cuando albergan las fases adultas o sexuadas del parásito y hospedadores intermediarios, cuando albergan las fases larvarias o asexuadas del parásito. Dentro de los hospedadores intermediarios, se distingue, además, distintos tipos (activos, pasivos, transitorios, vicariantes y paraténicos o de transporte). El término de vector en sentido estricto está aplicado a Artrópodos que transmiten o vehiculan agentes infecciosos, parasitarios o no, entre los hospedadores definitivos de estos agentes, más concretamente los vertebrados, si bien en el concepto más amplio incluye también a caracoles. Cuando los vectores transmiten activamente agentes infecciosos podemos distinguir entre vectores mecánicos, multiplicativos, cíclicos-evolutivos y cíclicos-multiplicativos.

Ciclos biológicos

Los ciclos biológicos de los parásitos podemos dividirlos en función de que puedan necesitar a uno o a varios hospedadores, distinguiéndose así entre ciclos de evolución directa, denominándose entonces el parásito *monoxeno* (necesita un solo hospedador) y ciclos de evolución indirecta, denominándose al parásito *heteroxeno* (necesita varios hospedadores). Así, muchas de las enfermedades parasitarias más importantes tienen este tipo de ciclos indirectos.

Especificidad

La vida parasitaria requiere numerosas adaptaciones por parte del parásito hacia el hospedador. Esto conlleva, que toda especie parásita sólo pueda relacionarse con un limitado número de especies hospedadoras. En el sistema parásito-hospedador, la especie parásita se encuentra en un hospedador particular y solamente en él. La especificidad parasitaria es la adaptabilidad de una especie parásita a ciertos hospedadores o grupos de hospedadores. La especificidad es la manifestación tanto de la adaptación del parásito al hospedador, como del hospedador al parásito, en cuanto a susceptibilidad o resistencia⁶. El grado de especificidad con respecto al hospedador viene determinada por factores genéticos, inmunológicos, fisiológicos y/o ecológicos⁴. La especificidad parasitaria con respecto al hospedador es “la adecuación de las especies parásitas a ciertas especies de hospedadores o grupos de éstos, entendiendo la adecuación como el conjunto de características ecológicas, etológicas, fisiológicas y bioquímicas que hacen posible la existencia de fenotipos compatibles entre un hospedador individual y un parásito individual”. Así es como se entiende que hospedadores relacionados filogenéticamente alberguen especies parásitas igualmente relacionadas. Un sistema parásito-hospedador estable exige que el parásito pueda entrar en contacto con el hospedador, que éste le proporcione las condiciones adecuadas para su desarrollo y que el parásito sea capaz de resistir la reacción del hospedador. Estos factores pueden variar por causas diversas y, en consecuencia, la especificidad debe considerarse un fenómeno dinámico⁷. El concepto de especificidad se

presenta de forma distinta en el caso de los parásitos heteroxenos. Así, los diferentes estadios evolutivos de una misma especie parásita pueden mostrar especificidades distintas. Cabe, por tanto, remarcar que algunos parásitos afectan exclusivamente a humanos, en tanto que otros parásitos lo son tanto de humanos como de otros animales.

Además, los parásitos presentan una especificidad en el órgano que habitan en el hospedador, distinguiéndose entre ectoparásitos (cuando habitan en la superficie del hospedador) y endoparásitos (cuando habitan en el interior de su hospedador, en localidades tales como el tracto digestivo, hígado, pulmones, etc.). En el caso de los endoparásitos diferenciaremos entre macrohábitat (medio externo relacionado con la geografía y especie hospedadora) y microhábitat (órgano parasitado en el interior del hospedador).

Evolución

Los parásitos representan entre el 40 y el 50% de los organismos de la Tierra⁸. El origen de la vida orgánica en la Tierra se remonta a unos 3.200 millones de años. Los primeros eucariotas hicieron su aparición hace probablemente unos 1.600-2.100 millones de años. Algunos eucariotas muestran aún hoy algunas de las características propias de los Protozoos primigenios, como es el caso de algunas especies del Orden Retortamonadida (*Retortamonas* spp., *Chilomastix* spp.) y del Orden Diplomonadida (*Giardia* spp., *Hexamita* spp.). Los invertebrados metazoicos aparecieron hace unos 600-650 millones de años. Los arácnidos (*Chelicerata*) y los Artrópodos mandibulados (*Mandibulata*) se desarrollaron hace unos 400 millones de años, a partir de Artrópodos ancestrales. A lo largo de la historia de la Tierra, muchos organismos eucariotas de vida libre adoptaron una forma de vida parásita. Los antepasados de las especies actuales de los Plathelminths evolucionaron hace unos 650 millones de años a partir de organismos de vida libre. Entre los insectos (*Insecta*), los *Diptera* adoptaron la vida parasitaria hace unos 160 millones de años atrás⁹.

Es generalmente aceptado que el parasitismo ha tenido más de un origen filogenético en muchos períodos de tiempo. Así, los mecanis-

mos determinantes del cambio a una forma de vida parásita pudieron ser muy diferentes, bien por necesidad de alimento o de cobijo, bien por una asociación meramente accidental. Diversos autores justifican el origen del parasitismo a partir de progenitores de diversos grupos de vida libre. Uno de estos progenitores probablemente inició una asociación casual con otro organismo, y uno de los miembros de la asociación, quizás debido a una preadaptación, desarrolló una dependencia gradual creciente con la otra especie⁴. En el contexto de parasitismo, el término de preadaptación denota el potencial de los organismos de vida libre a su adaptación al modo de vida parásita. Así, los parásitos del tracto digestivo, probablemente se adaptaron al parasitismo después de haber sido ingeridos, accidental o intencionalmente, por el hospedador. Una vez preadaptados a soportar el nuevo entorno o tras sufrir subsecuentes adaptaciones, serían cada vez más dependientes a este nuevo entorno o incluso podrían haber migrado a otras áreas “más hospitalarias”, como el hígado o los pulmones⁴. El parasitismo intestinal es una de las formas más frecuentes del parasitismo. Muchas de las especies parásitas actuales que realizan una migración entre los órganos del hospedador, comienzan a hacerlo a través de la pared del intestino, lo que indica que ésta era la localización original del parásito⁹.

La diversidad en la helmintofauna de los humanos denota episodios dinámicos y de cambio en el clima, hábitat y estructura ecológica al final del Plioceno y en el Cuaternario¹⁰. Estos cambios se reflejan en la capacidad de dispersión/migración de los homínidos iniciales y ancestros humanos inmediatos y de nuestra población contemporánea humana. Muchos parásitos humanos tienen su origen asociado al fenómeno de compartir relaciones tróficas. Hoy se puede afirmar que la hominización (es decir la separación entre la línea *panni* de la *hominini*) tuvo lugar en África y continuó desarrollándose en ese continente en los siguientes 3-5 millones de años. Los parásitos de los *hominini* han tenido, por tanto, tiempo suficiente en adaptarse a sus hospedadores y convertirse en parásitos específicos humanos. Hay numerosos parásitos específicos del humano que llevan acompañando a su línea evolutiva desde la escisión de ésta con la del chimpancé. *Enterobius vermicularis* y los piojos son ejemplos de ello. El paso de una alimentación herbívora a una dieta carnívora fue un acontecimiento decisivo para el establecimiento de una fauna parasitaria específica de los *homininis* (basándose en hallazgos fósiles de mandíbulas y dientes de *Australopithecus* y Pa-

ranthropus, se sabe que éstos seguían una alimentación exclusivamente herbívora). Hace solamente unos 2 millones de años que *Homo erectus* se extendió hacia Asia (y poco después probablemente hacia Europa) para alcanzar Asia Oriental (China, Java), algunos milenios más tarde. Sería *Homo erectus*, y sus antepasados inmediatos, los que, tras un periodo de transición en el que debieron alimentarse esporádicamente de carroña (carnivorismo facultativo), adoptaron finalmente una dieta carnívora (hace unos 2 millones de años). Este intensivo incremento en el aporte proteico fue el responsable del notable desarrollo del cerebro que tuvo lugar en esa época. Este considerable aumento del volumen encefálico fue acompañado de un repentino desarrollo de la capacidad intelectual. Desde el punto de vista parasitológico, ese momento de la hominización fue de gran relevancia, ya que, con la adopción del carnivorismo, el humano se podía incorporar al ciclo biológico de muchos parásitos como hospedador definitivo, gracias a la depredación que ejercía sobre el hospedador intermediario. Aproximadamente en este periodo de tiempo, durante la transición del Mioceno al Pleistoceno, debió tener lugar el establecimiento de los ciclos biológicos de *Taenia solium* y *Taenia saginata*. Parece probable que el hospedador definitivo del ancestro inmediato de estas dos especies de *Taenia* debió de ser algún carnívoro (grandes félidos o hiénidos) que depredaban sobre el hospedador intermediario. El hombre debió de consumir los restos de presas abandonados por el hospedador definitivo original, para ser de esta manera infestado por el parásito⁶.

Un acontecimiento de importancia para la fauna parasitaria del humano fue la progresiva pérdida de pelo. Incluso hoy en día no se sabe cuándo tuvo lugar este fenómeno, aunque se piensa que tuvo lugar entre 500.000 y 2 millones de años atrás. En qué medida esa falta de pelo corporal protege frente a los ectoparásitos y, por ende, frente a las enfermedades transmitidas por éstos, es en la actualidad tema de discusión⁶. Con el inicio de la domesticación de animales por parte del *Homo sapiens*, así como la adaptación del mismo a la vida sedentaria y el desarrollo de la agricultura, tuvo lugar una re-estructuración del espectro parasitario de éste.

Control

En un estudio epidemiológico es necesario, como requisito esencial, un conocimiento detallado de la biología del organismo en estudio. El conocimiento del ciclo biológico de los parásitos es fundamental para el conocimiento de la dinámica de la enfermedad. El conocimiento de los hospedadores que intervienen en el ciclo nos ofrece información sobre la propagación de la enfermedad. En este sentido, tendremos que considerar a su vez, la especificidad que albergue el parásito respecto a estos hospedadores. Respecto al comportamiento de los hospedadores, en el caso de los humanos, el modo de transmisión estará íntimamente ligado al modo de vida, a las costumbres, a la profesión, a la religión, etc. Finalmente, también es interesante el estudio de la susceptibilidad de la población, la cual puede estar en función de la edad, sexo, raza, estado de nutrición, etc. Los factores del medio externo cobran gran importancia. Recordemos que la influencia de los factores ambientales (temperatura, humedad, luz solar, etc.) resulta de gran interés en la epidemiología de las enfermedades parasitarias, dada su influencia tanto sobre los estadios parásitos libres como sobre los hospedadores. Además, no podemos olvidar a una serie de enfermedades parasitarias que están cobrando gran relevancia como resultado del desarrollo técnico, cambio de costumbres humanas y el cambio global. Mención aparte merecen determinadas parasitosis que cobran especial importancia en enfermos inmunodeprimidos.

En lo referente al control de una enfermedad parasitaria, se refiere a la aplicación de medidas poblacionales dirigidas a reducir la incidencia de la enfermedad objeto de control a un nivel que deje de ser un problema de Salud Pública. Estas medidas se dirigen principalmente a reducir la mortalidad y la morbilidad de la enfermedad objeto de control. La eliminación de una enfermedad parasitaria hace referencia a la aplicación de medidas poblacionales dirigidas a conseguir una situación en la cual no existan casos de la enfermedad, aunque persistan los factores que potencialmente puedan producirla. Se habla de erradicación de una enfermedad parasitaria, cuando no solamente se han eliminado los casos sino las causas de la enfermedad, en particular el agente, a nivel global. El tema del control de las enfermedades parasitarias implica la distinción entre control o prevención y erradicación. Así, el control tiene como objetivo la reducción del número de casos de una enfermedad

hasta niveles en que cese el peligro para la salud de las personas, de los animales, o de ambos, mientras que la erradicación de una parasitosis consistiría en la eliminación total de ésta, mediante la destrucción de sus agentes, vectores y/o ciertos hospedadores, evitando en su caso la recurrencia. A pesar de que ambos conceptos pueden parecer similares, existe una clara diferencia epidemiológica, puesto que, en el caso del control, las medidas de vigilancia deben permanecer vigentes, para evitar el resurgimiento de la enfermedad. Así, por ejemplo, las medidas de control de la morbilidad de la schistosomiasis se basan fundamentalmente en el diagnóstico de los grupos de riesgo, la quimioterapia preventiva y la información, además de otras medidas como la mejora de la calidad del suministro y de la canalización del agua, de la higiene medio-ambiental y de la educación sanitaria.

En las últimas décadas se han producido avances decisivos en el control de las parasitosis humanas. Cuatro líneas de desarrollo continúan siendo novedosas:

1. Asistencia sanitaria adecuada y equitativa.
2. Los nuevos conocimientos en el campo de la biología molecular han permitido realizar grandes avances en el diagnóstico y en la terapéutica.
3. El conocimiento de que las estrategias de control de las parasitosis sólo pueden surgir efecto si los grupos poblacionales afectados reconocen asimismo el problema y, en el mejor de los casos, presentan por sí mismos, sugerencias de actuación.
4. La introducción del concepto “años perdidos de vida saludable” (Disability Adjusted Life Years, DALYs) propuso un modelo para comparar la carga asociada a una enfermedad (la suma de la mortalidad, la morbilidad y las deficiencias asociadas a la enfermedad), de modo que fuera posible realizar una comparación entre las diferentes regiones del planeta. También se convierte en una variable para el cálculo de la relación coste/efectividad de las estrategias de control en una región determinada.

LA PARASITOLOGIA HUMANA EN UN MUNDO CON GRANDES CAMBIOS: RETOS EN EL SIGLO XXI

Las parasitosis humanas contemporáneas constituyen un intrincado mosaico que refleja la historia y las interacciones entre ecología, evolución y colonización geográfica. El conocimiento de estos procesos es imprescindible para entender la distribución de los parásitos y el impacto de los mismos sobre la salud humana, en un mundo que en la actualidad presenta grandes cambios.

Por una parte, cabe comentar que hoy en día no se dispone todavía de una vacuna totalmente eficaz contra las enfermedades parasitarias humanas, si bien se han obtenido grandes avances en casos como la malaria en humanos o la schistosomiasis en modelos animales. El tema de las vacunas antiparasitarias es de gran dificultad, ya que los parásitos presentan complicados genomas y ciclos biológicos con distintos estadios evolutivos. En el caso de las vacunas antiparasitarias para animales, cabe comentar la existencia de algunas vacunas comercializadas para especies hospedadoras concretas. No obstante, en la actualidad se dispone de novedosas herramientas para el control y el tratamiento de las enfermedades tropicales desatendidas u olvidadas (NTDs), que sumadas al incremento de la conciencia global pública y científica sobre las mismas, permiten llevar cabo iniciativas internacionales (políticas y de financiación) para luchar contra estas enfermedades.

Por otra parte, la interacción entre los humanos y la biosfera ha construido una aparente crisis en la biodiversidad, el cambio climático y las enfermedades infecciosas emergentes. Por todo ello, nos encontramos ante un potencial nuevo patrón en la distribución de las enfermedades parasitarias. Este fenómeno está sumado al impacto de los viajes/migraciones sobre la diseminación de los parásitos exóticos, conocido desde hace cientos de años, pero de gran actualidad debido a las distintas crisis bélicas.

Las enfermedades desatendidas u olvidadas tropicales y la resolución WHA66.12: la interfaz entre pobreza, salud y desarrollo

El concepto de NTDs surgió hace más de una década y ha sido reconocido como una forma válida de clasificar las enfermedades que afectan a los individuos más pobres de las poblaciones pobres. Las NTDs son un grupo de enfermedades incapacitantes entre las que están las infecciones crónicas más comunes en la gente más pobre a nivel mundial. Aunque incluyen enfermedades médicamente diversas, las NTDs forman un grupo porque se asocian con la pobreza, prosperan en entornos empobrecidos y se dan mejor en áreas tropicales, donde tienden a coexistir. Son enfermedades antiguas que han afectado la humanidad durante siglos. Como rasgos comunes, podemos citar:

- Facilitan la pobreza y la desventaja.
- Afecta poblaciones con visibilidad baja y poca voz política.
- Causan discriminación, sobre todo de muchachas y mujeres.
- Tienen gran impacto sobre la morbilidad y poco sobre la mortalidad.
- Están descuidadas por la investigación.
- Pueden ser controladas, prevenidas y posiblemente eliminadas usando soluciones eficaces y factibles.

Las NTDs son un grupo diverso de enfermedades transmisibles que prevalecen en regiones tropicales y subtropicales de 149 países y aquejan a más de 1.000 millones de personas, dañando seriamente las economías de los países en vías de desarrollo. Principalmente afectan poblaciones que viven en la pobreza, sin saneamiento adecuado y con contacto cercano con vectores, animales domésticos y ganado. Las NTDs causan un inmenso sufrimiento y muerte humanos. Representan un obstáculo devastador para la salud y siguen siendo un grave impedimento para la reducción de la pobreza y el para el desarrollo socioeconómico.

Del listado de las 20 enfermedades o “grupos de enfermedades” incluidas por la OMS como NTDs, 12 son de etiología parasitaria (Tabla 1).

Dengue y Chicunguña	Mordedura de Serpiente
Dracunculiasis	Rabia
Echinococcosis	Schistosomiasis
Enfermedad de Chagas	Scabies y otras Ectoparasitosis
Filariasis Linfática	Taeniosis/Cysticercosis
Geohelmintiasis (STH)	Tracoma
Leishmaniasis	Trematodiasis transmitidas por alimentos
Lepra	Treponematosis endémica
Micetoma, Chromoblastomycosis y otras Micosis	Trypanosomiasis africana humana (Enfermedad del sueño)
Oncocercosis	Úlcera de Buruli

Tabla 1.- Listado de las enfermedades incluidas como desatendidas u olvidadas tropicales (NTDs). Fuente: WHO (2019) (http://www.who.int/neglected_diseases/diseases).

Los niños aquejados por las helmintiasis en países vías de desarrollo nunca desarrollan plenamente su potencial. La etiología de este bajo desarrollo es compleja debido a numerosos factores durante los años del desarrollo del niño. No obstante, está demostrado los efectos deteriorantes específicos de las infecciones helmintianas sobre el desarrollo físico e intelectual. Para millones de niños los parásitos son una de las causas principales de la desnutrición y provocan anemia grave, disentería, retrasos en la pubertad y problemas de aprendizaje y memo-

ria. Además, es conocido que, en mujeres hospedadoras de determinadas helmintiasis, como los ancylostómidos, albergan fetos que corren el riesgo de crecimiento intrauterino retrasado, nacimiento prematuro y bajo peso al nacer.

La OMS ha definido una Hoja de ruta para alcanzar los objetivos en 2020, que fue respaldada por los Estados miembros en una Resolución de la Asamblea Mundial de la Salud en 2013.

En mayo de 2013, la 66^{ava} Asamblea de Salud Mundial adoptó la resolución WHA66.12, en la que insta a los Estados Miembros a intensificar e integrar medidas y planear inversiones para mejorar la salud y el bienestar social de poblaciones afectadas. La OMS trabaja con los Estados Miembros para asegurar la puesta en práctica de WHA66.12. a través de cinco estrategias:

- Quimioprofilaxis preventiva (QP).
- Manejo intensificado de la enfermedad.
- Control vectorial.
- Medidas veterinarias de salud pública para enfermedades zoonóticas olvidadas y
- Mejora del agua y saneamiento.

Dentro de las estrategias coordinadas cabe mencionar a la QP a gran escala, fundada esencialmente:

a) en el hecho de contar con determinados medicamentos inocuos y muy eficaces contra varias de estas enfermedades parasitarias y

b) en el hecho de que varias de estas enfermedades coexisten en las mismas zonas geográficas e incluso co-infectan a las mismas comunidades e individuos, posibilitándose con ello un mayor impacto de control al aunar esfuerzos utilizando medicamentos de amplio espectro. Así, se ha logrado un progreso sustancial en el control y la eliminación de las NTDs, a través del apoyo continuo de distintas organizaciones, junto con enormes donaciones de medicamentos de compañías farma-

céuticas. Unos 70 países están implementando programas, con diferentes niveles de dependencia del apoyo de los donantes,

La visión innovadora del control de las NTDs desarrollada por la OMS incluye la gestión de programas relacionados con las NTDs en áreas endémicas sumado a la investigación y la docencia sobre las NTDs. Los nuevos acuerdos entre la industria farmacéutica y la OMS, los socios mundiales que están trabajando juntos contra las NTDs y las agencias de ayuda de países como los EE.UU., Reino Unido, Japón y China, han comprometido todos los recursos para garantizar el acceso a los medicamentos para tratar las NTDs. Miles de millones de dosis de tratamientos monodosis, seguros y de calidad alcanzan a personas en riesgo de las comunidades urbanas y rurales más pobres de los países endémico cada año. Por ejemplo, en 2017, la OMS entregó cerca de 19.000 toneladas de medicamentos utilizados para intervenciones de QP a más de 100 países endémicos en todo el mundo. En 2019 está previsto donar cerca de 3.000 millones de tabletas.

No obstante, aún quedan importantes desafíos por resolver como son la erradicación del gusano de Guinea, el garantizar la capacidad y los recursos para expandir la administración de QP, además del control de la aparición y reaparición de algunas NTDs, como el anquilostoma en el sur de los EE.UU. o la schistosomiasis urogenital en Córcega para poder conseguir el objetivo de eliminar las NTDs para 2030¹².

Dentro del derecho a la desparasitación por helmintiasis transmitidas por el suelo, quisiera hacer mención al caso de las mujeres y niñas en edad reproductiva. Junto con niños en edad pre-escolar y los niños en edad escolar, las niñas y mujeres en edad reproductiva soportan una gran carga de enfermedad por helmintiasis transmitidas por el suelo (STH) en todo el mundo¹³, sin embargo, no existe un programa de donación de medicamentos para mujeres en riesgo, ya que los programas de donación actuales solo incluyen niños en edad escolar. Más de 688 millones de mujeres en edad reproductiva que viven en países endémicos de STH necesitaban tratamiento antiparasitario en 2015 y más de 600.000 años de vida saludable (DALYs) se pierden anualmente debido a STH. Aunque las tasas de cobertura de la desparasitación en los dos grupos de riesgo infantil han aumentado constantemente (de menos

del 10% en 2003 a más del 60% en 2016), la cobertura en mujeres no ha mejorado, ya que los programas nacionales no incluyen la cobertura de mujeres de forma rutinaria. Además, aunque las guías de la Organización Mundial de la Salud (OMS) desde 2002 recomiendan que las mujeres embarazadas deberían ser tratadas, el tratamiento durante la atención prenatal suele ser baja. Así, actualmente, en la QP para STH, deben superarse los siguientes desafíos¹³:

a) No existe un programa de donación de medicamentos para mujeres en riesgo, ya que los programas de donación actuales son solo para niños en edad escolar.

b) Deben hacerse consideraciones especiales para las mujeres que están embarazadas, ya que la desparasitación está contraindicada en el primer trimestre de embarazo.

c) Se requieren mensajes apropiados para educar a las mujeres y al personal de salud sobre la seguridad y el beneficio de la desparasitación para ayudar a calmar los temores de los efectos secundarios percibidos.

El esfuerzo global para controlar y eliminar las NTDs con QP a gran escala es una de las iniciativas de salud pública mundiales de mayores dimensiones jamás llevada a cabo. Las enfermedades incluidas son: cisticercosis, dracunculosis (enfermedad del gusano de Guinea), trematodiasis transmitidas por alimentos, filariasis linfática, oncocercosis, schistosomiasis y helmintiasis transmitidas por el suelo, todas ellas producidas por Helminths. Como parte de los esfuerzos globales para acelerar la expansión de la QP para la eliminación y control de la filariasis linfática, la schistosomiasis y las helmintiasis transmitidas por el contacto con el suelo, la OMS facilita el suministro de los siguientes medicamentos donados por la industria farmacéutica: citrato de dietilcarbamazina, albendazol, mebendazol y praziquantel. La OMS también colabora para suministrar ivermectina para la oncocercosis y los programas de eliminación de la filariasis linfática y triclabendazol para la fascioliasis^{14,15}. El Departamento de Control de las Enfermedades Tropicales Desatendidas de la OMS (WHO/NTD, por sus siglas en inglés de World Health Organization/Neglected Tropical Diseases Department) ha desarrollado un mecanismo conjunto y un paquete de formularios para facilitar el proceso de solicitud, revisión y reporte, así como para mejo-

rar la coordinación e integración entre los diferentes programas. El paquete de formularios para la solicitud conjunta de medicamentos para la QP (conocido como JAP, por sus siglas en inglés de Joint Application Package), fue lanzado en el 2013. Desde entonces, los países han estado utilizando el JAP para solicitar medicamentos para la QP, reportar datos epidemiológicos y reportar la implementación de la QP. Durante la transición del sistema antiguo al nuevo, el WHO/NTD recabó comentarios de países y socios sobre el uso del JAP. En el 2015, se lanzó la segunda versión del JAP, atendiendo los comentarios y sugerencias recibidos de los usuarios finales.

En su undécima reunión en 2018, el Grupo Asesor Estratégico y Técnico para Enfermedades Tropicales Descuidadas (STAG-NTD) recomendó que la OMS inicie un proceso consultivo con la comunidad global de NTDs para establecer nuevos objetivos e hitos más allá de 2020 como una contribución al logro de la Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) de las Naciones Unidas para 2030 relacionados con la salud. En la actualidad se ha iniciado el proceso del desarrollo de la hoja de ruta de las NTDs 2030 que constituirá una guía clave para dar una respuesta global a las NTDs durante la próxima década.

Relación entre cambio climático y enfermedades parasitarias

La influencia humana en el sistema climático es clara, y el calentamiento en el sistema climático es inequívoco. La atmósfera y el océano se han calentado, los volúmenes de nieve y hielo han disminuido y el nivel del mar se ha elevado¹⁶. El cambio climático amenaza a largo plazo con exacerbar los problemas actuales, proyectando un futuro incierto en los sistemas de salud, infraestructuras y servicios de protección social, y en las provisiones de alimentos, agua, y otros productos del ecosistema que son vitales para la salud humana¹⁷. A escala mundial, el impacto de cambio climático sobre la salud en los distintos países presenta grados diferentes, de forma que los efectos adversos más severos tienden a presentarse en las poblaciones más pobres y vulnerables. Además, el impacto adverso del clima sobre salud se empeora por la

urbanización rápida y mal planificada, la contaminación de aire y agua, y otras consecuencias de un desarrollo ecológicamente insostenible.

Muchos estudios han enfatizado la relación existente entre el cambio climático y las enfermedades parasitarias emergentes o re-emergentes¹⁸. La variabilidad del clima influye en enfermedades como la diarrea y la malaria (si bien, en estas enfermedades influyen, además, otros determinantes, ya que son enfermedades estrechamente asociadas a la pobreza). Por ejemplo, la temperatura, la precipitación y la humedad tienen una fuerte influencia sobre la reproducción, la supervivencia y las tasas de picadura de los mosquitos que transmiten enfermedades como la malaria, y la temperatura afecta a los ciclos de vida de los agentes infecciosos. Los mismos factores meteorológicos también influyen sobre las enfermedades transmitidas por el agua y alimentos, incluyendo enfermedades parasitarias. El conocer y el predecir la distribución en el tiempo y en el espacio de estas enfermedades puede servir de base para la toma de decisiones en programas de control de prevención de epidemias. En este sentido, los programas de control de enfermedades, los servicios meteorológicos y los investigadores disponen de un conjunto de herramientas, como el Sistema de Información Geográfico (SIG), que sirven para recoger, recuperar, transformar y presentar datos espaciales del mundo real.

Finalmente, cabe comentar las previsiones futuras efectuadas sobre los cambios proyectados en el sistema climático, las cuales indican que la temperatura en superficie continuará aumentando a lo largo del siglo XXI. Es muy probable que las olas de calor ocurran con mayor frecuencia y duren más, y que los episodios de precipitación extrema sean más intensos y frecuentes en muchas regiones¹⁶. Consecuentemente, entre los efectos estimados que provocará la exposición al cambio climático, las previsiones apuntan a que tenga un impacto importante en la distribución, alcance y estacionalidad tanto de algunos vectores como de algunas enfermedades infecciosas.

Es ya algo generalmente admitido que el clima mundial está cambiando debido al calentamiento de la Tierra. Este cambio puede afectar a la salud humana de diversas maneras, por ejemplo, alterando el ámbito geográfico y la estacionalidad de algunas enfermedades infecciosas, perturbando los ecosistemas de producción de alimentos y aumentando la frecuencia de fenómenos meteorológicos extremos como los

huracanes. El cambio climático influye en los determinantes sociales y medioambientales de la salud, a saber, un aire limpio, agua potable, alimentos suficientes y una vivienda segura.

Según la OMS, muchas de las enfermedades más mortíferas, como las diarreas, la malnutrición, la malaria y el dengue, son muy sensibles al clima y es de prever que se agravarán con el cambio climático. Según se prevé, entre 2030 y 2050 el cambio climático causará unas 250.000 defunciones adicionales cada año, debido a la malnutrición, el paludismo, la diarrea y el estrés calórico.

Se estima que el coste de los daños directos para la salud (es decir, excluyendo los costes en los sectores determinantes para la salud, como la agricultura y el agua y el saneamiento) se sitúa entre 2.000 y 4.000 millones de dólares USA de aquí a 2030. Las zonas con malas infraestructuras sanitarias -que se hallan en su mayoría en los países en desarrollo- serán las menos capacitadas para prepararse ante esos cambios y responder a ellos si no reciben ayuda.

Enfermedades transmitidas por vectores y la nueva respuesta mundial para el control de vectores 2017-2030

Las principales enfermedades humanas transmitidas por vectores son el paludismo, el dengue, la filariasis linfática, la enfermedad de Chagas, la oncocercosis, la leishmaniasis, chicunguña, enfermedad por el virus de Zika, la fiebre amarilla, la encefalitis japonesa y la schistosomiasis. Otras enfermedades transmitidas por vectores tienen una importancia local en zonas o poblaciones específicas tales como enfermedades transmitidas por garrapatas. Colectivamente, las enfermedades transmitidas por vectores constituyen una gran carga sobre los sistemas de salud y presentan un gran impacto económico y social¹⁹.

Dichas enfermedades representan alrededor del 17% de la carga mundial estimada de enfermedades transmisibles y afectan de manera desproporcionada a las poblaciones más pobres. Impiden el desarrollo económico al suponer gastos médicos directos y gastos indirectos como la disminución de la productividad y del turismo.

Al menos cuatro de cada cinco personas en el mundo están en riesgo de contraer virus o parásitos transmitidos por mosquitos, garrapatas, pulgas y otros vectores. Los agentes infecciosos productores de la malaria, la filariasis linfática, la fiebre chicunguña, el dengue, la enfermedad por el virus de Zika, la fiebre amarilla, la encefalitis japonesa y la fiebre del Nilo Occidental se transmiten al ser humano a través de mosquitos culícidos. La oncocercosis es transmitida por simúlidos; la leishmaniasis, por flebótomos; la enfermedad de Chagas, por triatominos; la borreliosis de Lyme y la encefalitis, por garrapatas; la tripanosomiasis africana humana, por la mosca tse-tsé; y la esquistosomiasis, por caracoles dulceacuícolas.

En conjunto, las enfermedades transmitidas por vectores causan más de 1 millón de muertes cada año. Solamente la malaria produce más de 400.000 muertes/año. Aproximadamente 500.000 pacientes con dengue severo requieren la hospitalización cada año. La filariasis linfática (elefantiasis), incapacita a aproximadamente 40 millones de personas a escala mundial. La Enfermedad de Chagas puede provocar paro cardíaco y muerte temprana en adultos jóvenes. La leishmaniasis visceral, puede ser fatal si no es tratada farmacológicamente y la leishmaniasis cutánea, la forma más común de la enfermedad, causa lesiones severas en la piel, dejando cicatrices para toda la vida. La explosiva expansión del virus del Zika ha puesto de manifiesto la necesidad de disponer una capacidad eficaz global para combatir enfermedades transmitidas por vectores, en particular en centros urbanos. Cabe mencionar que científicos de todo el mundo señalaron, en una carta abierta a la OMS, el conflicto ético de realizar los pasados juegos olímpicos de Río de Janeiro del año 2016, ya que podrían acelerar la expansión internacional del virus. De haberse escuchado la solicitud de los científicos, hubiera sido la primera vez en la historia olímpica que unos juegos habrían de cancelarse, suspenderse o trasladarse por razones sanitarias. Desde 2015, 65 países han declarado casos de esta devastadora enfermedad asociada a severas anomalías cerebrales en niños.

Los factores sociales, demográficos y medioambientales son determinantes para la propagación de los patógenos de transmisión vectorial. Desde 2014 se han producido grandes brotes de dengue, paludismo, fiebre chicunguña, fiebre amarilla y enfermedad por el virus

de Zika. Algunas de estas enfermedades están apareciendo o reemergiendo después de una larga ausencia y otras, se están extendiendo por Europa. En este sentido, en relación al Paludismo, se han notificado casos aislados de transmisión autóctona en distintos países europeos como Grecia, Italia, Holanda, Francia y España²⁰.

España es un país en el que las enfermedades infecciosas y parasitarias transmitidas por Artrópodos y animales silvestres (aves y mamíferos) podrían verse potenciadas por el cambio climático. Un posible riesgo viene por la extensión geográfica de vectores ya establecidos o por la importación e instalación de vectores subtropicales adaptados a sobrevivir en climas menos cálidos y más secos. Como ejemplo relativamente reciente de estos fenómenos tenemos el primer caso de fiebre hemorrágica Crimea-Congo en Europa Occidental ocurrido en agosto de 2016 en España, por la picadura de una garrapata a un humano en Ávila. En relación a la malaria, cabe señalar que España esta libre de paludismo desde 1961, fecha en que se erradicó, y que en 2010 tuvimos de nuevo la detección de un nuevo primer caso de Paludismo autóctono, concretamente en la provincia de Huesca²¹ y otro posterior en 2014 en la Comunidad Autónoma de Navarra²². El principal vector de la malaria en España es *Anopheles atroparvus*. Además, cabe mencionar la colonización de determinadas regiones de nuestro país por otros vectores transmisores de infecciones tropicales, como es el caso del mosquito tigre, *Aedes albopictus*²³, citado en España desde el año 2004. Finalmente, en este apartado mención especial tiene el reciente foco de schistosomiasis urogenital en Europa, detectado concretamente en la isla francesa de Córcega. Los marcadores genéticos de huevos o miracidios aislados de pacientes muestra la presencia de *Schistosoma haematobium*, híbridos entre *S haematobium*–*Schistosoma bovis* y *S bovis*. Las secuencias génicas indican que los Schistosomas corsos son próximos a los descritos en Senegal, en el oeste de Africa. Estos resultados muestran el potencial riesgo de brotes de schistosomiasis en otras áreas de Europa, siendo necesaria la vigilancia de todos los focos de transmisión potenciales²⁴.

La mayoría de las enfermedades transmitidas por vectores son prevenibles mediante el control de estos últimos, siempre que dicho control se realice de forma adecuada. La correcta aplicación de métodos eficaces contra mosquitos, moscas, garrapatas, chinches y otros

vectores transmisores de patógenos ha contribuido a salvar muchas vidas y a proteger la salud de millones de personas.

Entre 2001 y 2015, dos métodos básicos de control antivectorial –el uso de mosquiteros tratados con insecticida y la fumigación de interiores con insecticidas de efecto residual– permitieron prevenir unos 663 millones de casos de paludismo en el África subsahariana. Aplicado a gran escala, el control de vectores también ha propiciado importantes reducciones en las tasas de oncocercosis, leishmaniasis visceral y enfermedad de Chagas²⁵.

Es importante señalar, sin embargo, que el control de vectores es una lucha sin tregua: tanto las enfermedades emergentes como las que ya son viejas conocidas no dejan de exponernos a nuevas amenazas. El pasado brote de la enfermedad por el virus de Zika y la reaparición de la fiebre amarilla, junto con el aumento de los casos de dengue y chikunguña, han puesto de manifiesto, por un lado, la importancia de asegurar un control de vectores sostenible y, por otro, la necesidad urgente de reforzar la capacidad mundial para hacer frente a estas amenazas.

Hoy por hoy, más del 80% de la población mundial corre el riesgo de contraer al menos una enfermedad de transmisión vectorial (y más del 50% de contraer dos o más). Muchas de esas afecciones, concentradas en las comunidades más pobres de las regiones tropicales y subtropicales, causan un número inaceptable de muertos y enfermos, además de entorpecer el crecimiento económico²⁵. En la Asamblea de Salud Mundial celebrada en mayo de 2016, la entonces Directora General de la OMS Margaret Chan destacó el pobre estado en que se encuentra actualmente el control de vectores a escala mundial, como consecuencia “de un masivo fallo de la política que descuidó el control de mosquitos en los años 1970”, apuntando así a la necesidad de definir un nuevo enfoque global para la prevención de las enfermedades de transmisión vectorial y la respuesta a posibles brotes, un enfoque basado en la participación de las comunidades y de múltiples sectores y en el uso de los mejores datos disponibles. Un año después, el 30 de mayo de 2017, la 70.^a Asamblea Mundial de la Salud acogía con agrado el enfoque estratégico resumido en la nueva respuesta mundial para el control de vectores 2017-2030, que tiene por finalidad reducir la carga y la amenaza de las enfermedades de transmisión vectorial a través de un control de vectores eficaz, sostenible y adaptado a las circunstancias

locales.

No se trata de un proyecto para combatir una enfermedad en particular, sino más bien de un método de respuesta a múltiples vectores y enfermedades que requiere la actuación de numerosos sectores más allá de la salud, en particular los centrados en la protección del medio ambiente, la planificación urbana y la educación. Creemos que este instrumento impulsará una utilización más costo-eficaz de los recursos, al tiempo que reportará resultados más sostenibles²⁵.

Pero el éxito de esas iniciativas dependerá de la capacidad y del margen de acción de los programas en los países, que en los últimos decenios han sido objeto de importantes reducciones de plantilla, acompañadas de un notable deterioro del nivel de competencia técnica en control de vectores. También se debe dar nuevo impulso a las actividades de investigación básica e investigación aplicada, con miras a obtener la base de datos probatorios necesaria para avanzar en el control y la eliminación de enfermedades.

Es primordial asegurar una inversión continuada en esta esfera; entre las nuevas intervenciones, en diferentes etapas de desarrollo, destacan una serie de nuevos insecticidas, repelentes ambientales, atrapa-insectos con cebos aromáticos, sistemas mejorados de aislamiento anti-insectos y métodos de control biológico basados en el uso de cepas de *Wolbachia* y de mosquitos transgénicos. Una vez confirmada su seguridad, eficacia, calidad y utilidad por la OMS, estas intervenciones deberían aplicarse sobre el terreno e integrarse dentro de programas de lucha anti-vectorial para obtener el máximo beneficio posible.

En la Respuesta mundial para el control de vectores, se priorizan las acciones necesarias a nivel de país sobre la base de cuatro pilares:

- Debe reforzarse la acción inter e intra-sectorial, ya que el control de las enfermedades de transmisión vectorial es una responsabilidad compartida de todos los miembros de la sociedad; esto requiere lazos de colaboración más allá del sector de la salud.
- Es necesario asegurar la movilización y participación de las comunidades interesadas, para sí reforzar la sostenibilidad y la resiliencia frente a futuros brotes epidémicos.

- Habrá que reforzar la vigilancia y el monitoreo para poder intervenir rápidamente en caso de aumentar las poblaciones de vectores, así como para detectar intervenciones que no estén dando el fruto esperado.
- Por último, se considera primordial ampliar e integrar las intervenciones de control de vectores, sobre la base de criterios científicos, tratando de maximizar su impacto en las tasas de morbilidad y de minimizar, al mismo tiempo, sus repercusiones en el medio ambiente.

Este tipo de actuación exige un firme apoyo y un sólido liderazgo a nivel nacional. La lucha anti-vectorial debería pasar a constituir un elemento clave dentro de las estrategias nacionales de salud de los países afectados y en situación de riesgo y convertirse en parte integrante de los planes nacionales para la aplicación de la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible, ayudando a los países a alcanzar al menos 6 de los 17 Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS). Revisten un interés directo el Objetivo 3 (salud y bienestar), el Objetivo 6 (agua limpia y saneamiento) y el Objetivo 11 (ciudades y comunidades sostenibles) ²⁵.

También es fundamental asegurar una comunicación eficaz entre los ministerios competentes, aumentar la financiación, reforzar la creación de capacidad, promover la permanencia del personal y revisar las funciones de control legislativo en materia de salud pública.

La Respuesta mundial para el control de vectores establece una serie de objetivos ambiciosos pero alcanzables; entre otras cosas, prevé reducir, para 2030, la mortalidad atribuible a las enfermedades de transmisión vectorial en al menos un 75% y su incidencia en al menos un 60%, y prevenir las epidemias en todos los países.

El costo de las actividades prioritarias destinadas a mejorar los niveles de dotación de personal, vigilancia y coordinación se estima en apenas 5 centavos de dólar USA anuales por cada persona en situación de riesgo, lo que vienen siendo unos 330 millones de dólares USA al año a nivel mundial. Compárese esta cuantía más bien modesta con los más de 4.000 millones de dólares USA que anualmente se gastan ya solo en programas de control de vectores destinados a combatir el

paludismo, el dengue y la enfermedad de Chagas.

Se confía en que la implantación de un control de vectores integrado y localmente adaptado contribuirá no solo a salvar muchas vidas y a reducir la carga de morbilidad, sino también a mejorar la eficiencia y, a la larga, a ahorrar dinero.

La Respuesta mundial para el control de vectores, que recibió el respaldo unánime de los Estados Miembros de la OMS en la Asamblea Mundial de la Salud de 2017, trae consigo la promesa de grandes mejoras en los esfuerzos de control y eliminación de las enfermedades de transmisión vectorial. La OMS, en su empeño por proteger la salud de las poblaciones del mundo entero, se ha comprometido a encabezar esa tarea²⁵.

Enfermedades importadas y migraciones humanas

Las enfermedades importadas son aquellas adquiridas en lugares donde son más o menos frecuentes, pero diagnosticadas y tratadas en zonas donde no existen o son muy raras. Así, enfermedades parasitarias que antes eran consideradas tan sólo en determinadas zonas geográficas (en regiones tropicales y subtropicales) se pueden encontrar en cualquier punto del planeta. Estas enfermedades parasitarias importadas se dan en determinados colectivos:

- **Viajeros internacionales.** España es uno de los países del mundo que recibe a millones de turistas internacionales y varios millones de españoles viajan al extranjero cada año, de los que más de un millón por año lo hacen hacia zonas tropicales. La posibilidad de llegar a cualquier punto del planeta en menos de 36 h permite entrar en contacto con todo tipo de microorganismos, infectarse o ser portador y no desarrollar sintomatología hasta el regreso. La rapidez de los propios viajes posibilita el desarrollo en nuestro país de enfermedades de período de incubación corto. Se calcula que alrededor de un 1% de estos viajeros buscan atención médica después del viaje²⁶.

- **Inmigrantes.** En el periodo 2000-2010 España dejó de ser un país de emigrantes para pasar a ser un país receptor de inmigrantes. En el caso de los extranjeros, en 2015 el saldo migratorio fue positivo por primera vez desde 2010 y un 169,0% mayor que el año anterior. De ellos, la mayoría provienen de Iberoamérica y África, áreas endémicas de enfermedades tropicales. Como ejemplo de enfermedad importada por inmigrantes valga la Enfermedad de Chagas. Se estima que 8 millones de personas en el mundo albergan la Enfermedad de Chagas, siendo Bolivia el país con mayor carga de la enfermedad. No obstante, la Enfermedad de Chagas no sólo se restringe a sus países endémicos, describiéndose casos en Estados Unidos, Europa, Japón y Australia, a causa de la movilidad de la población. España es el segundo país después de EE.UU. que recibe inmigrantes de América Latina y es el país europeo con la mayor prevalencia de enfermos de Chagas, constituyendo un reto en términos de Salud Pública. De hecho, la infección humana a través de sangre o trasplante de órganos o infecciones congénitas se ha descrito en España y en los Estados Unidos²⁷.
- **Trabajadores estacionales,** emigrantes españoles que regresan de vivir y trabajar en países tropicales, expatriados de organizaciones no gubernamentales o militares en misiones internacionales. Se calcula que sobre 14.000 misioneros y personal de ONGs residen cada año en áreas tropicales.
- **Niños procedentes de adopciones** internacionales.
- **Refugiados**

La información sobre estas enfermedades es esencial para desarrollar mecanismos de advertencia y establecer proyectos de acción precoces. Como vemos, aun queda mucho por hacer para estar en línea con los Objetivos de desarrollo sostenible de la ONU.

Muchas gracias por su atención.

REFERENCIAS

- 1.- Cordero del Campillo, M., Rojo-Vázquez, F.A., Martínez Fernández, A.R., Sánchez, C., Hernández, S., Navarrete, I., Diez-Baños, P., Quiroz, H. & Carvalho-Varela, M., 1999.- *Parasitología Veterinaria*. McGraw/Hill Interamericana, Madrid, 968 pp.
- 2.- Cheng, T.C, 1986.- *General Parasitology*. Second Edition. Academic Press College Division. Harcourt Brace Jovanovich, Publishers. Orlando, San Diego, San Francisco, New York, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, Sau Paulo, 827 pp.
- 3.- Markell, E.K., John, D.T. & Krotoski, W.A., 1999.- *Markell & Vogé's Medical Parasitology*. 8th edition. W.B. Saunders Company, Orlando, 501 pp.
- 4.- Bogitsh, B.J. & Cheng, T.C., 1998.- *Human Parasitology*. 2nd edition. Academic Press, Orlando, 496 pp.
- 5.- Gállego Berenguer, J., 2006.- *Manual de Parasitología: morfología y biología de los parásitos de interés humano*. Ediciones de la Universitat de Barcelona, Barcelona, 516 pp.
- 6.- Hiepe, T., Lucius, R. & Gottstein, B., 2011.- *Parasitología general, con principios de inmunología, diagnóstico y lucha antiparasitaria*. Editorial Acribia, S.A., Zaragoza.
- 7.- Ortega-Mora, L.M. & Rojo-Vázquez, F.A., 1999.- *Relaciones parásito/hospedador*. En: *Parasitología Veterinaria*. M. Cordero del Campillo et al., Eds. McGraw-Hill /Interamericana, Madrid, pp: 39-48.
- 8.- Zarlenga, D.S., Hoberg, E.P. & Detwiler, J.T., 2014.- *Diversity and History as Drivers of Helminth Systematics and Biology*. En: F. Bruschi (ed.). *Helminth Infections and their impact on Global Public Health*, Springer-Verlag Wien, pp:1-28.
- 9.- Tenter, A., 2014.- *Evolución del Parasitismo*. En: Hiepe, T., Lucius, R. & Gottstein, B. (eds). *Parasitología general, con principios de inmunología, diagnóstico y lucha antiparasitaria*. Editorial Acribia, S.A., Zaragoza. pp. 65-96.

- 10.- Hoberg, E.P., Galbreath K.E., Cook, J.A., Kutz, S.J. & Polley, L., 2012.- *Northern host-parasite assemblages. History and biogeography on the borderlands of episode climate and environmental transitions.* Adv. Parasitol. 79: 1-97.
- 11.- Cheng, T.C., 1986.- *General Parasitology.* Second Edition. Academic Press College Division. Harcourt Brace Jovanovich, Publishers. Orlando, San Diego, San Francisco, New York, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, Sau Paulo.
- 12.- Savioli, L. & Daumerie, D., 2018.- *WHO leadership is essential for the elimination of NTDs.* Lancet, 390(10114):2765.
- 13.- Gyorkos, T.W., Montresor, A., Belizario, V., Biggs, B.-A., Bradley, M., Brooker, S.J., et al., 2018.- *The right to deworming: The case for girls and women of reproductive age.* PLoS Negl Trop Dis 12(11): e0006740.
- 14.- Villegas, F., Angles, R., Barrientos, R., Barrios, G., Valero, M.A., Hamed, K., Grue-ninger, H., Ault, S.K., Montresor, A., Engels, D., Mas-Coma, S. & Gabrielli, A.F., 2012.- *Administration of triclabendazole is safe and effective in controlling fascioliasis in an endemic community of the Bolivian Altiplano.* PLoS Negl. Trop. Dis., 6(8):e1720.
- 15.- Valero, M.A., Periago, M.V., Pérez-Crespo, I., Angles, R., Villegas, F., Aguirre, C., Strauss, W., Espinoza, J.R., Herrera, P., Terashima, A., Tamayo, H., Engels, D., Gabrielli, A.F. & Mas-Coma, S., 2012.- *Field evaluation of a coproantigen detection test for fascioliasis diagnosis and surveillance in human hyperendemic areas of Andean countries.* PLoS Negl. Trop. Dis., 6(9):e1812.
- 16.- IPCC, 2016.- *Cambio climático: Informe de síntesis. Guía resumida del quinto informe de evaluación del IPCC.* Elaborado por: Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente (Fundación Biodiversidad, Oficina Española de Cambio Climático, Agencia Estatal de Meteorología, Centro Nacional de Educación Ambiental).
- 17.- WHO, 2015.- *Global technical strategy for malaria 2016-2030.*
- 18.- Mas-Coma, S., Valero, M.A. & Bargues, M.D., 2008.- *Effects of climate change on animal and zoonotic helminthiases.* Rev. Sci. Tech., 27: 443-452.
- 19.- WHO, 2016.- *Vector-borne diseases.*
- 20.- European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC. *Annual epidemiological report 2014 – Emerging and vector-borne diseases.* Surveillance report.
- 21.- Santa-Olalla Peralta, P., Vázquez-Torres, M.C., Latorre-Fandos, E., Mairal-Cla-

- ver, P., Cortina-Solano, P., Puy-Azon, A., et al., 2010.- *First autochthonous malaria case due to Plasmodium vivax since eradication*, Spain, October 2010. Euro Surveill., 15:19684.
- 22.- Suárez, B., Sierra, M.J., Gil, S., Sánchez, A., Santos, S., Morales, I., et al., 2015.- *Informe de situación y evaluación del riesgo para España de Paludismo*, 2015. Documento elaborado por: Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias sanitarias (CCAES). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
- 23.- Aranda, C., Eritja, R. & Roiz, D., 2006.- *First record and establishment of the mosquito Aedes albopictus in Spain*. Med. Vet. Entomol., 20:150-152.
- 24.- Boissier, J., Grech-Angelini, S., Webster B.L., Allienne, J.F., Huyse, T., Mas-Coma, S. et al., 2016.- *Outbreak of urogenital schistosomiasis in Corsica (France): an epidemiological case study*. Lancet Infect. Dis., 16:9 71–979.
- 25.- Alonso, P., Engels, D. & Reeder, J., 2017.- *Renewed push to strengthen vector control globally*. Lancet, 389(10086):2270-2271.
- 26.- López-Vélez, R., Pérez-Molina, J.A., Zamarrón-Fuertes, P. & Pérez de Ayala Balzola, A., 2008.- *Enfermedades infecciosas importadas por viajeros internacionales a los trópicos*. Ministerio de Sanidad y Consumo, Centro de Publicaciones, Madrid
- 27.- Lidani, K.C.F., Andrade, F.A., Bavia, L., Damasceno, F.S., Beltrame, M.H., Messias-Reason, I.J. & Sandri, T.L. 2019.- *Chagas Disease: From Discovery to a Worldwide Health Problem*. Front Public Health, 7:166.



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

CRIBADO DE DETERIORO COGNITIVO.
PREVENCIÓN EN FARMACIA COMUNITARIA

María Teresa Climent Catalá

Leído el 30 de septiembre de 2019

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL ACADÉMICO DE NÚMERO

EXCMO. SR. D. FERNANDO RIUS ALARCÓ

Ilma. Sra. Presidenta e Ilmos. Sres. Presidentes de los Colegios
Oficiales de Farmacéuticos de la Comunitat Valenciana

Excmos. e Ilmos. Señoras y Señores Académicos.

Excmas. e Ilmas. Autoridades

Compañeros y amigos

Señoras y Señores.

Sin duda, la recepción de un nuevo académico es siempre un acto de especial relieve y uno de los más importantes de los que esperamos que periódicamente pueda llevar a cabo esta Corporación. Es costumbre de las Academias y Reales Academias que el Discurso de Ingreso de un nuevo Académico Correspondiente sea presentado por un Académico de Número. En consecuencia, mis primeras palabras serán de agradecimiento a los Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos de la AFCV por permitirme proceder en este sentido con la nueva académica, la Dra. María Teresa Climent Catalá.

Maite Climent nació en Benicolet (Valencia), el 1 de enero de 1962. Cursó la Licenciatura en farmacia en la Facultad de Farmacia de la Universitat de Valencia (1979-84), pertenece a la quinta promoción de estudiantes de farmacia en la Universitat de Valencia. Al finalizar los correspondientes estudios se incorpora a la Cátedra de Parasitología en la referida Facultad de Farmacia como Doctoranda, desde 1985 hasta 1988, así como a un grupo de Investigación en parasitofaunas bajo la dirección del Prof. Dr. Mas Coma (asesor de la OMS) y Dr. Guillermo Esteban. Su *formación académica* se completa con la obtención del Título de Diplomada en Óptica y Acústica audiométrica por la Universidad de Santiago de Compostela, curso 1988-89. Más tarde Diplomada en Ortopedia por Universidad Alcalá de Henares, 1994.

En 1989 tuvo su primer trabajo en oficina de farmacia, comienza así su *actividad profesional*, y desde entonces nunca ha dejado de trabajar en farmacia comunitaria. En el año 1998, junto a otros 10 compañeros formaron, gracias a la ayuda del Colegio de farmacéuticos de Valencia, el primer grupo de investigación en Atención Farmacéutica de la Comunitat, el grupo LA NARANJA de investigación, con reuniones mensuales para debatir casos clínicos.

El 11 de septiembre de 2001, el día que atacaron las torres gemelas, fundó con el grupo LA NARANJA y otros compañeros de gran prestigio profesional la primera Sociedad Científica de farmacia familiar y comunitaria de la Comunitat valenciana: SFAC-CV.

Los importantes conocimientos de la farmacología aplicada a los pacientes y de la detección del daño que pueden hacer los medicamentos si no cumplen criterios de necesidad, efectividad y seguridad, es decir, los resultados negativos de la medicación los estudió primero al cursar el **Máster de Experta en Seguimiento Farmacoterapéutico** (Universidad de Granada, 2004), y posteriormente cada día durante el ejercicio de su vida profesional.

En 2007 se le adjudicó por oposición pública de la Conselleria de Sanitat la autorización para la apertura de una nueva oficina de farmacia (DOGV 28-4-2006 nº5248, según consta en el acta 28-02-2007), en L'Olivera (Valencia), dónde realiza su labor asistencial desde entonces.

Diplomada en Sanidad en la Escuela Nacional de Sanidad (2008)

y Doctora en Farmacia por la Universidad Cardenal-Herrera CEU, tesis desarrollada en el Departamento de Farmacia de la Facultad de Ciencias de la Salud, titulada “ Estudio de factores asociados al Deterioro Cognitivo. Prevención desde la Oficina de Farmacia”. Diciembre, 2014, obteniendo la calificación de Sobresaliente “Cum laude”.

Desde el año 2014, que entra a formar parte de la Junta de Gobierno de SEFAC (Sociedad de Farmacia Familiar y Comunitaria) como Presidenta de SEFAC Comunitat Valenciana, no ha dejado de participar activamente en reuniones y congresos científicos, formando parte en varios de ellos de los comités científico y organizador respectivamente.

En su carrera profesional también ha impartido formación docente y práctica en el título propio de Especialista Universitario en Atención Farmacéutica y Farmacia Asistencial (2001-2006) y en el Máster Oficial de Atención Farmacéutica y Farmacia Asistencial (2006-2010) de la Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Cardenal-Herrera CEU (con más de 100 horas impartidas). También participó por deseo del Departamento de Farmacología de la Universidad de Valencia en la docencia de *atención farmacéutica* en diabetes en el curso 2004-2005, asimismo participó en la impartición de numerosas ponencias en atención farmacéutica al paciente diabético en el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Valencia desde los años 2002 hasta 2008.

Actualmente y desde el año 2013 es profesora colaborada externa de la asignatura *atención farmacéutica* de alumnos de 5º curso de la Universidad Cardenal-Herrera CEU de Moncada, en las asignaturas de “incumplimiento terapéutico o no adherencia al tratamiento” y en “deterioro cognitivo leve”.

Asimismo, su actividad docente dentro de la Sociedad Científica a la que pertenece (SEFAC) es amplia, tanto en la dirección y coordinación de cursos (Salud de la Mujer en perimenopáusia), como en la impartición de ponencias y clases en cursos de formación y congresos, todos ellos acreditados y consensuados con las respectivas sociedades científicas médicas sobre las que versa la formación.

En cuanto a su *actividad investigadora*, ha participado en diversos proyectos de investigación financiados tanto por fondos estatales (CAICYT) como autonómicos (GV05/179.2005-2007). También en va-

rios proyectos de investigación de la Universidad de Granada en Seguimiento farmacoterapéutico Presentó, por otra parte, en varios Simposios Dader diversos trabajos asistenciales en farmacia, durante los años 1998 hasta 2006.

A día de hoy forma parte del comité científico de investigación en dos grandes proyectos:

- Proyecto CRIDECO. Cribado de deterioro cognitivo en población con quejas subjetivas de memoria. Una actuación coordinada entre la farmacia comunitaria y la atención médica primaria. Este proyecto ha sido financiado con la obtención de la II BECA PROYECTO KNOW ALZHEIMER. Resolución mayo/2018. Proyecto avalado por la sociedad valenciana de neurología y la sociedad valenciana de médicos de atención primaria (Semergen), Universidad Cardenal Herrera CEU y SEFAC.

- Proyecto COFARTEN: Miembro del Comité Científico del proyecto de determinación del Riesgo Vascular y Rigidez Arterial en Atención Primaria. Inicio Diciembre 2018. Este proyecto está avalado por la Sociedad Española de Hipertensión y Liga para la lucha de la Hipertensión arterial (SEHLELA) y por SEFAC.

En el apartado de *publicaciones* es autora de varios artículos en Revistas indexadas y algunas de gran impacto pertenecientes al percentil Q1 (Frontiers in Pharmacology 2018,2019). Autora de más de 40 posters en congresos nacionales y tres internacionales. Destaca el Primer premio especial en el VI Congreso Nacional de SEFAC, Málaga 2014 y Primer Premio en Categoría de Servicios Profesionales Farmacéuticos (Detección de Rigidez Arterial) del VII Congreso Nacional de SEFAC, Zaragoza 2016.

Ha escrito capítulos en varios libros como el Manual de Farmacología. Guía para el uso racional del medicamento, junto a Profesores como el Dr Antonio Zarzuelo y la Dra Moreno y el libro de práctica clínica en protocolos de indicación farmacéutica, junto a la Dra María Jose Faus Dáder y Fernando Martínez (2019).

Desde 2016, además de su labor como farmacéutica comunitaria y Presidenta de SEFAC en Comunitat Valenciana, es Miembro de la Comisión de Desarrollo de SEFAC y Revisora Miembro de la Comisión de Investigación de SEFAC.

Mi enhorabuena a la Dra. Maite Climent Catalá, que sin duda y como fácilmente puede deducirse a través de la consideración de su curriculum vitae, se trata de una gran defensora de la farmacia asistencial. La AFCV iniciaba su historia el pasado 16 de enero del presente año, tras su solemne apertura llevada a cabo en los tres colegios oficiales de farmacéuticos de nuestra Comunitat. Desde entonces hemos tenido la satisfacción de recibir a diez académicos correspondientes, todos ellos de reconocido prestigio profesional. Hoy damos la bienvenida a la primera farmacéutica comunitaria con la profunda convicción de que serán muchos más en este sentido con los que tengamos la ocasión de repetir este acto. La presencia de la Dra. Maite Climent no es casual, sino que es fruto de un profundo cambio que vive la farmacia comunitaria desde hace dos décadas. Es una gran satisfacción tanto a nivel institucional como personal, tener la oportunidad de darle la bienvenida a esta Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana..

Muchas gracias,

DISCURSO DE RECEPCIÓN COMO
ACADÉMICO CORRESPONDIENTE

CRIBADO DE DETERIORO COGNITIVO.
PREVENCIÓN EN FARMACIA COMUNITARIA

María Teresa Climent Catalá

Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana

Ilmos. Sres. Académicos

Ilma. Sra. Presidenta e Ilmos. Sres. Presidentes de los Colegios Oficiales de farmacéuticos de la Comunitat Valenciana

Señoras y Señores

Buenas tardes a todos, mi primer sentimiento es de agradecimiento a los Ilustrísimos miembros de la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana y en especial a los Ilustrísimos académicos de número que me han dado su voto de confianza avalando mi candidatura de ingreso como académica correspondiente, Profesores Fernando Rius, Agustín Llopis y Javier Hernández.

También quiero agradecer especialmente a mi directora de tesis la Profesora Lucrecia Moreno el haber confiado en mi para formar parte de su equipo de investigación, desde el año 2005 y que tantos frutos ha dado.

A mi sociedad científica, SEFAC (Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria), por todo lo que está luchando por la formación,

investigación y profesionalización de los farmacéuticos comunitarios y a su Presidente D. Jesús Gómez por haberme dado la oportunidad de formar parte activa de ella.

Como colegiada del Muy Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de la provincia de Valencia, agradezco al Colegio, y en especial a su Presidente, D. Jaime Giner, por ser un firme defensor de la profesión farmacéutica y de la importancia de la formación de los farmacéuticos comunitarios así como su gran apuesta por la mujer profesional.

Y, como no, muchas gracias a todos los compañeros, amigos y familiares que compartís conmigo estos momentos.

Mi vida profesional va ligada, fundamentalmente, a la farmacia comunitaria, a la que debo mucho y sobre todo de la que he aprendido mucho, no sólo por la amplitud de horario y las guardias realizadas, que también, sino por la extensísima labor que se puede realizar en una farmacia comunitaria y "ASISTENCIAL", digo asistencial porque mi vida profesional va ligada a esa lucha a favor de la participación de la farmacia comunitaria en la práctica clínica, a través de la investigación, formación y cooperación del farmacéutico comunitario en el ámbito de la ATENCIÓN PRIMARIA, de la comunidad.

Para terminar quiero agradecer a las personas que día a día están en mi vida ayudándome a cumplir mi objetivo profesional y personal, Rafa mi marido y mis tres hijas Teresa, Lourdes y Marta.

Y si ustedes me lo permiten procedo al discurso de ingreso en la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana haciendo un breve repaso histórico de mi trayectoria investigadora en deterioro cognitivo leve en farmacia comunitaria y los nuevos retos que nos hemos planteado con el objeto de contribuir a la prevención del deterioro cognitivo en atención primaria.

CRIBADO DE DETERIORO COGNITIVO. PREVENCIÓN EN FARMACIA COMUNITARIA

1. El porqué de la prevención en farmacia comunitaria.

La actividad del farmacéutico comunitario (FC) como agente de salud es, en algunos ámbitos, en gran medida desconocida o ignorada. Esto es debido en parte a la nueva etapa de cambio en la que se encuentra inmersa la farmacia comunitaria. En toda su historia, la profesión de farmacéutico ha vivido distintas transformaciones para ir adaptándose a las necesidades de la sociedad, desde la de elaboración del producto hasta la emergencia de la atención farmacéutica a finales del siglo XX, pasando por la función de distribuidor de medicamentos mediante su dispensación (*Figura 1*).



Figura 1: Evolución de la profesión farmacéutica a lo largo de la historia.

Por otra parte, los continuos avances terapéuticos están provocando un aumento de la cronicación de enfermedades—en atención primaria, hasta el 40% de los pacientes pluripatológicos presentan tres o más enfermedades crónicas y, de éstos, el 94% está polimedicado. Aproximadamente, 20 millones de personas sufren en nuestro país enfermedades crónicas—lo que representa el 80% del gasto sanitario—y más de un 60% de las muertes son provocadas por estas patologías. Hoy, nadie duda de que el papel del FC es el de atender clínicamente al paciente que utiliza medicamentos, y para ello necesita formación y capacitación en Servicios Profesionales Farmacéuticos (SPF)¹. Y el término *farmacia comunitaria* (community pharmacy) es el concepto internacionalmente aceptado que define a la farmacia que tiene una vocación de servicio hacia su comunidad. Es decir, que se implica directamente en la mejora de la salud de su entorno social y de sus pacientes y los provee de servicios profesionales farmacéuticos para tratar sus enfermedades con seguridad, calidad y eficacia.

La legislación española, Ley 29/2006 de 27 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios, considera que la farmacia es un establecimiento sanitario privado de interés público sujeto a la planificación sanitaria que establezcan las comunidades autónomas. De acuerdo con la Ley 16/1997 de regulación de los servicios de oficinas de farmacia, éstas deben prestar a la población diez servicios básicos (*Figura 2*), entre los que se encuentran la adquisición, custodia, conservación y dispensación de medicamentos y productos sanitarios, la garantía de atención farmacéutica en sus núcleos de población, la elaboración de fórmulas magistrales y la información y seguimiento de los tratamientos farmacológicos, entre otros.

Listado de servicios básicos según la Ley 16/1997	Realización
1. La adquisición, custodia, conservación y dispensación de los medicamentos y productos sanitarios.	Sí
2. La vigilancia, control y custodia de las recetas médicas dispensadas.	Sí
3. La garantía de la atención farmacéutica, en su zona farmacéutica, a los núcleos de población en los que no existan oficinas de farmacia.	Sí
4. La elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficiales, en los casos y según los procedimientos y controles establecidos.	Sí
5. La información y el seguimiento de los tratamientos farmacológicos a los pacientes.	Sí, de forma voluntaria y minoritaria por falta de recursos*
6. La colaboración en el control del uso individualizado de los medicamentos, a fin de detectar las reacciones adversas que puedan producirse y notificarlas a los organismos responsables de la farmacovigilancia.	Sí
7. La colaboración en los programas que promuevan las Administraciones sanitarias sobre garantía de calidad de la asistencia farmacéutica y de la atención sanitaria en general, promoción y protección de la salud, prevención de la enfermedad y educación sanitaria.	Sí, en general por iniciativa de las organizaciones farmacéuticas*
8. La colaboración con la Administración sanitaria en la formación e información dirigidas al resto de profesionales sanitarios y usuarios sobre el uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.	No*
9. La actuación coordinada con las estructuras asistenciales de los Servicios de Salud de las Comunidades Autónomas.	No*
10. La colaboración en la docencia para la obtención del título de Licenciado en Farmacia, de acuerdo con lo previsto en las Directivas Comunitarias, y en la normativa estatal y de las Universidades por las que se establecen los correspondientes planes de estudio en cada una de ellas.	Sí

*Salvo excepciones no conocidas y debido a causas externas a la farmacia comunitaria (iniciativa de las administraciones sanitarias, falta de pago del servicio, recursos económicos, etc.).

Figura 2. Servicios básicos según la Ley 16/1997.

Sin embargo, algunas de las funciones recogidas en la legislación no se han desarrollado de manera generalizada como, por ejemplo, los puntos 8 y 9 de la actuación coordinada con las estructuras asistenciales de los servicios de salud de las comunidades autónomas, y la colaboración con la administración sanitaria, ya que la farmacia comunitaria sigue sin estar suficientemente integrada en el Sistema Nacional de Salud¹.

Por otra parte, en casi todos los países del mundo a consecuencia del envejecimiento de la población y el aumento de la cronicidad, la actividad de los farmacéuticos comunitarios está evolucionando, como ya hemos comentado, hacia la prestación de nuevos servicios profesionales farmacéuticos, pero tanto en el ámbito de los medicamentos como en el de la salud pública. Y en este sentido, y según la definición del Foro de Atención Farmacéutica en Farmacia Comunitaria, dentro de los SPF, y desempeñando un papel destacado, se encuentran los SPF asistenciales (Figura 3), que son aquellas actividades sanitarias prestadas desde la farmacia comunitaria por un farmacéutico que emplea sus competencias profesionales para la prevención de la enfermedad y la mejora de la salud de la población.

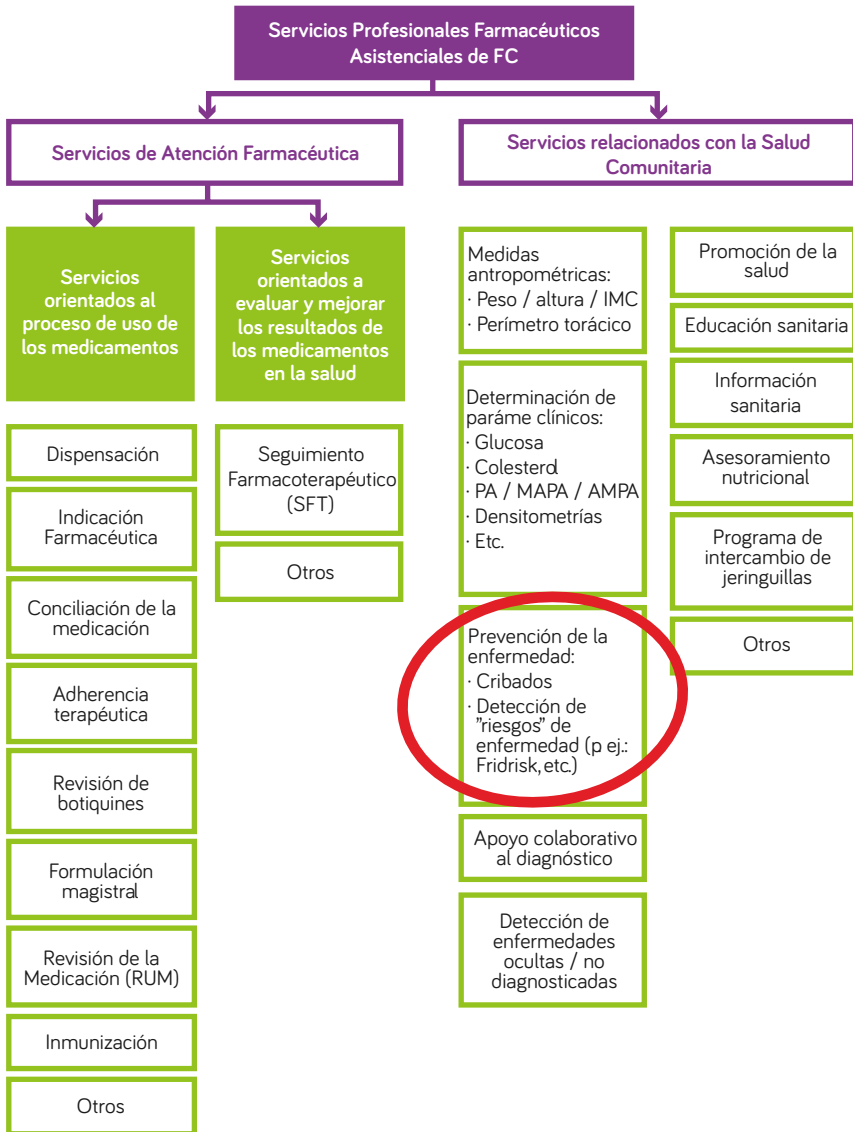


Figura 3. Clasificación de Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales de la farmacia comunitaria consensuados en Foro AF-FC 2016.

El tema que nos ocupa hoy, estaría englobado en los Servicios relacionados con la salud comunitaria, concretamente en la Prevención de la enfermedad mediante el cribado.

En el Documento Marco sobre Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública del Ministerio de Sanidad y Política Social del 17 de diciembre de 2010, y siguiendo las directrices de la OMS, se especifica que el cribado poblacional debería ser un programa integral que incorpore los pasos del proceso de cribado, pero incluido el diagnóstico y el tratamiento² para poder medir que el cribado fuera costo-efectivo. En la *Figura 4* se muestra el esquema propuesto en el Documento Marco de un programa integral de cribado.

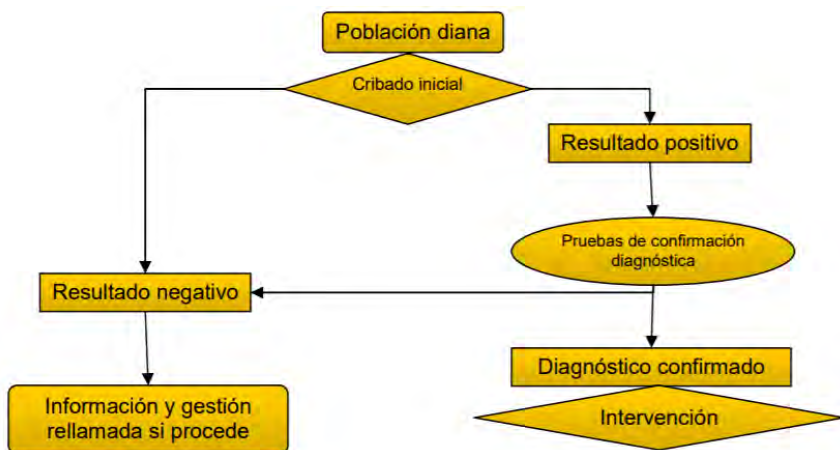


Figura 4. Programa integral de cribado

En nuestro caso nos vamos a centrar en el cribado de deterioro cognitivo leve (DCL) en personas de riesgo (población diana), y para ello necesitamos herramientas útiles y sencillas, de aplicación breve, fiables y con criterios de validez y capacidad de discriminación que permitan detectar, de manera precoz el deterioro cognitivo leve en sujetos bajo sospecha clínica, que permitan una derivación más selectiva al profesional médico para poder confirmar diagnóstico e intervenir de forma precoz, ya que cada vez es mayor el número de casos de deterioro cognitivo o demencia³.

2. Demencia: la epidemia del siglo XXI.

“Más de 30 países, gracias a la labor de ADI (Alzheimer’s Disease International) y otras organizaciones han adoptado planes nacionales sobre la demencia, y un claro paso adelante es que la OMS declarase el año pasado que la demencia es una prioridad de salud pública.....pero el gran problema, el enorme problema, es el dinero.

“Se necesitan más análisis, más investigaciones, más innovaciones y más iniciativas empresariales para hallar soluciones”.

Christina Patterson: Informe mundial sobre la demencia, ADI 2018.

El envejecimiento poblacional es uno de los problemas a los que se enfrenta la sociedad actual, ya que el envejecimiento conlleva un incremento en la variabilidad interindividual de las funciones cognitivas superiores (atención y concentración, memoria, lenguaje, capacidad visuoespacial y funciones ejecutivas), originando una gran heterogeneidad de perfiles de alteración cognitiva en la población envejecida sana.

Según la OMS en todo el mundo hay 47,5 millones de personas que padecen demencia y cada año se registran 7,7 millones de nuevos casos⁴. Si bien los datos epidemiológicos varían según la fuente consultada, se estima que actualmente hay en España aproximadamente 800.000 personas con demencia de los que alrededor del 60-80% correspondería a la enfermedad de Alzheimer (EA)⁵. Por tanto la demencia por EA es el trastorno neurológico más frecuente en la edad avanzada que conduce a una discapacidad demoledora. Hasta la fecha, no hay tratamiento curativo disponible. Por ello, esta enfermedad se está convirtiendo en una carga sanitaria de proporciones epidémicas. Los resultados poco alentadores de los ensayos clínicos realizados en la demencia por EA leve a moderada combinado con alguna evidencia

epidemiológica clara sobre los factores de riesgo de EA están contribuyendo al desarrollo de iniciativas de prevención primaria, ya que con sólo retrasar la aparición de la enfermedad unos pocos años, se obtendría un gran impacto en la salud pública.

La proyección para el 2050, es que 1 de cada 3 de nuestros mayores sufrirá algún tipo de demencia (*Figura 5*).

el problema | nueva epidemia S.XXI

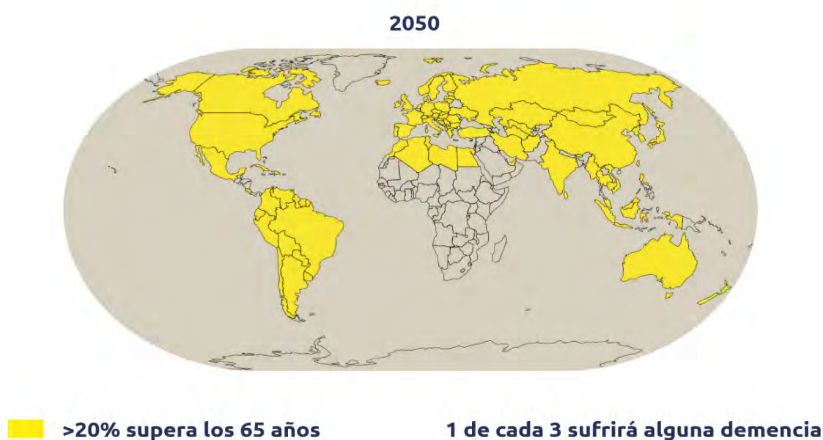


Figura 5. Proyección mundial de la demencia en 2050

No obstante, la larga etapa asintomática de EA está permitiendo el desarrollo de estudios de intervención y programas de prevención secundaria en individuos asintomáticos en riesgo, antes de que ocurra una disfunción y pérdida neuronal sustancial e irreversible de momento.

Si bien es verdad que la EA es la forma más común de demencia, le sigue en importancia la demencia vascular. Las características neuropatológicas de EA son la presencia de grupos de proteína Tau hiper-

fosforilada intraneuronal (ovillos neurofibrilares) y agregación de péptido β ($A\beta$) amiloide extracelular. Este último es el resultado de una escisión anormal de la proteína precursora de amiloide por secretasas β y γ que inicia una cascada autoperpetuante patógena que finalmente conduce a la pérdida neuronal y la demencia. Los mecanismos vasculares del deterioro cognitivo implican lesiones cerebrales focales (infartos cerebrales), enfermedad de vasos pequeños (accidentes cerebrovasculares lacunares) y/o isquemia crónica cerebral (lesiones de la sustancia blanca). La neuropatología de la EA y la patología vascular a menudo coexisten y conducen a demencia mixta incluso cuando cada tipo de lesión, por sí solo, no es lo suficientemente grave como para inducir la demencia⁷

3. Cribado de deterioro cognitivo en farmacia comunitaria. Proyecto CRIDECO.

La implantación de un proyecto colaborativo y que ofrezca un valor añadido a la estructura actual en Atención Primaria y Especializada, es identificar, en primer lugar, alguna necesidad no cubierta de los pacientes a la que se pueda dar respuesta, un proceso que pueda aumentar la capacidad de prevención de la enfermedad, donde cada profesional pueda aportar su trabajo y sus herramientas, en beneficio de la comunidad. Y esta ha sido la base de lo que nos llevó a iniciar, desde el año 2005, la línea de investigación que hemos desarrollado en farmacia comunitaria, junto a la colaboración de médicos de primaria y de médicos de hospital: *“El cribado de deterioro cognitivo en pacientes no institucionalizados en el ámbito de la farmacia comunitaria”*. Proyecto CRIDECO

Concepto de deterioro cognitivo leve

El concepto de deterioro cognitivo leve (DCL) fue introducido en 1999, por Petersen y colaboradores de la Clínica Mayo⁸ y lo definió como un síndrome que cursa con un déficit cognitivo superior al esperado para la edad y el nivel cultural de la persona, sin que se vean alteradas las actividades de la vida diaria (AVD) y sin que se cumplan criterios de demencia. Asimismo, se estableció que la alteración de la memoria era el problema principal y que el resto de las funciones mentales superiores podían estar preservadas. En estas primeras definiciones se enfocaba el DCL como un problema degenerativo que antecedía a la demencia por EA.

Posteriormente se objetivó que no todas las formas de DCL evolucionaban hacia la EA, por lo que se decidió revisar y ampliar el concepto. En 2003 se organizó una conferencia internacional para llegar a un consenso sobre el término de DCL. Son propuestos los criterios

ampliados de la Clínica Mayo que dejaban de estar enfocados únicamente en la alteración de la memoria y ampliaban el espectro al posible deterioro en otras áreas cognitivas. Así, pasan a clasificar el DCL en:

- **Amnésico:** afecta casi exclusivamente a la memoria y, especialmente, a la episódica, que está relacionada con la memoria reciente y la recolección de eventos autobiográficos.
- **Amnésico multidominio:** además de la memoria se ven afectados otros dominios (con más frecuencia la función ejecutiva o el lenguaje).
- **No amnésico:** cuando se altera la función ejecutiva, la capacidad visuoespacial o el lenguaje, sin afectación de la memoria.
- **No amnésico multidominio:** cuando se ven alterados 2 o más dominios diferentes a la memoria. (Figura 6).

Criterios diagnósticos de DCL

- El paciente presenta deterioro cognitivo evidenciable
- Las alteraciones son informadas por el paciente o por un familiar y se pueden objetivar mediante pruebas neuropsicológicas
- Se descarta la presencia de demencia
- Las AVD se encuentran preservadas o con mínimas alteraciones

Subtipos de DCL

- Amnésico
- Amnésico multidominio
- No amnésico
- No amnésico multidominio

Figura 6. Criterios diagnósticos y subtipos de deterioro cognitivo leve (DCL)⁹.

En el 2011, el National Institute on Aging y la Alzheimer's Association (NIA-AA) revaluaron los criterios de DCL. Coincidiendo con los criterios del Grupo Internacional de Trabajo en DCL incluyen la posible existencia de alteraciones en las AVD que no precisan de ayuda o supervisión de tercera persona y que permitan al sujeto realizar una vida independiente en la sociedad. Finalmente, la última edición del DSM (DSM-5) propone una serie de cambios terminológicos en la clasificación de las enfermedades mentales en los que se incluye el DCL: susti-

tuye la categoría Delirium, demencia, trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos por la denominada Trastornos neurocognitivos y se cambian los términos demencia por el de trastorno neurocognitivo mayor y el de DCL por trastorno neurocognitivo menor. Lo importante de todos los avances es que se considera ya una entidad clínica. Ver en la *figura 7*.

Criterios centrales para el diagnóstico de deterioro cognitivo leve

Criterio	Criterios originales de Clínica Mayo	Consenso. Criterios ampliados	NIA-AA	DSM-5
1. Cambios en la memoria identificados por paciente, informador o médico	X			
2. Cambios en la cognición identificados por paciente o informador	X	X	X	
3. Deterioro en la memoria detectado de forma objetiva	X			
4. Deterioro en uno o más de los dominios cognitivos que superan lo esperado para la edad y el nivel educativo	X	X	X	
5. Función cognitiva conservada	X			
6. Mantenimiento del grado de independencia funcional en las AVD	X	X	X	X
7. Ausencia de demencia	X	X	X	X

Figura 7. Criterios centrales para el diagnóstico de deterioro cognitivo leve¹⁰
Traducida y modificada de: Stokin et al, 2015

Algunos autores consideran que el DCL tipo amnésico (de dominio único) es una etapa inicial de la EA y que el DCL multidominio se correlaciona con otros tipos de demencia: alteración de las funciones ejecutivas frente a demencia frontotemporal; alteración de la capacidad visoespacial frente a demencia por cuerpos de Lewy; alteración del lenguaje frente a afasia progresiva primaria¹¹.

En las últimas investigaciones internacionales se ha observado que además de los cambios en la cognición, aparecen cambios en la esfera emocional e incluso en la conductual. Desde hace bien poco, la comunidad científica también se plantea que hay procesos que, empezando por cambios en la conducta y en la esfera emocional, pueden abocar a la persona que los padece a sufrir, posteriormente, un deterioro cognitivo. Así, se ha acuñado un nuevo término, **deterioro conductual leve**¹².

Por tanto, el concepto de deterioro cognitivo leve aún hoy es motivo de investigación, sin embargo constituye una situación de riesgo en la que el ritmo de conversión anual a demencia es más alto que en sujetos normales. Algunos autores, como Gauthier, estiman un riesgo

de conversión a demencia en 2 años del 11-33% y otros, como Hansson, según datos de Gil Gregorio 2016, establecen que entre el 40-60% de los pacientes que son diagnosticados de DCL pueden evolucionar y desarrollar una EA en los siguientes 5 años^{13,14}.

La prevalencia del DCL según los estudios varía mucho, entre el 7-19%, aunque algunos autores establecen intervalos más amplios (entre el 3 y el 53%), con tendencia a un aumento progresivo a partir de los 65 años (*figura 8*) y a un estancamiento de esta a partir de los 85 años¹⁵



Figura 8. Declinación de la función cognitiva en función de la edad.

Las diferencias en la prevalencia y el pronóstico evolutivo nos brindan un reto importante de futuro, en el que estamos obligados a profundizar en el impacto del DCL en una sociedad envejecida, analizar y perfeccionar los instrumentos neuropsicológicos de detección e identificar a los individuos en riesgo de conversión a demencia; todo ello, con el fin de implementar estrategias de intervención precoz dirigidas a mejorar la salud mental de nuestros mayores.

Para poder realizar una buena prevención, es necesario conocer los factores de riesgo implicados en el DCL, estos son¹⁶:

- **Demográficos** (edad -el más importante-, sexo (mayor en mujeres), nivel de formación (mayor en analfabetos). Siendo estos factores no modificables.
- **Genéticos:** Apolipoproteína E (*APO-E*). *APOE* ϵ 4 gran predictor de EA y *APOE* ϵ 2 protector.
- **Bioquímicos:** biomarcadores del líquido cefalorraquídeo: proteínas Abeta-42, T-tau y P-tau.
- **Vasculares** (Diabetes, HTA, obesidad, hiperlipemia)
- **Enfermedades** (depresión, párkinson),
- **Fármacos** (anticolinérgicos, benzodiazepinas),
- **Estilo de vida** (ejercicio físico, horas de sueño, entrenamiento cognitivo, poco compromiso social).

Recientemente, la Comisión Lancet sobre Prevención, Intervención y Atención de la Demencia se reunió para estudiar las evidencias disponibles según los últimos metaanálisis realizados con el objeto de consolidar los enormes avances que se han realizado y el conocimiento emergente de lo que debemos hacer para prevenir y controlar la demencia¹⁷. Según estos avances, la demencia de ninguna manera es una consecuencia inevitable de alcanzar la edad de jubilación, o incluso de entrar en la novena década. Los factores del estilo de vida pueden reducir o aumentar el riesgo de un individuo de desarrollar demencia. En algunas poblaciones, la demencia ya se ha retrasado durante años, mientras que en otras ha aumentado el número de personas que viven con ella. Se amplían los factores de riesgo al incluir la pérdida auditiva, derivada de una nueva revisión y metaanálisis que se hizo en este informe, y el aislamiento social. Incorporan factores de riesgo potencialmente reversibles en diferentes fases de la vida y no solo de la vejez, por lo que proponen un modelo novedoso de riesgo de ciclo de vida, a partir del cual se han derivado fracciones atribuibles según la edad (FAP) de la población, para mostrar el posible efecto que tendrían sobre la incidencia en un futuro si se consigue la eliminación exitosa de los factores de riesgo más potentes. Esta comisión ha reunido toda la evidencia y han calculado que, en teoría, más de un tercio de los casos de demencia podrían prevenirse.

Un aumento en la educación y el ejercicio infantil, el mantenimiento de la participación social, la reducción o el abandono del hábito de fumar y el control de la pérdida auditiva, la depresión, la diabetes, la hipertensión y la obesidad podrían contribuir a la prevención o al retraso de la demencia, dependiendo de la etapa de la vida en que se encuentre (Figura 9).



Figura 9. Contribución de los distintos factores de riesgo dependiendo de la etapa de la vida

Antecedentes del proyecto CRIDECO

Una vez introducido el concepto y la importancia de la detección temprana de DCL, es importante hacer un poco de historia de nuestro proyecto de investigación, cuyo objeto es recopilar los pasos sucesivos que hemos dado en la investigación y el conocimiento de esta entidad. La primera pregunta sería de dónde venimos.

El proyecto comenzó con el estudio sobre la adecuación de utilización de benzodiazepinas en población mayor de la CV, en este trabajo participamos 14 farmacéuticos comunitarios y fue financiado por Conselleria de Empresa, Universidad y Ciencia GV05/179. (2005-2007). En este estudio observamos que las personas que conseguíamos deshabituar en la utilización de benzodiazepinas, mejoraban en su cognición y comenzamos a estudiar el aspecto cognitivo desde la farmacia comunitaria¹⁸.

En 2007 se llevó a cabo el primer estudio de cribado de DCL a personas de edad igual o mayor a 65 años desde la farmacia comunitaria, utilizando como test de cribado el Mini-mental State Examination (MMSE), se trata de un test de 30 preguntas y reconocido internacionalmente como un método válido para cribado por EA (*Figura 10*), a partir de una puntuación menor o igual a 24. Además se estudió la influencia de distintos parámetros como el sexo, edad, nivel de formación y medicación crónica a un total de 463 personas, y se obtuvo puntuación compatible con deterioro cognitivo en el 12,7% de las mismas, confirmando el mismo porcentaje que se obtiene a nivel clínico. Y cuyos resultados con significación estadística fueron: la edad, sexo femenino y el bajo nivel de formación como factores de riesgo, y el control de la hipertensión arterial como factor protector de DC. La conclusión que sacamos es que la farmacia es un buen emplazamiento para realizar cribados efectivos¹⁸.

Tras esta evidencia, inicio en esta línea mi tesis doctoral: *“Prevalencia, estudio de factores asociados y prevención de deterioro cognitivo en mayores de 65 años del entorno de la oficina de farmacia”*, comenzando con una revisión bibliográfica con el propósito de recopilar el

MINI -MENTAL STATE EXAMINATION																				
Nombre y Apellidos:																				
Fecha nacimiento:						Estudios:														
¿A que edad finalizó los estudios?:						Sabe leer. Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>														
Profesión:						Sabe escribir. Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>														
I. ORIENTACIÓN TEMPORAL				II. FIJACION				V. LENGUAJE												
¿En qué año estamos ?				Nombrar 3 objetos,				Señalando el lápiz ¿Qué es esto?												
¿Qué día del mes es hoy?				a intervalos de 1 segundo				INC	0	COR	1									
¿En qué mes del año estamos?				BICICLETA, CUCHARA, MANZANA				Señalando el reloj ¿Qué es esto?												
RESPUESTA				REAL				Ahora dígalos usted				INC	0	COR	1					
Día	Mes	Año	Día	Mes	Año		INC	COR					0	1	2					
0	0	0	0	0	0	0	0	0	BICICLETA				0	1	Quiero que repita lo siguiente:					
1	1	1	1	1	1	1	1	1	CUCHARA				0	1	"NI SI, NI NO, NI PEROS"					
2	2	2	2	2	2	2	2	2	MANZANA				0	1						
3	3	3	3	3	3	3	3	3					0	1	0					
4	4	4	4	4	4	4	Repetir los nombres hasta que los aprenda.				Haga lo que le voy a decir									
5	5	5	5	5	5	5					Coja este papel con la mano derecha,		INC	COR						
6	6	6	6	6	6	6							0	1						
7	7	7	7	7	7	7	III. ATENCION Y CALCULO													
8	8	8	8	8	8	8	Le voy a pedir que reste desde 100 de 7 en 7				dóblelo por la mitad									
9	9	9	9	9	9	9					y déjelo en el suelo									
¿Qué día de la semana es hoy?						RES	REAL	INC	COR											
RESPUESTA						93						0	1							
L	M	X	J	V	S	D	86						0	1	0	1	2	3		
REAL						79						0	1	Haga lo que dice aquí:						
L	M	X	J	V	S	D	72						0	1	(mostrar atrás de esta hoja)					
¿En qué estación del año estamos?						65						0	1	"Cierre los ojos"						
RESPUESTA						REAL						0	1	2	3	4	5	0	1	
PRIMA			PRIMA			Deletree al revés la palabra				Escriba una frase que tenga sentido (atrás de esta hoja)										
VERANO			VERANO			MUNDO														
OTOÑO			OTOÑO			RES	REAL	INC	COR											
INVIER			INVIER			0				0	1	Copie este dibujo (atrás de esta hoja)								
0						1	2	3	4	5	D				0	1				
ORIENTACION ESPACIAL						N				0	1	0								
¿En qué país estamos?						U						0	1	PUNTUACION TOTAL						
INC						0	COR	1				M	0	1	0	1	2	3		
¿En qué provincia estamos?						0						1	2	3	4	5	6	7	8	9
INC						0	COR	1				IV. MEMORIA								
¿En qué ciudad estamos?						Digame el nombre de los tres objetos que le nombré antes				EDAD										
INC						0	COR	1				E	≤50		51-75	>75				
¿Dónde estamos ahora?						INC				COR	S	≤8	0	+1	+2					
INC						0	COR	1				C	9-17	-1	0	+1				
¿En qué piso /planta estamos?						BICICLETA				0	1	O	>17	-2	-1	0				
INC						0	COR	1				L								
0						1	2	3	4	5	MANZANA				0	1	PUNTUACION CORREGIDA			
										0	1	2	3							

Figura 10. Mini-Mental State Examination

mayor número de factores o variables que en la literatura científica aparecen como posibles factores de relación y/o confusión con el deterioro cognitivo. El proyecto consiguió financiación pública con la Ayuda para el Fomento de la Investigación Sanitaria en la Comunidad Valenciana, durante el Período 2011-2012.

Con todas las variables relacionadas diseñamos un cuestionario "ad hoc" que además del sexo, edad, nivel de formación y la medicación, se estudiaron otros factores de riesgo relacionados con el estilo de vida -las actividades cognitivas como afición a la lectura, juegos de mesa, hobbies, consumo de alcohol, horas de TV, práctica de ejercicio físico y la higiene del sueño - de cada una de las personas que entrevistamos físicamente, con el objetivo de relacionar todos los factores que pudieran influir en la cognición, así como los factores de riesgo vascular (diabetes, hipertensión, dislipemia, obesidad, soledad y tabaquismo) y la depresión.

Cribamos 729 pacientes, en este caso ya utilizamos más de 1 test de cribado: el MMSE por seguir siendo el más utilizado mundialmente y el test de Pfeiffer por ser válido para población analfabeta, además de por su sencillez (10 preguntas) y validez en atención primaria, se considera deterioro a partir de 3 o más errores (4 si es analfabeto) (*Figura 11*). Un 17,6 % de los pacientes cribados obtuvieron una puntuación por debajo de los puntos de corte establecidos, al menos en uno de los test, y por tanto compatible con la presencia de deterioro cognitivo. Los resultados más importantes fueron una fuerte asociación de riesgo (estadísticamente significativa) con la edad, el sexo femenino, bajo nivel de escolaridad, depresión, 9 o más horas de sueño diarias, poco hábito de lectura y fundamentalmente la queja subjetiva de memoria que nos transmitía bien el propio paciente o bien su cuidador. En este estudio, los antiinflamatorios se perfilaron como medicamentos protectores del DC^{19,20}.

Los resultados se publicaron en *Revista de Investigación Clínica* 2013. Recibimos el Premio Especial a la mejor comunicación oral en el VI Congreso Nacional de Farmacéuticos Comunitarios, mayo 2014 en Málaga y el Premio a las Mejores Iniciativas en Farmacia 2014 en el apartado Atención Farmacéutica y Educación Sanitaria, otorgado por el periódico Correo Farmacéutico (Madrid, 16 de marzo de 2015).

Ítems	ERRORES
¿Qué día es hoy? -día, mes, año-	
¿Qué día de la semana es hoy?	
¿Dónde estamos ahora?	
¿Cuál es su nº de teléfono?	
¿Cuál es su dirección? –preguntar sólo si el paciente no tiene teléfono-	
¿Cuántos años tiene?	
¿Cuál es su fecha de nacimiento? -día, mes, año-	
¿Quién es ahora el presidente del gobierno?	
¿Quién fue el anterior presidente del gobierno?	
¿Cuáles son los dos apellidos de su madre?	
Vaya restando de 3 en 3 al número 20 hasta llegar al 0.	
PUNTUACIÓN TOTAL	

Figura 11. Test de Pfeiffer

Además publicamos un capítulo formativo en la revista Española de Geriátría y Gerontología en 2017, que contribuiría como antesala del actual Proyecto CRIDECO.

Proyecto CRÍDECO (CRIBado de DEterioro COgnitivo)

El proyecto CRIDECO, nació en 2017. Sin embargo, antes de proseguir con el estudio decidimos abordar los problemas que detectamos durante el anterior trabajo de investigación. Entre ellos:

1.- Falta de comunicación y cooperación médico-farmacéutica.

Necesidad, por tanto, de crear un equipo multidisciplinar (neurólogos y profesionales de atención primaria), para abordar el problema.

Este punto lo intentamos resolver, involucrando en el proyecto a:

- La Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria en la Comunidad Valenciana (SEMERGEN-CV),
- La Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria de la CV (SEFAC-CV).
- El Servicio de neurología del Hospital Arnau de Vilanova de Valencia.
- La Asociación de familiares de pacientes con Alzheimer de la Comunidad Valenciana (AFAAV).

Teniendo al equipo multidisciplinar formado quisimos saber el grado de conocimiento sobre la EA de médicos de atención primaria y farmacéuticos comunitarios mediante una encuesta validada a nivel internacional. Estos resultados se acaban de publicar en la Revista *Frontiers in Pharmacology* indicando que nuestros profesionales sanitarios puntúan en conocimiento por encima del 80% en las categorías diagnóstico, tratamiento y síntomas. Sin embargo este nivel de conocimiento disminuye al 60% en relación al conocimiento sobre factores de riesgo como que la hipercolesterolemia y la hipertensión favorecen el desarrollo de la enfermedad²¹.

2.- Búsqueda de test más idóneos para el cribado de DCL.

El MMSE era un test que, según bibliografía consultada, era muy válido para seguimiento de enfermos de Alzheimer pero no tanto para la detección temprana de DCL. Por otra parte, la Conselleria de Sanitat Universal y Salud Pública se encontraba en ese momento revisando los test de cribado de DC en atención primaria, por lo que decidimos utilizar los mismos test que utilizaran los centros de salud de la comunidad valenciana.

Así pues, como test de cribado utilizamos: el Memory Impairment Screening (MIS), el Short Portable Mental State Questionnaire (SPMSQ) de Pfeiffer, el Fluidez Verbal Semántica (FVS) y siempre que sea posible el test del Informador (TIN).

El *Memory Impairment Screen (MIS)*: evalúa el aprendizaje verbal a través de la lectura y posterior recuerdo libre y facilitado de cuatro palabras. Existen varios estudios de validación que han mostrado resultados aceptables para el deterioro cognitivo²². El MIS presenta, además, una buena correlación con las medidas de volumetría hipocámpica y entorrinal²³.

El *Fluidez Verbal Semántica (FVS)*: El test de fluencia verbal semántica (animales en un minuto) (TFVs) se utiliza ampliamente en la evaluación neuropsicológica, es un instrumento de muy fácil y rápida aplicación, es muy sensible y específico, permitiendo diferenciar con bastante precisión a sujetos con y sin demencia²⁴.

Los cuestionarios del informador son instrumentos, en general, sencillos y cómodos de administrar, que ofrecen una perspectiva (longitudinal y del informador) complementaria a la de los test cognitivos. *El test del Informador (TIN o SS- IQCODE)* es el cuestionario más estudiado. Proporciona una información muy útil al recoger datos de estos informadores sobre los cambios cognitivos observados en el paciente a lo largo de los 10 últimos años y facilita una perspectiva longitudinal del declive cognitivo. Añade valor a la detección del DCL si se asocia a test cognitivos breves²⁵.

3.- Estudiar la importancia de la relación entre los alimentos y las enfermedades neurodegenerativas.

Para ello, incluimos la dieta de cada una de las personas entrevistadas como parte integrante del proyecto. Y valoramos la importancia de la adhesión a la dieta mediterránea y del consumo de alimentos antioxidantes en la prevención del DC²⁶.

Este punto lo analizamos con la aplicación de la versión reducida del test PREDIMED de adhesión a la dieta mediterránea y del consumo de alimentos con elevada capacidad antioxidante del mismo test.

4.- Ampliar la edad de cribado a los 50 años.

Con el objetivo de no perder ningún posible caso, ya que en la literatura aparecen deterioros cognitivos por debajo de los 65 años, además consideramos que el cribado debe establecerse en una edad más temprana ya que el control de los factores de riesgo puede prevenir el DC en edades más tardías.

Por otro lado, la pérdida estrogénica de la mujer durante la menopausia es un factor de estudio de DCL, siendo la media de edad de la mujer menopáusica en España de 52 años. Esto nos ha llevado a promover el proyecto CRIDECO con la finalidad de crear ciudades neuroprotegidas. El piloto se ha realizado en la ciudad de Moncada, donde participa el Ayuntamiento, centro de salud y las 7 farmacias de la localidad. En caso de confirmación de DC en atención primaria, se deriva al paciente a hospital Arnau de Vilanova que lleva un registro de todos los casos remitidos desde Moncada. La idea es ampliarlo a más ciudades de la comunidad valenciana.

5.- Conseguir que el cribado sea costo-efectivo para el farmacéutico investigador.

Poder integrar esta actuación en su práctica diaria en farmacia comunitaria. Para ello, se realiza una captación de pacientes durante la dispensación o seguimiento farmacoterapéutico que muestren indicios de pérdida de memoria, ampliando de esta forma el objetivo y duplicando el resultado del cribado. Este punto fue la base del diseño de una herramienta de inteligencia artificial alimentado con los datos de casi mil pacientes cribados en los últimos 5 años, que incluyendo exclusivamente a los pacientes con queja subjetiva de memoria y siguiendo las directrices de un árbol de decisión se puede conseguir hasta un aumento del 50% en la detección de DCL²⁷.

6.- Estudiar los posibles factores genéticos relacionados con el DCL y la EA.

Existen dos tipos de EA, el primer tipo son los llamados casos familiares, que cursan con formas mendelianas, sólo se conocen tres genes (*APP*, *PSEN 1* Y *PSEN 2*). Ocupan de un 1 a un 5% de los casos de la EA y se desarrollan en edades más tempranas. Estos casos familiares tienen una heredabilidad estimada de alrededor del 70%²⁷. El segundo tipo son los llamados casos esporádicos, que cursan con formas no mendelianas, causan la enfermedad debido a la presencia de polimorfismos genéticos en la población (*APOE*, *APP*... se conocen más de 20), ocupan de un 95 a un 99% de los casos de EA y se desarrollan en edades más tardías. Los polimorfismos son variaciones en la secuencia del ADN que afectan a una sola base, también conocidos como SNVs (Single Nucleotide Variations).

Dentro de los casos esporádicos, se ha confirmado universalmente la implicación del alelo $\epsilon 4$ del *APOE* estando implicado en un 80% de los casos, mientras que, el resto de factores genéticos que han demostrado evidencia de su implicación en la enfermedad, presentan resultados variables en los estudios de réplica, es decir, dos personas pueden desarrollar la enfermedad teniendo polimorfismos diferentes. Por ello, incluimos en el estudio información genética en forma de un PRS (Polygenic Risk Score), esto es, la probabilidad de que un grupo

de polimorfismos cause un efecto específico en forma de porcentaje, construido con datos de genotipado obtenidos a partir de ADN extraído de saliva, con el objetivo de conseguir la identificación de individuos con DCL a la edad más temprana posible, gracias a la colaboración del Dr. Jordi Pérez Tur del Instituto de Biomedicina CSIC de Valencia.

El proyecto CRIDECO obtuvo en 2018 la Beca Proyectos Memorables 2018 de la Fundación Know Alzheimer. <https://medios.uchceu.es/actualidad>.

Esta beca nos ha permitido desarrollar el estudio con todas sus mejoras y en la actualidad tenemos más de 200 pacientes que se han cribado con estos criterios.

Este año 2019, obtuvimos el reconocimiento con un primer premio en la gala de los premios GoHealth Awards en Barcelona (enero 2019). <https://medios.uchceu.es/actualidad>.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gomez J. *¿Que rol tiene la farmacia comunitaria en el modelo de farmacia española? en "Todo lo que debe saber sobre Market Access y RRII*. Edit Profit, 2019.
2. Strong K, Wald NJ, Miller A, Alwan A. *Current concepts in screening for noncommunicable disease: World Health Organization Consultation Group Report on methodology of noncommunicable disease screening*. J Med Screen 2005; 12:12.
3. Organización Mundial de la Salud y Alzheimer's Disease International. *Demencia: una prioridad de salud pública*. Washington, D.C: World Health Organization, 2013.
4. Organización Mundial de la Salud. Centro de prensa de la OMS. [en línea] Abril de 2016 [consultado 15 febrero 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/es/>.
5. Soto-Gordoa M, Arrospide A, Moreno-Izco F, Martínez-Lage P, Castilla I, Mar J. *Projecting burden of dementia in Spain, 2010-2050: Impact of modifying risk factors*. J Alzheimers Dis 2015; 48:721–30.
6. Crous-Bou M, Minguillon C, Gramunt N, Molinuevo JL. *Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention*. *Alzheimer's Research & Therapy* 2017; 9:71. DOI 10.1186/s13195-017-0297-z.
7. Hernandorena I, Duron E, Vidal JS & Hanon O. *Treatment options and considerations for hypertensive patients to prevent dementia, Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2017; 18(10):989-1000. DOI: 10.1080/14656566.2017.1333599.
8. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. *Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome*. Arch Neurol 1999; 56 (3): 303-8.
9. Gutiérrez J, Guzmán G. *Definición y prevalencia del deterioro cognitivo leve*. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2017;52(Supl 1):3-6.
10. Stokin GB, Krell-Roesch J, Petersen RC, Geda YE. *Mild Neurocognitive Disorder: An Old Wine in a New Bottle*. Harv Rev Psychiatry 2015; 23:368-76.
11. Fischer P, Jungwirth S, Zehetmayer S, Weissgram S, Hoenigschnabl S, Gelpi E, et al. *Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia*. Neurology 2007; 68:288-91.
12. Li JQ, Tan L, Wang HF, Tan MS, Xu W, Zhao QF, et al. *Risk factors for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016; 87:476-84.
13. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, et al. *Mild cognitive impairment*. Lancet. 2006; 367:1262-70.
14. Gil Gregorio P. *Prevención y manejo del deterioro cognitivo. Criterios diagnósticos*.

- Beneficios del diagnóstico precoz.* Rev Esp Geriatr Gerontol. 2016;51 Supl 1:7-11.
15. Sánchez-Rodríguez JL, Torrellas-Morales C. *Revisión del constructo deterioro cognitivo leve: aspectos generales.* Rev Neurol. 2011; 52:300-5.
 16. Hersi M, Irvine B, Gupta P, Gomes J, Birkett N, Krewski D. *Risk Factors associated with the onset of progression Alzheimer's disease: A systematic Review of the evidence.* Neurotoxicology 2017; 61:143-187.
 17. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D et al (The Lancet Commissions). *Dementia Prevention, Intervention, and Care.* Lancet 2017; 390: 2673–734.
 18. Velert J, Velert M, Salar L, Avellana JA, Moreno L. *Adecuación de la utilización de benzodiazepinas en ancianos desde la oficina de farmacia. Un estudio de colaboración médico-farmacéutico.* Atención Primaria 2012;44 (7):402-410.
 19. Vilaplana AM, Martínez MR, Alba E, Arnedo A, Moreno L. *Prevalencia de deterioro cognitivo y factores asociados en población de 65 y más años.* Eur J Clin Pharm 14(2):131-139. 2012.
 20. Climent MT, Vilaplana AM, Arnedo A, Vilar J, Moreno L. *Cognitive Impairment in relation to lifestyle. Study from the pharmacy.* Rev Inv Clin 2013; 65(6):500-9.
 21. Alacreu M, Pardo J, Azorín M, Climent MT, Gasull V, Moreno L. *Importance of Increasing Modifiable Risk Factors Knowledge on Alzheimer's Disease Among Community Pharmacists and General Practitioners in Spain.* Front Pharmacol 2019. 10:860. doi: 10.3389/fphar.2019.00860.
 22. Pérez-Martínez DA, Baztán JJ, González-Becerra M, Socorro A. *Evaluación de la utilidad diagnóstica de una adaptación española del Memory Impairment Screen de Buschke para detectar demencia y deterioro cognitivo.* Rev Neurol. 2005;40:644-8.
 23. Sánchez-Benavides G, Gómez-Ansón B, Molinuevo JL, Blesa R, Monte GC, Buschke H, et al. *Medial temporal lobe correlates of memory screening measures in normal aging, MCI, and AD.* J Geriatr Psychiatry Neurol. 2010;23:100(Suppl. 1):75-6.
 24. López Pérez Díaz A, Calero MD, Navarro-González E. *Predicción del deterioro cognitivo en ancianos mediante el análisis del rendimiento en fluidez verbal y en atención sostenida.* Rev Neurol 2013; 56 (1): 1-7
 25. Forcano García M, Perlado Ortiz de Pinedo F. *Deterioro cognitivo: uso de la versión corta del Test del Informador (IQCODE) en consultas de geriatría.* Rev Esp Geriatr Gerontol. 2002;37(2):81-5.
 26. Salas-Salvadó J, Mena-Sánchez G. *El gran ensayo de campo nutricional PREDIMED Revisión.* Nutr Clin Med 2017; XI (1): 1-8. DOI: 10.7400/NCM.2017.11.1.5046.
 27. Climent MT, Pardo J, Muñoz Almaraz FJ, Guerrero MD, Moreno L. *Decision Tree for Early Detection of Cognitive Impairment by Community Pharmacists.* Front Pharmacol 2018; 9:1232. doi: 10.3389/fphar.2018.01232. eCollection 2018.
 28. Gatz M, Pedersen NL, Berg S, Johansson B, Johansson K, Mortimer JA et al. *Heritability for Alzheimer's disease: the study of dementia in Swedish twins.* J Gerontol A Biol Sci Med Sci 1997; 52: M117-25.



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

PASADO, PRESENTE Y FUTURO DE
LA FORMULACION MAGISTRAL
(MEDICAMENTO INDIVIDUALIZADO)

José Fernando Barrachina Vicente

Leído el 21 de octubre de 2019

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL ACADÉMICO DE NÚMERO

ILMO. SR. D. GERARDO STÜBING MARTINEZ

Ilma. Sra. Presidenta e Ilmos. Sres. Presidentes de los Colegios
Oficiales de farmacéuticos de la Comunitat Valenciana

Excmos. e Ilmos. Señoras y Señores Académicos

Excmas. e Ilmas Autoridades

Compañeros y amigos

Señoras y Señores

La recepción de un nuevo académico es siempre un acto de especial relieve y de los más importantes entre los muchos que desarrolla la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana. Es costumbre de las Academias y Reales Academias que el discurso de ingreso de los nuevos Académicos Correspondientes lo lleve a cabo un Académico de Número, y en este sentido quiero que mis primeras palabras sean de agradecimiento a los Excmos e Ilmos. Señores Académicos de la

Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana por brindarme la oportunidad de proceder en este sentido con el nuevo académico don José Fernando Barrachina Vicente.

Nacido en Manzanera (Teruel) hace 62 años, llega a los diez a Valencia de la mano de sus padres. Cursa los estudios de Licenciatura en Farmacia en la Universidad de Valencia, que termina con la primera promoción (1974-1979).

En 1980 defiende su Tesina de Licenciatura: “Estudio de la estabilidad del antígeno carcinoembrionario (CEA) en muestras séricas y plasmáticas en función del tiempo y temperatura de almacenaje”, dirigida por el Dr. Jose Luis Moreno Frigols y la Dra. María Teresa Salavert.

Terminados sus estudios de Farmacia, lleva a cabo su desarrollo profesional como farmacéutico, fundamentalmente en el ámbito privado. Inicialmente como Analista, obteniendo la especialidad en 1986.

En 1985, se le concede el premio de la Fundación Juan Rico por la comunicación “Comparación de técnicas radio y enzimoimmunoanalíticas de valoración de antígeno carcinoembrionario y su correlación” en el Primer Congreso de la Asociación de Farmacéuticos Analistas.

Alcanza la Jefatura de la sección de Análisis Clínicos de Medicina Laboral de la Diputación de Valencia en 1989. También es nombrado Jefe del Departamento de Hormonas del Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital General de Valencia (1990/91).

Desde hace 20 años ejerce como Farmacéutico Comunitario con Oficina de Farmacia en Tavernes de la Vallidigna (Valencia), donde, sin abandonar los Análisis Clínicos, desarrolla con intensidad y pasión la Formulación Magistral. Prueba de ello es su implicación, desde 2008, como miembro de la Junta de la Asociación de Farmacéuticos Formu- listas (actualmente Sociedad Española del Medicamento Individualiza- do).

Esta pasión por la formulación magistral, le lleva a establecer y dirigir en 1983 el laboratorio de cosmética, que posteriormente tras- lada a su Oficina de Farmacia, alcanzando un nivel puntero en esta actividad, desarrollando todo tipo de formulaciones, desde capsulas hasta inyectables. Paralelamente se implica en diversos proyectos que

entroncan con la docencia de diferentes aspectos relacionados siempre con la Formulación Magistral, impartiendo y participando en innumerables conferencias, charlas y coloquios. También se implica en la docencia universitaria, inicialmente como Profesor Colaborador en el Departamento de Técnica Física y Físico-Química de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia, participando posteriormente como profesor en la impartición de materias relacionadas con su especialidad en títulos propios de la Facultad de Farmacia de la Universidad San Jorge (Zaragoza).

Participa como investigador contratado por la Universidad de Valencia en 1980, trabajando en el Departamento de Radiología y Fisioterapia del Hospital Clínico Universitario. Así mismo, participa como co-investigador en diversos proyectos como: *“Factores de Crecimiento liposomados para el tratamiento de la Degeneración Macular”* (Hospital General Universitario Valencia. 2011) subvencionado por la Agencia Española del Medicamento.

Actualmente, prepara en su laboratorio todo tipo de liposomas, destacando aquellos con activos dirigidos al tratamiento de la borreliosis (Lyme). También prepara vacunas específicas para cada paciente en el tratamiento de la Sensibilidad Química Múltiple.

Otro de sus campos de trabajo son las formulaciones hormonales colaborando con numerosos especialistas en la suplementación para hombres y mujeres, según necesidades, con cremas de diferentes composiciones que mejoran fisiológicamente su calidad de vida. Su inquietud e interés por estos temas, le ha llevado a presentar y publicar más de una treintena de aportaciones, en su mayor parte relacionadas con el uso de los liposomas.

Fernando Barrachina Vicente, es sin duda un buen ejemplo de Farmacéutico comprometido que ha sabido desarrollar fuera del ámbito estrictamente universitario una intensa actividad investigadora y de proyección profesional de primer nivel. El campo de la Formulación Magistral que él ha desarrollado con pasión y cariño, es en mi opinión uno de los pilares fundamentales en los que se apoya el prestigio y el sentido de la profesión farmacéutica, y sin duda es en esta actividad donde deben buscarse los orígenes de nuestra profesión, siendo además los Farmacéuticos, como nos demuestra Fernando Barrachina, capaces

de hacerlo muy bien.

No quiero dejar de mencionar mis vínculos afectivos con el nuevo Académico, ya que somos amigos y compañeros de estudios y también de experiencias compartidas en el campo de la formulación magistral y la fitoterapia.

Por último, me gustaría resaltar la importancia que tiene para nuestra Academia la incorporación de profesionales no ligados estrictamente al ámbito universitario, ya que nuestra Academia debe ser el referente de la profesión farmacéutica, que no solo se ejerce en las aulas y los laboratorios de las Universidades.

He dicho.

DISCURSO DE RECEPCIÓN COMO
ACADÉMICO CORRESPONDIENTE

PASADO, PRESENTE Y FUTURO DE
LA FORMULACION MAGISTRAL
(MEDICAMENTO INDIVIDUALIZADO)

José Fernando Barrachina Vicente

Excelentísimo Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana

Ilustrísimos Señoras y Señores Académicos

Compañeros y amigos

Señoras y Señores

En primer lugar, mi más sincero agradecimiento a todos los miembros de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana y en especial a los académicos que han avalado mi candidatura, el Excelentísimo Presidente y Profesor Dr. D. Fernando Rius Alarcó y los Ilustrísimos Doctores y Profesores D. Rafael Sentandreu Ramón y D. Gerardo Stübing Martínez, quien ha llevado el discurso de presentación.

No teniendo antecedentes familiares farmacéuticos, mi primer agradecimiento es a mis padres, y en especial a mi madre; ella siempre había querido estudiar esta profesión y así lo comentaba, de forma sibilina, y creo que el día que le comuniqué mi intención de ser boticario fue uno de los más felices.

Me considero una persona muy afortunada al haber conocido a tantos compañeros que en mayor o menor medida me han ayudado, pero tengo que hacer especial hincapié en el Ilustrísimo Dr. D. Facundo Pérez Giménez, Facun en casa, puesto que además de pasar interminables noches estudiando y fumando juntos, en estos momentos somos cuñados.

Un capítulo muy, pero que muy especial, y que ha marcado toda mi trayectoria personal y profesional, fue el conocer a la Dra. María Teresa Salabert Salvador y al Dr. D. José Luis Moreno Frigols.

Con Tere los tiempos de la Facultad fueron y son inolvidables, las prácticas, las clases, además de enseñarme a hacer análisis en su rebotica.

Con José Luis, la Facultad fue importante pero el Hospital Clínico me permitió adquirir una práctica y unos conocimientos por los que siempre estaré agradecido.

Siempre me he dedicado al ámbito privado, menos un año que lo compatibilicé con la Jefatura del Departamento de Hormonas dentro del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital General y la Jefatura del Laboratorio de Medicina Laboral de la Diputación de Valencia, y en todos estos años nunca se me ha despegado mi mujer, gracias Mariví, por aguantarme, por ayudarme, siempre has sido y eres fundamental para que todo funcione.

Finalmente, mi agradecimiento a mis hijos, Fernando y María, farmacéuticos y dedicados a la formulación magistral, y a Paola, auxiliar de farmacia, sin vosotros nuestra farmacia no sería lo que es.

PASADO, PRESENTE Y FUTURO DE LA FORMULACION MAGISTRAL (MEDICAMENTO INDIVIDUALIZADO)

1.- PASADO

Hay un hecho indiscutible: “la búsqueda y utilización de cualquier producto capaz de paliar o curar una enfermedad es tan antiguo como la propia humanidad”.

Inicialmente, a través de la observación y del instinto el hombre, que intentó paliar sus males, posiblemente en la Prehistoria el más anciano de la familia, precisamente por poseer mayor experiencia, fuese el que recomendase el tratamiento más adecuado, y no es ilógico que en esta misión desempeñase un papel muy importante la mujer como cuidadora de la familia, que a la vez que vigilaba el fuego y preparaba los alimentos, guardaba las drogas que se utilizaban como tales y las elaborase. Posteriormente, del instinto se pasó a la magia, y al empirismo, hasta llegar a la ciencia y lograr el fármaco adecuado para tratar la enfermedad.

La figura del farmacéutico y la preparación de los remedios van de la mano desde los tiempos más remotos.

Los ritos que realizaban al tratar a un enfermo, las palabras o cantos que acompañaban a la aplicación de un remedio tienden a influir en todos los que presencian su actuación, pero en especial en el enfermo, la sugestión ha sido, es y posiblemente será, una verdadera arma terapéutica, que quizá actúe realmente haciendo que al ser influido por ella contribuya al desarrollo de sus defensas o de lugar a la producción de sustancias orgánicas que, como las endorfinas, tengan un determinado y valioso poder; de igual forma que la sugestión, pero en sentido contrario puede activar sobre el hombre la aprensión y llevarlo a caer enfermo.

La fumigación fue empleada para tratar enfermedades de la mujer por considerar que el útero era un cuerpo que tenía vida propia, y se empleó también para ahuyentar a los malos espíritus o para hacer agradable la estancia a los genios protectores, de aquí las diversas materias empleadas para ello.

El hombre se transforma en médico y actúa como farmacéutico sabiendo diagnosticar y curar la enfermedad, mediante terapias espirituales y sobre todo materiales, buscando y preparando los remedios que posteriormente haría el especialista en el medicamento.

Resulta apasionante la lectura de libros sobre la historia del medicamento, desde el concepto de enfermedad ligada al castigo de los dioses, pasando por Hipócrates (primero no hacer daño), Dioscórides (Materia Médica) hasta Galeno y su paso por Alejandría lo que supuso la aparición del médico como oficio, en su honor hoy en día recibe el nombre de farmacia galénica, la ciencia que estudia los métodos técnicos para la elaboración de medicamentos, así como las características de estos.

En la antigua Mesopotamia, el código de Hammurabi, establece la responsabilidad del médico porque al ser un personaje sagrado no se le podían aplicar las leyes ordinarias, al contrario que el cirujano que era un artesano y que era recompensado o castigado por su labor, así el punto 218 indica: "Si un cirujano ha tratado a un hombre libre de una herida grave con la lanceta de cobre y ha hecho morir al hombre, o si ha abierto la nube del ojo con la lanceta de bronce y destruye el ojo del hombre, se le cortarán las manos".

En Egipto ya existía una relación de productos con su acción e indicación:

- Aceite de ricino (purgante)
- Albahaca (dolencias cardiacas)
- Belladona (insomnio)
- Cardamomo (digestivo)
- Colchicina (reumatismo)
- Molido de pene de asno (impotencia)
- Hígado y sangre de asno (ricos en vitaminas)
- Cobre, alumbre, galena (base de los polvos negros)
- Cosméticos

En concreto el papiro de Ebers (1550 a.C.), es un texto consagrado a describir la composición, preparación y aplicación de medicamentos para todas las partes del cuerpo humano, es de resaltar en el apartado de los ojos como describe más de cien fórmulas y en concreto para curar la inflamación de los ojos (blefaritis) se servían de ungüentos y de bálsamos, mezclas de antimonio, de negro de humo, de solucio-



Papiro de Ebers

nes salinas, de sulfato de cobre, de mirra y resinas; estos remedios tenían, efectivamente, una acción descongestiva, para su aplicación idearon una pipeta, hecha de una pluma de buitre, y así vertían gota a gota en el ojo el “colirio”.

Otro hecho muy importante es la cuantificación de las fórmulas, o bien a partes iguales con una raya vertical después de cada producto o bien la medida lineal con el dedo para multiplicar o dividir (dos dedos eran una mano, dos manos un palmo, dos palmos un codo y así sucesivamente). Para medir volúmenes emplearon el ro, simbolizado por una boca, y desarrollaron una cuchara, pues bien, todas las cucharas egipcias de madera y de marfil, conservadas en diversos museos del mundo, tienen una capacidad de catorce a quince ml. La dosificación de medicamentos líquidos por cucharadas es una medida que aún seguimos utilizando.

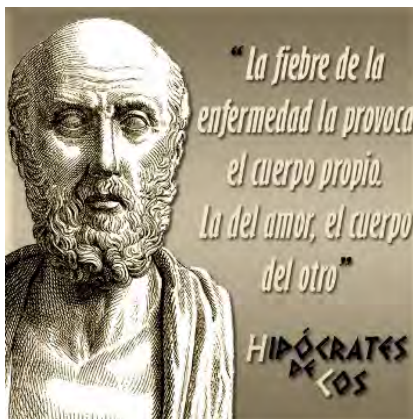
Los egipcios conocían la balanza, de lo cual tenemos excelentes testimonios artísticos, pero tuvo un papel secundario en la preparación de los medicamentos y fueron los griegos quienes generalizaron el uso del peso para medir, con lo que la farmacia experimentó un inmenso progreso. Los egipcios tenían perfecta conciencia de la toxicidad de ciertos extractos vegetales; los médicos se esforzaban en dosificarlos y no los administraban sino después de haber medido cuidadosamente los componentes que entraban en la elaboración de los medicamentos. Como excipientes y líquidos para servir de vehículos en la administración de medicamentos, la cerveza tuvo un amplio uso, asimismo, la leche y, algunas veces, el vino, pero es la miel la más frecuentemente nombrada en las recetas, ya sea por su sabor o por su acción astringente.

En Egipto surgen los protocolos y la responsabilidad, los médicos establecían el tratamiento de las enfermedades siguiendo preceptos escritos, redactados y transmitidos por un gran número de célebres médicos antiguos, y si, siguiendo las normas del libro sagrado, no consiguen salvar al enfermo, son declarados inocentes y exentos de todo reproche, pero si, por el contrario, actuaban al margen de los preceptos escritos, podían ser acusados y condenados a muerte.

Hace dos mil años, el sanador era la persona instruida que ejercía la medicina, la cirugía y la farmacia de modo conjunto, siguiendo las

doctrinas clásicas de Hipócrates (460-377 a.C.) y más tarde de Galeno (130-200 d.C.).

Para Hipócrates, la enfermedad consistía en un desorden fisiológico del conjunto del organismo, ya que el cuerpo humano es un fragmento del universo, en el que se integran, en forma de humores, los mismos principios que componen la sustancia cósmica. Las enfermedades no son otra cosa que desarmonías, desequilibrios de estos humores y el trabajo del médico consiste en ayudar a la naturaleza a restablecer su armonía perdida. De ahí la importancia que la escuela hipocrática otorgaba a la dieta y a las distintas acciones que intentaban eliminar el exceso de humores: eméticos, sangrías, laxantes, los diuréticos, el cauterio y otras terapias.



Hipócrates, establece tres métodos terapéuticos para la curación de los enfermos:

- **La expectativa** que deja intervenir a la “madre naturaleza”. Este método va a originar cíclicamente, como una moda “novedosa”, el nihilismo terapéutico de finales de siglo XIX.
- **La oposición** que utiliza la “ley de los contrarios”, es el origen de los modernos tratamientos alopáticos: ante una inflamación usamos un antiinflamatorio, ante una hipertensión un hipotensor, ante la fiebre un antipirético...
- **La ayuda** fundamentada en la “ley de los semejantes”. Esta Ley de los Semejantes caerá en el olvido para renacer 2000 años más tarde cuando Hannemann enuncia los principios de la homeopatía.

Galeno médico de gladiadores y también médico personal de los emperadores Marco Aurelio, Comodo y Séptimo Severo desarrolló la “Teoría de los Humores” , la composición de la materia a base de cuatro elementos: agua, aire, fuego y tierra, los mismos con los cuales hizo Dios al hombre, gobernados por los cuatro humores: bilis amarilla, bilis negra o atrabilis, flegma y sangre los cuales producen los también cuatro temperamentos: flemático, melancólico, sanguíneo y colérico y cuatro intensidades de enfermedad: fría, caliente, seca y húmeda. La combinación de estas diez y seis variables dan como resultado una enorme diversidad para la misma enfermedad y, por tanto, la terapéutica también resultaba muy complicada. Galeno consideraba la enfermedad como un desarreglo general del organismo originado por un “catarro cerebral” que destilaba humores inadecuados los cuales según descendían por el cuerpo dañaban los órganos por los que pasaban. El pensamiento de Galeno ejerció una profunda influencia en la medicina practicada hasta bien entrado el siglo XVIII. Se atribuye a Galeno el uso de medicamentos muy complejos y en gran escala. El mismo recogía las plantas curativas y preparaba sus prescripciones a base de mezclas muy complejas. Un medicamento preparado por Galeno, conocido como “triaca” o “teriac magna” compuesto por unos 70 ingredientes que pretendía ser una especie de antídoto universal, permaneció vigente hasta el siglo XIX, debiendo su popularidad al hecho de contener opio y fue altamente apreciado en la época clásica por sus propiedades tónicas en el tratamiento de las debilidades del pecho y por sus cualidades resolutivas contra los envenenamientos.



Los farmacéuticos, como tales, tienen su auge entre los árabes donde aparecen los primeros recetarios, libros de medicina o primeras farmacopeas y llegan a Europa las “Apothekas” con morteros, matraces y todo tipo de utensilios junto con un almacén de plantas, minerales, etc. necesarios para la preparación de fórmulas magistrales.

Aunque inicialmente no existía la figura del farmacéutico como tal, en cualquier tipo de medicina, desde la hipocrática hasta la ayurvédica, la preparación de pócimas, emplastos y enjuagues, las llevaban a cabo personal preparado, es de destacar cómo Dioscórides ya separa los cortadores de plantas de los vendedores de drogas.

En 1240, Federico II (emperador de Alemania), separa el médico del farmacéutico al integrar el método occidental con el oriental, mediante la proclamación de un edicto que tardó en desarrollarse pero que sirvió como punto de referencia ya que consideraba que una misma persona no podía ejercer ambas actividades, porque en una vida no había tiempo suficiente para conocerlas en profundidad y a su vez proteger de posibles abusos a los enfermos.

Esta separación de boticarios y médicos se extiende por toda Europa, excepto Inglaterra y sus colonias, pudiendo entender en la actualidad la diferencia entre la farmacia mediterránea y la anglosajona.

En España las referencias más significativas las encontramos en el Código de las Siete Partidas (1263) de ALFONSO X EL SABIO, en él encontramos referencias claras a la existencia real y diferenciada de boticarios, en el sentido primigenio del término, con la función de preparar los medicamentos ordenados por los físicos, es decir, por los médicos.

En Valencia, ALFONSO VII determinó que “no sería exigible la deuda de una receta por ningún apothecari o especiero, si no estaba suscrita por mano de metge (médico) visitante”.

Los Reyes Católicos establecen las líneas maestras de enseñanza, ejercicio profesional, legalidad etc., para farmacéuticos, médicos, físicos y otras profesiones como barbero, herbolarios, yerberos, parteras, especieros y flebotomianos, ya que constituyen el Real Tribunal del Protomedicato (1477)

El en siglo XVI, surge la figura de Paracelso, una vez nombrado Profesor de la Universidad de Basilea, quema los libros de Galeno, admite a barberos como alumnos y es tachado de hereje, huye a Estrasburgo donde son aceptadas sus ideas y aprovechando las sustancias medicinales que aportaba el descubrimiento de América van a permitir renovar y ampliar el arsenal terapéutico a las boticas europeas.

Paracelso dicta siete reglas pragmáticas para mantenimiento de la salud, muchas de ellas se siguen recomendando hoy en día:

- Respirar aire puro.
- Beber dos litros de agua diarios.
- Masticar perfectamente los alimentos, comer muchas frutas.
- Desterrar el pesimismo, el tedio, la tristeza, la venganza y el sentimentalismo. Huir de los chismosos y murmuradores ruines.
- Olvidar toda ofensa.
- Meditar media hora diaria hasta oír la “voz interior”.
- No hablar de uno mismo ni de asuntos personales y no temer a nada pues el único enemigo al que se debe temer es a uno mismo y se debe huir tanto de la humildad como de la vanidad.

Como nos dice el Prof. Dr. Guillermo Folch Jou los profesionales, biólogos, químicos, matemáticos, médicos o farmacéuticos en la dedicación exclusiva a su trabajo cotidiano les impide comprender y valorar el papel desempeñado y la parte de éxito o de culpa que tiene en el momento actual lo que sucedió en el día de ayer.



A mediados del siglo XVI, las inspecciones de las farmacias comienzan a ejercerse por los propios boticarios con la presencia de un médico y un cirujano que actuaban como testigos de excepción, costumbre que fue desplazando a las inspecciones constituidas sólo por los Justicias Ordinarias. En 1588 Felipe II dicta una pragmática esta-

bleciendo los honorarios de los visitadores-inspectores, adjudicados al principio por subasta y más tarde, exclusivamente por el prestigio adquirido tras un largo ejercicio profesional.

En el siglo XVII surgen los problemas de competencias, se prohíben a las comunidades religiosas tener farmacias con ánimo de lucro, pero los clérigos siguen preparando remedios secretos y vendiéndolos al público para desesperación de los boticarios laicos.

Farmacopea se puede considerar todo texto en el que se determinan las características que deben cumplir obligatoriamente los medicamentos y a las que deben atenerse los farmacéuticos en su elaboración y desde el punto de vista histórico toda obra que lleve el título que lleve y sea quien sea su escritor, haya sido declarada como texto de obligatorio cumplimiento para los elaboradores de medicamentos, independientemente de la autoridad que lo disponga, siempre que tenga poder suficiente para dictarla y que rija en un lugar determinado.

Los médicos y los farmacéuticos se regían independientemente de las autoridades; eran sus asociaciones, llamadas "gilds", artes, cofradías, gremios o colegios, las que dictaban las reglas que regían a la profesión en todos los aspectos sin que fuera preciso que las disposiciones que tomasen las sancionaran autoridad alguna.

En 1441, la Reina D^a María de Aragón y Sicilia funda el **Muy Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Valencia (MICOF)**, considerado el más antiguo del mundo, establece la colegiación obligatoria, regula la apertura y funcionamiento de las farmacias y fija una tarifa para el cobro de los preparados.

Todos los medicamentos debían pues, estar elaborados siguiendo las instrucciones dadas y ser uniformes ya que las normas dictadas por las asociaciones tenían carácter de obligado cumplimiento.

El Colegio sin intervención de ninguna autoridad, podía dictar cuantas disposiciones creyese oportunas en el tiempo en que se editaron las Concordias. En las de Zaragoza figuraban los precios y se indicaba que los mayordomos del Colegio tasarían aquellos medicamentos que no figurasen en ellas y podrían actuar como peritos en casos de discrepancia sobre precios.

Característica digna de mencionar, por lo que supone de impulso a la solidaridad y cooperación intercolegial, fue en el colegio de Valencia, la obligación colegial de comprar los aceites y las aguas destiladas de que tuvieran necesidad los colegiados, exclusivamente a los farmacéuticos que se dedicaran a obtenerlos.

Las farmacopeas son los libros de referencia en las distintas épocas:

- Parece ser que la primera como tal data de la época árabe en el año 830 DC.
- En Europa aparece en la época florentina “Nuovo Receptorio Composto”, salió de la imprenta el día 21 de enero de 1498.
- En España se adoptó el nombre de Concordias en Barcelona 1511, 1535, 1587 y Zaragoza 1543 y 1553. Concordia significa acuerdo, y que su obligatoriedad deriva de que todos los farmacéuticos de la ciudad se habían mostrado conformes en seguir los dictados de la obra y que los médicos habían aceptado que así se hiciera. El Colegio sin intervención de ninguna autoridad, podía dictar cuantas disposiciones creyese oportunas en el tiempo en que se editaron las Concordias. En las de Zaragoza figuraban los precios.
- Comienza la publicación de formularios farmacéuticos. En el año 1521 Pedro Benedicto Mateo escribe el “Examen Apothecariorum” o “Libro para Examen de Boticarios y para la Enseñanza de muchos Adolescentes” dedicado a enseñar la preparación de los medicamentos. Es considerada la primera farmacopea escrita en España y en Europa por un boticario.
- Muy diferente es el título que se dio a la primera farmacopea editada en Valencia, *Officina Medicamentorum* (1603), que en traducción correcta quiere decir obrador de medicamentos, donde en más de cuatrocientas páginas se recopila la preparación, conservación y dispensación de los preparados de origen animal, vegetal y mineral.



- En la actualidad la Farmacopea Europea, Americana y la de cada país (España) con sus distintas ediciones, actualizan los datos de los diversos productos, métodos de identificación, actividad, dosis etc.
- En el siglo XX, aparecen libros de publicaciones privadas que por su rigor y agilidad se convierten en obras de consulta (Martindale, Handbook, Trissel's, etc.)



En España aparece la Ley General de Sanidad de 1855 por la que “solo los farmacéuticos autorizados podrán expender en sus boticas medicamentos simples o compuestos no pudiendo hacerlo sin receta de facultativo de aquellos que por su naturaleza lo exijan”. Prohíbe además la venta de medicamentos secretos que como tantas disposiciones no será cumplida hasta casi cien años más tarde.

El 18 de abril de 1860 se publican las Ordenanzas de Farmacia. Tal vez la mejor de las Leyes de todos los tiempos que hemos tenido en la Farmacia pues muchos de sus artículos continúan vigentes hoy en día.

Desde mediados del siglo XIX se producen unos acontecimientos que va a marcar el antes y el después del medicamento:

- Descubrimiento y uso de los alcaloides (morfina y sus derivados) a mediados del siglo XIX.
- Pasteur y Fleming (desde mediados del siglo XIX hasta mediados del siglo XX), vacunas y antibióticos.
- Bayer y su ácido acetilsalicílico, en 1894, inicia la comercialización del producto Aspirina y supone el inicio de la producción industrial.
- Guerras y postguerras del siglo XX dan paso a la producción comercial de analgésicos, antibióticos, corticoides, etc.
- Ingeniería Genética y Biotecnología
- Informática y diseño de nuevas moléculas
- Nuevas formas farmacéuticas (pellets, liposomas, etc.)



El nuevo siglo es la época de los específicos de fórmula secreta, sin registro sanitario, sin ningún control, con publicidad en muchos casos engañosa llegando a la charlatanería.

No existían más de 50 específicos pero los farmacéuticos se escandalizaban de la "invasión" de estos productos, Agua de Carabaña,

Emulsión de Scott (el eterno aceite de hígado de bacalao), eran medicamentos elaborados semi-industrialmente, de composición desconocida, no pudiendo englobarse como medicamento artesanal (individualizado, de composición conocida, indicado por el médico) ni como especialidad farmacéutica, pero que se pueden definir como el salto que dio el remedio secreto a especialidad gracias a los adelantos científicos y la legislación que se fue aplicando.

El “específico” da paso a la “especialidad farmacéutica” a partir de la publicación del Reglamento de Fabricación y Venta en la legislación de 1919 pero en este continuo avance-retroceso, el general Primo de Rivera en 1923, autoriza la venta de medicamentos en droguerías y otros establecimientos comerciales, además de en las farmacias. Esta época convulsa, dio paso a que José Giralt Pereira, farmacéutico y ministro de Marina de la II República promoviera la ley por la que los medicamentos sólo serán dispensados en las farmacias.



En la primera mitad del siglo pasado, el 60% de las prescripciones eran fórmulas magistrales, va pasando el tiempo y el desarrollo y producción de medicamentos industriales arrinconan la formulación, llegándose a cuestionar su utilidad. El farmacéutico pasa de preparar medicamentos a dispensarlos, desaparece el mozo de almacén y el término tráigame de la receta.



De 1940 a 1970 no se producen avances en los formularios, los excipientes siguen siendo los mismos y los avances sólo se producen en la industria con el descubrimiento de nuevos principios hasta que los dermatólogos inciden en la necesidad de dosificar los corticoides de forma individualizada para evitar los efectos secundarios, los pediatras necesitan jarabes para poder dosificar los principios activos en función del peso del niño y como la estabilidad es corta la industria no puede cubrir esa laguna, todo esto conlleva el resurgir de la formulación.



El final del pasado y principio del presente de la formulación surge como consecuencia de un grupo de compañeros que publican una serie de libros, con sucesivas actualizaciones que nos sirvieron y todavía nos sirven de consulta a todos nosotros, para mí es una gran satisfacción mencionar a M^a José Llopis Clavijo y Vicente Baixauli Comes que inicialmente a través del MICOF y después de forma independiente escribieron:

- Nuevos medicamentos y excipientes en Formulación Magistral (1978)
- La Formulación Magistral en la Oficina de Farmacia (1981)
- La Formulación Magistral en la Oficina de Farmacia 2^a (1985)
- La Formulación Magistral en Veterinaria (2010)

2.- PRESENTE

A partir de 1980 se producen una serie de acontecimientos de forma vertiginosa que afectan muy directamente a la formulación magistral:

- Normas estatales para el control de calidad de los fármacos y su inspección.
- Vuelven las prácticas tuteladas, eliminadas en 1944, que creó fundamentales en la preparación del farmacéutico formulista.
- En 1992 se publica la Ley del Medicamento que establece los cuatro tipos de medicamentos reconocidos: Especialidades Farmacéuticas, Fórmulas Magistrales, Preparados Oficiales y Medicamentos prefabricados.
- Real Decreto 294/1995, de 24 de febrero, en él se regulan la Real Farmacopea Española (RFE), el Formulario Nacional (FN) y los órganos consultivos del Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC) en esta materia. Decreta que el FN contendrá las fórmulas magistrales tipificadas (FMT) y los preparados oficiales (PO) reconocidos como medicamentos.

En la década de los 90 acontece la primera crisis económica de la Industria Farmacéutica, se producen fusiones, se abandonan medicamentos poco rentables, etc.

Todos estos acontecimientos y las necesidades de colectivos que se encuentran desprotegidos (autistas, enfermos terminales, intolerantes, etc.), con un vacío terapéutico en especialidad comercializada, así como una necesidad de adaptar la dosis, los excipientes y las vías de administración, conducen a un repunte de la prescripción de las fórmulas magistrales.

En 1997 se crea la Asociación Española de Farmacéuticos Formulistas (AEFF), para defender y promocionar esta actividad tan nuestra, con el rigor científico y el “hágase según arte”. Los excelentes resultados y el reconocimiento por parte de pacientes y médicos levantan recelos en la industria como si fuéramos una competencia que les podía hacer perder su papel hegemónico.

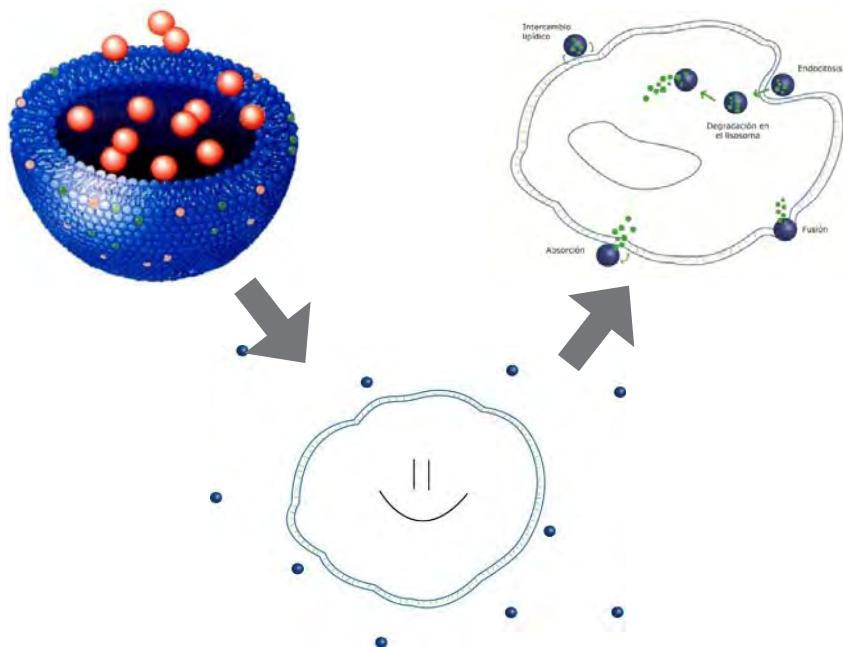


En el año 2001 el Ministerio de Sanidad y Consumo publica el Real Decreto 175/2001 de Normas de Correcta Fabricación de Fórmulas Magistrales y Preparados Oficinales y más tarde el Formulario Nacional, otra situación convulsa que hace temblar la formulación, muchas farmacias dejan esta actividad porque las posibilidades de adaptarse son difíciles dado el escaso número de preparados que se les demanda acompañado de una importante crisis económica.

En este Real Decreto se define la Fórmula Magistral como “medicamento preparado para un paciente concreto de forma individualizada por un farmacéutico o bajo su dirección, prescrito por un médico, bajo las normas de correcta elaboración y dispensado en una farmacia o servicio farmacéutico. Irán acompañadas de los datos de la farmacia,

así como de cuanta información sea necesaria para saber la composición, conservación y utilización.

Se define la fórmula magistral tipificada (FMT), recogida en el Formulario Nacional y de uso frecuente. También el Preparado Oficial, numerado y recogido en el FN.



Se describen de forma clara definiciones tales como: materia prima, material de acondicionamiento, cuarentena, producto acabado, contaminación cruzada.

Otro aspecto muy importante es el relativo a las instalaciones, haciéndose hincapié en que debe de estar perfectamente delimitadas y separadas, con suelos y techos lisos, que faciliten la limpieza, disponer de agua potable, controlar temperatura y humedad, sistema de eliminación de residuos y no pudiendo tener acceso directo al inodoro. Establece niveles de formulación, pero al desarrollarlo cada comunidad propugna su propio criterio (en la Comunidad Valencia son cuatro) y siempre pone como condición inexcusable que será atendida cualquier

prescripción, aunque no se formule, facilitando al paciente su obtención a través de otra farmacia (contrato a terceros) o por mediación de una entidad debidamente autorizada.



Entre la documentación necesaria están los procedimientos normalizados de trabajo (PNT), control y trazabilidad de los diversos preparados, así como la relación de aparatos, planos, etc.

La solicitud y concesión de los niveles de formulación obliga a la entrega de toda la documentación (PNT, planos, relación de aparatos, memoria descriptiva de las instalaciones, etc.) y pasar la correspondiente inspección.

Como antesala del futuro, debemos tener en cuenta unos hechos que deben ser considerados y analizados:

- La formulación magistral es una actividad (especialidad) inherente y exclusiva del farmacéutico, absolutamente reglada; a diferencia de otras especialidades (óptica, análisis clínicos, etc.) que otros profesionales también pueden ejercer (Médicos, Químicos, Biólogos).
- Ausencia de vocalías específicas en los Colegios y en el propio Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.
- Escaso interés por parte de las Facultades de Farmacia y ausencia de profesorado preparado para enseñar e incentivar a los alumnos en esta actividad tan nuestra.
- Colegios que formulan, cada día son menos y van encaminados a reconducir esta actividad para pasar a enseñarla y a favorecerla.
- Las administraciones, central y autonómica, cuestionando la inclusión de fórmulas magistrales en el Sistema Nacional de Salud, no facilitando su preparación en casos de desabastecimiento, medicamentos huérfanos, enfermedades raras, etc., cuando por preparación, instalaciones, documentación, control de calidad, etc. y cumpliendo todas las normas podemos cubrir esas necesidades.
- Los principios activos bajo patente deben ser suministrados para preparar fórmulas magistrales, nunca se cumple.

- Formación continuada, necesaria por la incorporación de nuevas bases (transdermales, bajas en grasas, geles, etc.), nuevos vehículos (liposomas), nuevas moléculas o uso de las existentes para otras patologías (minoxidil, finasteride, etc.)

3.- FUTURO

¿Difícil?: NO, pero sí complicado, se trata de una actividad necesaria y demandada, y en la que debemos reconducir el concepto de acción e indicación, obligatoria y necesaria en las Especialidades Farmacéuticas, en el prospecto debe figurar y la industria los legaliza a partir de la investigación llevada a cabo, pero los principios activos utilizados en la formulación magistral tienen actividad terapéutica y es el médico el que valora otros usos, no comercializados, pero si necesarios para solucionar patologías y que no resultan rentables.

¿Dudoso?: NO, necesitamos la colaboración de Colegios y Facultades para que la administración reconozca nuestra labor. Es necesario mencionar la colaboración del formulista de Farmacia Comunitaria con el de la Farmacia Hospitalaria, unificación de criterios en las preparaciones para que el paciente cuando no esté ingresado tenga acceso a la fórmula que se le ha suministrado en el centro hospitalario.

¿Apasionante?: POR SUPUESTO, la utilidad es incuestionable, cualquier principio activo lo podemos formular en otra forma farmacéutica para adaptarlo a las necesidades del paciente.

Como conclusión, creo, que deberíamos cambiar el enfoque de nuestra actividad y englobarla, junto con otras, girando alrededor del pa-

ciente. Así se produce la evolución de la anterior Asociación Española de Farmacéuticos Formulistas a la actual Sociedad Española del Medicamento Individualizado, necesitamos la colaboración de todas las partes implicadas que giran alrededor del paciente, personal sanitario, médicos, Asociaciones de Enfermos y farmacéuticos. Merece la pena destacar que la relación con el prescriptor cada día es más fluida y no podía ser de otra manera, ya que, por ejemplo, difícilmente una crema funcionará correctamente si no sabemos en qué parte del cuerpo se va aplicar, tipo de piel, etc.



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

Llopis Clavijo M. J., Baixauli Comes V. *Nuevos medicamentos y excipientes en formulación magistral Valencia*: Laboratorio de Galénica y Técnica Profesional, Colegio Oficial de Farmacéuticos, 1978. ISBN 84-400-4611-1.

Llopis Clavijo M. J., Baixauli Comes V. *La formulación Magistral en la Oficina de Farmacia*. Ed Cid; 1981. ISBN 84-300-4859-6.

Babini J. *Historia de la Medicina*. 2ª ed. Barcelona: Gedisa S.A.; 1985.

Jou, Guillermo & Valverde, José. *Historia General de la Farmacia. El medicamento a través del tiempo*. Ediciones Sol, S.A., Madrid; 1986.

Darpont J, Aizpuru K, Arrizabalaga MJ, Balenciaga JL, Etxebarria M, Vivanco M et al. *Manual de Terapéutica en Atención Primaria*. Vitoria: Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco; 1990.

De la Torre Laiseca M. A., et. al. (Colegio Oficial de Farmacéuticos de Vizcaya). *Formulación Magistral en Atención Primaria*. 1ª ed. Bilbao: 1997.

CGCOF. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2001.

Martindale *The Extra Pharmacopoeia*. 33ª ed. Londres: 2003.

Baixauli Comes V. (COF de Valencia). *Guía de Calidad en Formulación Magistral*. Valencia: 2003.

Colegio Oficial de Farmacéuticos de Vizcaya. *Formulación Magistral de Medicamentos*. 5ª ed. Bilbao: 2004.

United States Pharmacopeia and National Formulary, Rockville: United States Pharmacopeial Convention Inc; 2006. USP 29, NF 24.

Formulario Nacional. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ediciones Díaz de Santos. Madrid: 2007.

Llopis Clavijo M. J., Baixauli Comes V. *Formulario básico de medicamentos magistrales*. 2.^a ed. Valencia: Distribuciones El Cid; 2007.

Jácome Roca A. *Historia de los Medicamentos*. 2^a ed. 2008.

Llopis Clavijo M. J., Baixauli Comes V. *La Formulación Magistral en Veterinaria*. Distribuciones El Cid; 2010. ISBN: 978-84-614-5757-1.

Lawrence A. Trissel. Handbook on Injectable Drugs. 16th Edition. *American Society of Health-System Pharmacists*, Inc. U.S.; 2011. ISBN: 978-1-58528-248-7.

Real Farmacopea Española, *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*. Imprenta Nacional del Boletín Oficial del Estado. 5^a ed. Madrid: 2015.

Trissel, L. A., Ashworth, L. D., & Ashworth, J. *Trissel's Stability of Compounded Formulations*, 6th edition. The American Pharmacists Association. 2018



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

EL FARMACÉUTICO VALENCIANO EN LA
ELABORACIÓN DE LA FÓRMULA MAGISTRAL
Y EL MUY ILUSTRE COLEGIO OFICIAL
DE FARMACÉUTICOS DE VALENCIA

M^a José Llopis Clavijo

Leído el 28 de octubre de 2019

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL ACADÉMICO DE NÚMERO

ILMO. SR. D. JAVIER HERNÁNDEZ HABA

Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de la C V

Ilmos. Sres. Académicos

Dignísimas Autoridades Universitarias y Sanitarias

Señoras y Señores:

La incorporación de un nuevo académico a esta joven Institución es, sin duda, un acto de particular relevancia y, en consecuencia, debo agradecer la deferencia de la Academia al designarme para presentar y glosar los notables méritos de la nueva Académica Correspondiente, la Dra. M^a José Llopis Clavijo.

Nacida en Segorbe, Castellón, en 1953, su carrera es un ejemplo de la unión del talento, la vocación y el esfuerzo.

Cursó sus estudios de bachillerato en Valencia en el colegio Pureza de María y en su casa ya vivía el ambiente del medicamento y de la medicina; pues su padre era visitador médico y delegado de un laboratorio. Comenta que le encantaba y escuchaba con atención las explicaciones que su padre hacía sobre los medicamentos que llevaba en su cartera, y que su despacho “olía” a medicamento. Ese ambiente familiar fue el motivo que la impulsó a estudiar farmacia, en cambio, su hermana optó por cursar medicina.

Inició sus estudios de Farmacia en Valencia, aunque todavía no había facultad, y tanto ella como su grupo de compañeros, entre los que se encontraba el hoy Excmo. Sr. Presidente de esta institución, Dr. D. Fernando Rius, tenían que viajar a Madrid para examinarse y poder convalidar sus asignaturas. Acabó por tanto sus estudios de licenciatura en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, en 1975.

Acabada la carrera, quería conocer mejor la elaboración de medicamentos, y comenzó a hacerlo en el servicio de farmacia del Hospital Clínico de Valencia bajo la atenta supervisión de D. Joaquín Ronda Beltrán (Farmacéutico Fundador de esta Academia de Farmacia) y de D. José Magraner. Por aquella época el Micof de Valencia ofrecía unas becas para su laboratorio de Galénica, allí estuvo como becario disfrutando de su pasión por la formulación magistral, y compaginándolo con la primera oficina de farmacia que abrió en Valencia.

El único antecedente familiar con relación profesional fue el gran farmacéutico y botánico Carlos Pau Español (Segorbe 1857-1937), de quién su madre le hablaba con frecuencia, lamentándose del desconocimiento que tenía la sociedad sobre la gran figura botánica que fue su tío abuelo. Es por ello que decidió realizar su tesis doctoral en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia, defendida en 1993, sobre la “Aportación a la vida y obra del farmacéutico y botánico Carlos Pau Español”, para lo cual tuvo que recopilar toda la extensa obra escrita por Carlos Pau que se encontraba muy dispersa, y de esta manera contribuyó a resaltar su gran figura como botánico, la enorme influencia y repercusión de su trayectoria profesional, y su biblioteca particular, una de las mejores que había en aquella época. En definitiva, con este trabajo, la Dra. Llopis ha aportado a la historia de la farmacia y a la botánica conocimientos inéditos de este gran farmacéutico-botánico.

Entre otros méritos académicos, la Dra. Llopis es: Diplomada de Sanidad, Funcionaria de carrera del Cuerpo de Farmacéuticos Titulares, Farmacéutica Especialista en Análisis Clínicos y también Especialista en Farmacia Industrial y Galénica.

Ha realizado números cursos de perfeccionamiento sobre Dermo-farmacia y Cosmética, Bacteriología clínica, Divulgación cosmética, Análisis-clínicos, Hematología, Hemostasia y coagulación, Serología, programas de control de calidad, atención farmacéutica, uso racional de antibióticos y microbiota, probióticos y prebióticos.

Desde 1976 fue titular de oficina de farmacia en la ciudad de Valencia. En 2004 se presentó al primer concurso de la Generalitat Valenciana para la autorización de nuevas oficinas de farmacia, y en 2005 abrió una nueva oficina de farmacia en Picanya.

Ha sido Profesora Asociada adscrita al Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica desde 1994 a 1998 y desde entonces hasta la actualidad es Profesora Asociada de Prácticas Tuteladas del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, puesto que le permite transmitir a sus alumnos, entre otras muchas cosas, la importancia de la formulación magistral.

Es miembro de la comisión de formulación magistral. Procedimientos normalizados de trabajo del MICOFV.

Miembro de la Asociación Andaluza de Farmacéuticos Formulistas y de la Asociación Española de Farmacéuticos Analistas, así como Socio de la Asociación Española de Farmacéuticos Formulistas (AEFF) en la actualidad LASEMI. También es Socio numerario de Análisis Clínicos de UTEF.

Ha pertenecido al comité organizador y científico de diversos congresos de Expofarmacia y ha presentado numerosísimas comunicaciones y ponencias en congresos relacionadas, generalmente con la formulación magistral.

En 1976 le fue concedido el Premio de la Real Academia de Farmacia de Barcelona por su publicación titulada "Avances terapéuticos en Dermatología y su Formulación Magistral".

Sin duda alguna son muy importantes sus diversos volúmenes y ediciones sobre “La Formulación Magistral en la Oficina de Farmacia”, sus “Formulario Básico de Medicamentos Magistrales”, su “Guía de Calidad en Formulación Magistral. Procedimientos Normalizados de Trabajo”, “Nuevos Medicamentos y Excipientes en Formulación Magistral”, el “Manual de información individualizada al paciente en formulación magistral”, el “Formulario Dermatológico”, y “La Formulación Magistral en Veterinaria”

Todos estos manuales, muchos de ellos escritos en colaboración con su compañero Vicente Baixauli Comes, nos han sido enormemente útiles a los farmacéuticos (yo diría que más que la Farmacopea) y son volúmenes imprescindibles en cualquier oficina de farmacia, sobretodo lo eran en aquella época añorada de la formulación magistral.

Estoy convencido que la calidad científica y humana de la nueva Académica, la Dra. M^a José Llopis, resultará enormemente enriquecedora.

Démosle, por tanto, la bienvenida a esta Academia de Farmacia.

DISCURSO DE RECEPCIÓN COMO
ACADÉMICO CORRESPONDIENTE

EL FARMACÉUTICO VALENCIANO EN LA
ELABORACIÓN DE LA FÓRMULA MAGISTRAL
Y EL MUY ILUSTRE COLEGIO OFICIAL
DE FARMACÉUTICOS DE VALENCIA

M^a José Llopis Clavijo

Excelentísimo Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana Ilustrísima Señora Académica e Ilustrísimos Señores Académicos Excelentísimas Autoridades Señoras y Señores

En primer lugar, agradecer el voto de confianza que se me ofrece desde esta Institución al recibirme en el día de hoy. Este sincero agradecimiento va dirigido a todos sus integrantes, pero especialmente a aquellos Académicos de Número que han avalado mi candidatura de ingreso, Dr. D. Fernando Rius Alarcó, Dr. D. Juan B. Peris Gisbert y al Dr. D. Javier Hernández Haba que ha tenido la amabilidad de llevar a cabo el discurso de mi presentación ante ustedes.

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a mi familia, mis padres, hermana Teresa, a Rosario y a mis nietas María y Fátima y en especial, a mis hijos Miguel, Carlos y Nacho y, sobre todo, a mi marido Miguel por su gran apoyo, paciencia y comprensión a lo largo de mi trayectoria profesional.

Y sin más dilación procedo a leer mi discurso como académico correspondiente de esta Academia, con el tema la Formulación Magistral y el Colegio de Farmacéuticos de Valencia.

DEFINICIONES

GALÉNICO: Proviene de Claudius Galenus, vivió en el siglo II. Galeno como se le conoce actualmente fue médico. Sus trabajos fueron importantísimos pues repercutieron en diversas ramas de la medicina. La farmacia tiene especial consideración a Galeno pues se interesó mucho por la formulación de medicamentos y dio numerosos detalles sobre la forma de prepararlos.

FARMACIA GALÉNICA: Es la ciencia y el arte de preparar, conservar y presentar los medicamentos (definición del profesor Maurice-Marie Janot). También se puede definir la farmacia galénica a partir de su objetivo: encontrar para cada principio activo la presentación medicamentosa mejor adaptada para el tratamiento de una enfermedad determinada. También se puede definir como la ciencia aplicada que estudia la transformación de los principios activos y productos auxiliares en medicamentos eficaces, seguros y estables. Se ocupa en el estudio de la transformación de las drogas y productos químicos en preparaciones galénicas y mediante formas farmacéuticas, en medicamentos. Farmacia es la actividad humana que se aplica a “preparar” y dispensar los medicamentos de acuerdo con normas científicas y legales.

Los estudios anglosajones cambian la denominación de farmacia galénica por la de tecnología farmacéutica debiéndose considerar equivalentes.

El medicamento se puede presentar como especialidad farmacéutica, medicamento prefabricado, fórmula magistral o medicamento individualizado, preparado oficial.

La Ley 25/1990 del Medicamento define la FÓRMULA MAGISTRAL como: medicamento destinado a un paciente individualizado, preparado por el farmacéutico, o bajo su dirección, para cumplimentar expresamente una prescripción facultativa detallada de las sustancias medicinales que incluye, según las normas técnicas científicas del arte farmacéutico, ahora, con el R.D. 175/2001: según las Normas de Correcta Elaboración dispensado en su oficina de farmacia o servicio farmacéutico y con la debida información al usuario en los términos previstos en el artículo 42.5. de la ley 29/2006: las fórmulas magistrales irán acompañadas del nombre del farmacéutico que las prepare y de la información suficiente que garantice su correcta identificación y conservación, así como su segura utilización.

Y el PREPARADO OFICIAL: aquel medicamento elaborado y garantizado por un farmacéutico o bajo su dirección, dispensado en su oficina de farmacia o servicio farmacéutico enumerado y descrito por el Formulario Nacional, destinado a su entrega directa a los enfermos a los que abastece dicha farmacia o servicio farmacéutico.

FARMACOPEA: el nombre de farmacopea proviene del griego “farmakon” que significa: veneno, droga, medicamento, remedio. Y “poeio” que significa: hacer, preparar.

La Farmacopea es el libro que reúne las fórmulas de preparados medicinales, los métodos para elaborarlos, indicaciones para su administración y el uso según el organismo oficial. Fue un acuerdo concebido y consensuado por boticarios y médicos de vigencia oficial y obligatoria.

La Real Farmacopea Española es el código de referencia para todos los ámbitos relacionados con el medicamento, universidades, Reales Academias de Farmacia, autoridades sanitarias, hospitales, industria farmacéutica y oficinas de farmacia. Recopila las normas espe-

cíficas en forma de monografías de las sustancias medicinales y excipientes de uso humano y veterinario, describiendo las características físicas, químicas y biológicas que deben reunir, así como los métodos analíticos para su control ayudando a minimizar los riesgos en los medicamentos y demás sustancias farmacéuticas.

FORMULARIO NACIONAL: contiene las fórmulas magistrales tipificadas y los preparados oficinales reconocidos como medicamentos, sus categorías, indicaciones y materias primas que intervienen en su composición o preparación, así como las normas de correcta preparación y control de aquellos.

MATERIA PRIMA: toda sustancia -activa o inactiva- empleada en la fabricación de un medicamento, ya permanezca inalterada, se modifique o desaparezca en el transcurso del proceso.

EXCIPIENTE: aquella materia que, incluida en las formas galénicas, se añade a las sustancias medicinales o a sus asociaciones, para servirles de vehículo, posibilitar su preparación y estabilidad, modificar sus propiedades organolépticas o determinar las propiedades fisicoquímicas del medicamento y su biodisponibilidad.

FORMA FARMACÉUTICA: la disposición individualizada a que se adaptan los principios activos y excipientes para constituir un medicamento.

ANTECEDENTES. BREVE HISTORIA

Farmacia y Medicina han estado más menos unidas, más aún en sus inicios en los que la farmacia no era considerada una actividad como tal, sino como algo dentro de la acción de sanar a un enfermo.

Las primeras civilizaciones utilizaban para curar lo que la naturaleza les ofrecía. Los egipcios ya iniciaron actividades de pulverización, infusiones, pomadas...eran preparaciones para curar enfermedades. Les siguieron griegos y romanos.

En el siglo II Galeno es considerado el padre de la farmacia y ya observó una relación entre la cantidad de sustancia suministrada y su acción terapéutica.

En España, en el siglo IX, X y XI, los médicos árabes eran los que preparaban medicamentos y vigilaban también el ejercicio de la farmacia. Las farmacias de España estuvieron establecidas desde antiguo. En el siglo X, ya estaban en ellas árabes con ciertos conocimientos de los medicamentos simples y de medicamentos compuestos.

La Carta Magna de la Farmacia fue dictada por el emperador Federico II, en la Alemania del siglo XIII. Como puntos fundamentales de ella:

- El médico tenía prohibido preparar o entregar medicamentos, función que correspondía al farmacéutico.
- Para tener una farmacia se exigía un permiso oficial y cumplir unos requisitos.
- Función del farmacéutico siguiendo las normas incluidas en el libro oficial.
- Tarifas oficiales.
- Especificación de las características básicas de cada medicamento y del tiempo de conservación.

Las autoridades del siglo XVI exigen a los candidatos aprobar un examen de conocimientos que demuestren su aptitud para ejercer la profesión.

En el siglo XVII existía una separación entre la zona de atención al público y la de preparación de medicamentos. Felipe IV dictó una orden para que la farmacia se considerara un Arte Científico igual a la Medicina, eximiendo a los boticarios de pagar la contribución gremial de oficios mecánicos o de comercio.

Siglo XVIII: hubo una labor renovadora en las boticas, ya que se preparaban medicamentos químicos junto a las fórmulas tradicionales.

Ya en el siglo XVIII la farmacia española iba a experimentar un cambio decisivo, pues se van a introducir los medicamentos químicos, los médicos los van a recetar y los farmacéuticos se hacen “hábiles en su preparación”. Adquiere gran importancia el pildorero y las preparaciones galénicas son muchas, entre ellas: Licor arsenical de Fowler, Agua de Goulard, tintura tónica nervina de Bestucheff.

Aparece la primera edición de la Pharmacopea Hispana en 1794, que oficialmente había de ser el Código para la preparación de medicamentos en toda España.

Se elaboraban FM en las farmacias, eran los únicos medicamentos que existían.

En el siglo XIX: apareció el molino de Menier, que sustituyó al mortero, o el tambor de pulverización; surgen también los tamices; se reforman los pildoreros y las píldoras. Aparecen los primeros sellos u obleas. Se introdujeron nuevas materias primas como la glicerina y la gelatina, que se utilizaron para la preparación de óvulos y supositorios. Se patentaron los comprimidos, inyectables. El farmacéutico parisino Mothes, ideó las primeras cápsulas de gelatina. También se perfecciona la preparación de extractos y se descubren muchos productos químicos que son incorporados a la terapéutica. Todo ello condujo a la aparición de las especialidades farmacéuticas a finales de dicho siglo. Aparece la 5ª edición de la Farmacopea Española en castellano. En Francia el Codex. La Farmacopea de los Estados Unidos. La Helvética... También el primer formulario de medicamentos para hospitales militares.

En el siglo XX, en 1924, se reglamenta la elaboración de especialidades farmacéuticas. Se empezaba a usar el ácido acetil salicílico, los barbitúricos. Aparecen las sulfamidas, vitaminas, antibióticos. Grandes avances en el campo de las hormonas. Hacia mitad del siglo XX, el desarrollo de la industria farmacéutica hizo que existieran medicamentos comercializados.

La aparición de la especialidad farmacéutica en los años 1940-1950, hizo que la fórmula magistral sufriera un duro golpe, al mismo tiempo por bloqueo internacional en esta época había escasez de materia prima para la formulación magistral en España.

En los años 1970-1990 los médicos especialistas prescriben fórmulas magistrales con principios activos novedosos.

En los años 1990 aparece la Ley del Medicamento, sanidad exige otros requisitos técnicos y controles en la elaboración de fórmulas magistrales.

En España la Ley 25/1990 del Medicamento de 20 de diciembre, en su preámbulo especifica que el objetivo primordial de la Ley es contribuir a la existencia de medicamentos seguros, eficaces y de calidad, identificados correctamente y con la adecuada información; esto también se debe aplicar a la formulación magistral.

El farmacéutico trabajaba muy bien, pero había que demostrarlo.

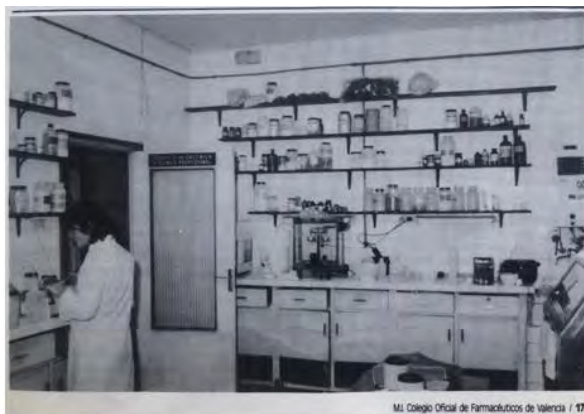
Estamos en el siglo XXI: el Real Decreto 175/2001 de 23 de febrero, publicado el 16 de marzo de 2001 en el BOE, aprueba las Normas de Correcta Elaboración y Control de Calidad de Fórmulas Magistrales y Preparados Oficinales que desarrolla la Ley del Medicamento. Las oficinas de farmacia y servicios farmacéuticos que las elaboren tenían que adaptar sus actividades a un sistema de control que garantizara los requisitos de calidad, eficacia y seguridad que todo medicamento debe cumplir, ya que como he comentado antes trabajar bien no es suficiente, hay que demostrarlo.

La aparición de estas normas hará que todas las fórmulas magistrales y preparados oficinales, tengan un nivel de calidad suficiente. Se elaboraban como antes pero ahora por escrito y ajustándose a la norma.

El farmacéutico valenciano como elaborador de medicamentos y el MICOFV

El Muy Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Valencia posee una tradición en formulación magistral muy marcada, así es el primer colegio de farmacéuticos fundado en el año 1441. Desde sus comienzos la formulación magistral ha constituido la base de lo que es la profesión farmacéutica en la actualidad, organizando y realizando actuaciones destinadas a favorecer su desarrollo.

Valencia siempre ha destacado por ser pionera en formulación magistral, así el MICOF de Valencia fue creador e impulsor del servicio de Galénica y Técnica Profesional (Figura 2), con becarios como pioneros de esta inquietud siendo muy necesario e importante para ponerse a la altura de los conocimientos farmacológicos y terapéuticos del siglo XX.



2.-Laboratorio de Galénica y Técnica Profesional del MICOFV

Entre 1970-1980 el MICOF de Valencia cuenta ya con un laboratorio de galénica y un laboratorio de control. A dicho laboratorio de galénica, acudían compañeros farmacéuticos a realizar las fórmulas magistrales con principios activos novedosos. Se atendían consultas telefónicas sobre utilización de nuevos excipientes o “modus operandi” tanto de farmacéuticos valencianos como de otras comunidades. Procurábamos en el laboratorio resolver, ayudar e informar al compañero farmacéutico sobre la moderna terapéutica dermatológica y en general sobre cualquier tipo de preparación magistral. En él se realizaban todo tipo de fórmulas, siendo las más frecuentes las dermatológicas en diferentes formas farmacéuticas: champús, soluciones, cremas, suspensiones, cápsulas, polvos. La elaboración de fórmulas magistrales se incrementó considerablemente, así como los farmacéuticos que venían a realizarlas.

Como dato curioso el movimiento de los años 1977 y 1978, fue el siguiente:

Formulaciones	Año 1977	Año 1978
Emulsiones	2215	2055
Soluciones	797	1040
Suspensiones	198	281
Pastas, pomadas	182	234
Cápsulas	811	752
Polvos	135	56
Óvulos, barritas labios, supositorios, etc.	5	33
TOTALES	4343	4451

Hacia finales del año 1979, hacíamos una invitación personal y en nombre del MICOV de Valencia al resto de Colegios de Farmacéuticos de España para que realizaran la misma labor en pro de la formulación magistral, que crearan laboratorios como el nuestro y así prestar un servicio, una ayuda a sus colegiados, ser una continuación de las enseñanzas adquiridas en las facultades. Nos ofrecíamos a prestar la ayuda e información galénica a quien lo solicitara en pro de la formulación magistral y de la clase farmacéutica. Aumentaron considerablemente las fórmulas magistrales que llegaban a la oficina de farmacia. La formulación magistral tomó gran auge e importancia, sobre todo en el campo de la dermatología. Hubo un renacimiento de la fórmula por parte del médico, aparecieron novedades terapéuticas, había continuos avances en especial en dermatología. Sin olvidar que también la fórmula magistral se aplica a otras ramas de la medicina humana y veterinaria. Pero este renacimiento no consistió en volver a lo clásico, sino de renovación con formulaciones de nuevos principios activos, entre ellos: ácido retinoico, POTABA, cromoglicato disódico, hidroxiurea, 8 MOP, zinc acetato, zinc sulfato...

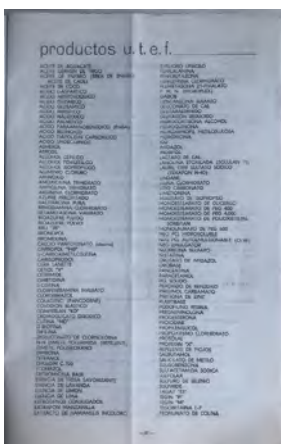
En ese renacimiento de la formulación por parte del médico, no fue ajena U. T. E. F. y los farmacéuticos valencianos entre otros.

U.T.E.F: *Unión de Técnicas Españolas Farmacéuticas* era una sociedad que cubría las necesidades profesionales farmacéuticas, entre ellas la formulación magistral. Organizaba reuniones periódicas de las distintas técnicas, pues tenía que estar al día ante la constante evolución

de la profesión. La técnica de dermofarmacia tenía bastantes publicaciones, monografías sobre excipientes, principios activos usados en la elaboración de pomadas, emulsiones, soluciones, champús... La técnica de galénica también tenía publicadas monografías de los principios activos que tenía en existencias y de las altas que se iban produciendo. Contaba con compañeros farmacéuticos becarios que diariamente podían asesorar y solucionar algún problema de la profesión. El farmacéutico disponía de todo lo necesario para la elaboración de una fórmula magistral o un cosmético: principios activos, excipientes, envases, etiquetas.



3.- Etiquetas de UTEF



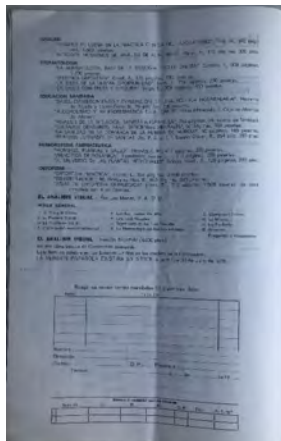
4.- Productos de UTEF



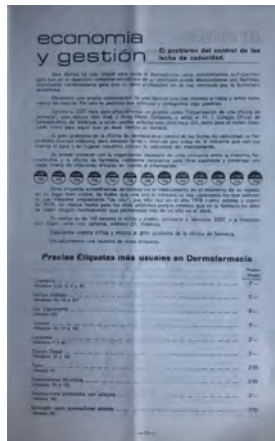
5.- Sección de librería de UTEF



6.- Etiquetas UTEF



7.- Librería UTEF



8.- Librería UTEF

vía oral ya que es principio activo de especial control médico.

Aciclovir; antifúngicos imidazólicos como ketoconazol. La teofilina de liberación retardada era una aportación valiosa al tratamiento con fármacos adrenérgicos durante los ataques agudos de asma.

El *tacrolimus* (Fujimycin), potente agente inmunosupresor, era uno de los fármacos más importantes incorporados en los últimos años al arsenal terapéutico. Aprobado inicialmente para el tratamiento de la dermatitis atópica el vehículo graso en el que se registró no era el más adecuado en muchas zonas corporales como la facial por lo que otros vehículos utilizados en formulación parecen más adecuados. Esta acción inmunomoduladora sin los efectos de atrofia como los corticoides, ha empezado a ser estudiada en otras indicaciones con buenos resultados. Entre las que cabe mencionar el liquen plano oral, dermatitis de contacto, vitíligo, dermatitis seborreica, rosácea, en psoriasis de zonas flexurales, psoriasis en placas cuando va acompañada de ácido salicílico y otros. Estos principios activos marcaron un antes y un después en dicha terapéutica.

Esto exigía nuevos excipientes, entre ellos: base O/A 1011®, Neo PCL® O/A, base F2230®A/O, base F5® A/S.

Determinadas patologías como envejecimiento cutáneo, atopia, acné, rosácea, dermatitis seborreica, son beneficiarias de estas bases.

Se vivía un momento de transformación social en España y la farmacia española no podía quedarse al margen. Se abrían nuevas necesidades en su actualización, ahí estaba Expofarmacia ofreciendo por un lado el aspecto científico-técnico, es decir, especialidades y por otro el informativo-comercial. Siendo fundamental la labor del MICOFV como representante de las inquietudes científicas de los farmacéuticos (entre ellas: formulación magistral) y como organizador.

En efecto, en 1983 se celebró en Valencia del 26 al 29 de mayo y por primera vez en España, el **I Congreso Internacional de Expofarmacia**. Según comentaba D. Salvador Ibáñez Hernando, presidente del MICOF de Valencia, Expofarmacia no tenía antecedentes en España, a nivel europeo estaba IFARMEX que se celebraba cada año en distintas ciudades europeas. Y la razón de que se celebrara en Valencia era para llevar a cabo un proyecto del MICOF de intentar coordinar las Técnicas

Profesionales Farmacéuticas de UTEF con una exposición técnico- comercial contando, decía, para su desarrollo con el Palacio de la Feria Muestrario Internacional de Valencia. Además, durante el Congreso se celebró una asamblea de presidentes de Colegios y un pleno del Consejo General, celebrando sus respectivas asambleas las distintas Vocafías Nacionales.

Continuaban celebrándose en años posteriores. En el año 1990 Expofarmacia triunfaba en Ipharmex en Lyon. En Expofarmacia del año 1991, hubo menos interés y los organizadores valencianos querían darse a conocer en Europharmex que se celebraba todos los años en Italia



11.- Primer Expofarmacia

Continuación de la actividad y desarrollo de la formulación magistral, del medicamento individualizado en los farmacéuticos valencianos:

El renacimiento de la FM no fue en el sentido de una «vuelta a lo clásico» sino de renovación con nuevas formulaciones de nuevos principios activos que exigen nuevos excipientes y, todo ello, unos mayores conocimientos teóricos y prácticos del farmacéutico, conocimientos que le son difíciles de adquirir por falta de bibliografía. Ante este reto de la nueva terapéutica, el farmacéutico se encontraba con diversos problemas como los de no encontrar información tanto bibliográfica como farmacológica sobre ciertos principios activos, ni de sus excipientes. A veces se desconocía el *modus operandi*, las bases o excipientes compuestos que vehiculizaban a los principios activos, muchas veces las recetas eran muy escuetas y no trascendía de su lectura ninguna indicación al respecto. También existía desconocimiento de indicaciones, dosificación, conservación, duración del tratamiento. Era conveniente poner el máximo de información al alcance de todos los compañeros, ya que el prestigio profesional no debe basarse sólo en individualidades a quienes se les reconoce el debido mérito e importancia, sino en que todos los compañeros farmacéuticos estén dispuestos a elaborar profesionalmente cuantas prescripciones formule la clase médica. No existía un formulario nacional en nuestro país, había un vacío. Se consultaba con frecuencia la Farmacopea Oficial Española novena edición y el Formulario Español de Farmacia Militar séptima edición. Se estaba demandando más información técnica sobre principios activos y excipientes. Es por ello por lo que se emprendió por nuestra parte una obra que recogiera los mejores datos, siempre después de meditada consideración, para quitar lo superfluo y contrastar lo definitivo, para que todo lo que se encerrara en la obra fuera de utilidad para el quehacer profesional del compañero farmacéutico, bien de oficina de farmacia, bien en el servicio farmacéutico del hospital, ayudarles a resolver alguna dificultad en su elaboración.

El compañero Dr. D. Vicente Baixauli y yo quisimos aportar un nuevo título a la escasa bibliografía galénica española para ayudar al resurgimiento de la fórmula magistral, había que ponerla a la altura de los conocimientos farmacológicos y terapéuticos del siglo XX. Fue grande el esfuerzo en la búsqueda de datos, búsqueda y compra de

p.a., monografías de p.a. con su modus operandi y su preparación para que fueran útiles. Emprendimos una obra quizás superior a nuestras fuerzas, exponiéndonos a una crítica, no siempre constructiva, con la que puede enfrentarse cualquier realización cara a la sociedad aún en un medio concreto como es el de la profesión farmacéutica. "...pero confiamos en la indulgencia del público que sabe apreciar la intención y las circunstancias" (Lagasca, García y Rojas Clemente en la Introducción a la "Criptogamia de España". Así también se expresa Carlos Pau en la parte *Al lector*, de su obra: "Notas Botánicas a la Flora española", fascículo I).



16.- Nuevos medicamentos y excipientes en formulación magistral



17.- La formulación magistral en la oficina de farmacia

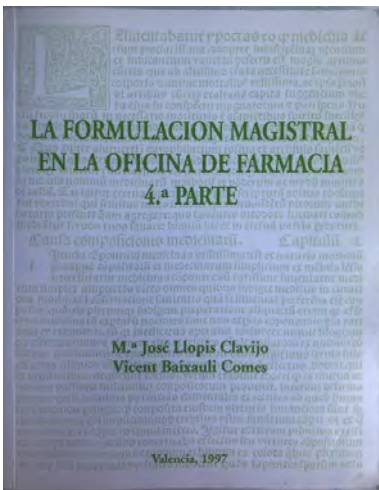


18.- La formulación magistral en la oficina de farmacia – 2ª parte

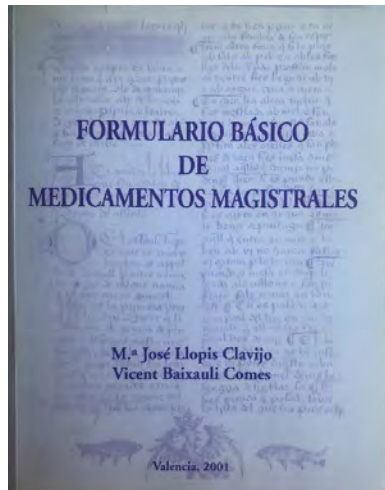


19.- La formulación magistral en la oficina de farmacia – 3ª parte

“Profundo y trascendental impacto que supuso para la farmacia española la aparición de la primera y segunda parte de esta obra dedicada a la formulación magistral...” (revista El Monitor de la Farmacia y de la terapéutica, nº 2230, octubre 1991).



20.- La formulación magistral en la oficina de farmacia – 4ª parte



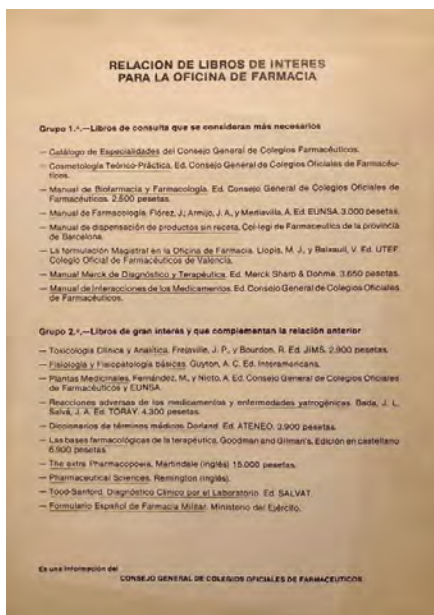
21.- Formulario básico de medicamentos magistrales



22.- Formulario básico de medicamentos magistrales – 2ª edición



23.- Formulario básico de medicamentos magistrales – 3ª edición



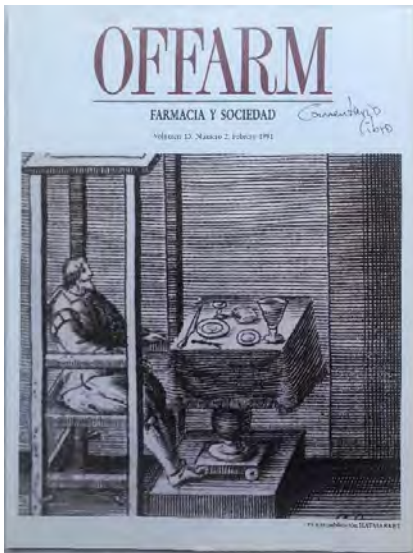
24.- Libros aconsejados por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos para tener en la oficina de farmacia

A raíz de nuestra labor, de nuestro trabajo, animamos a farmacéuticos que tenían interés por la formulación magistral. La FM estaba en auge, se mostraba mucho interés por ella. Prueba también de ello era su presencia en las revistas profesionales que le dedicaron su capítulo correspondiente, así: OFFARM, EL MONITOR DE LA FARMACIA Y DE LA TERAPÉUTICA, ACOFAR Revista del

Mundo Farmacéutico, CUADERNOS DE FARMACIA del MICOF de Valencia, Boletín de Información Sanitaria suplemento de la Revista IBYS, EL FARMACÉUTICO, FARMACIA PROFESIONAL Economía y Gestión.



25.- Revista de la asociación española de farmacéuticos de hospitales



26.- Offarm, revista profesional



27.- Correo farmacéutico, actualidad profesional



28.- Revista de Fitoterapia



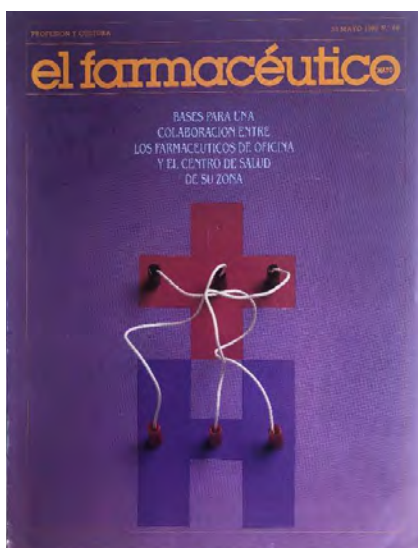
29.- La Revista de Farmacia



30.- IbyS, Boletín de información sanitaria, suplemento de la revista



31.- Revista del MICOFV



32.- Revista profesional, El farmacéutico



33.- Revista profesional, Farmacia Profesional



34.- Revista Grupo Cofares, Mundo Farmaceutico



35.- Pharm, revista profesional



36.- Hefame, boletín informativo de hermandad farmacéutica del medicamento 37.- Farmacia Profesional, revista farmacéutica del medicamento

Alentamos a sociedades formuladoras como AFA, AEF. Eran muchos los farmacéuticos implicados.

La Asociación de Formulistas de Andalucía (AFA) se constituyó en 1995, con el nombre de Asociación Andaluza de Farmacéuticos Especialistas en Fórmulas Magistrales, con el fin de promover la formulación magistral y defender los intereses de los farmacéuticos formulistas. Dos años más tarde se promovió desde Andalucía la creación de una Asociación de ámbito nacional, la Asociación Española de Farmacéuticos Formulistas, y durante unos 10 años la Asociación andaluza se diluyó en la nacional.

A finales de 2007, ante el cambio de legislación autonómica, se activó de nuevo la Asociación andaluza y, desde Andalucía, pero no restringiéndose al ámbito regional (puesto que, de entre sus aproximadamente 200 asociados, más de 40 son de otras partes de España distinta de Andalucía), siempre realizando un gran trabajo para que la formulación magistral no decaiga.

Así, en noviembre de 2008 tuvieron lugar unas Jornadas Farmacéuticas en las que participaron farmacéuticos de Portugal, Francia e Italia que informaron de cuál era la situación de la farmacia y de la formulación en sus respectivos países y se pudo comparar con la de España, especialmente en unos momentos en que se estaba debatiendo la continuidad del modelo farmacéutico.

En abril de 2009 organizó un Symposium para la Unificación de Criterios en Formulación Pediátrica que tuvo una gran acogida entre farmacéuticos comunitarios, de hospitales, CIM y universidades, a partir del cual se creó un comité permanente de seguimiento de las conclusiones.

AEFF es Asociación Española de Farmacéuticos Formulistas, para potenciar la fórmula magistral que es lo que da sentido a la oficina de farmacia como lugar donde se desarrolla una labor profesional, y prestar a sus miembros asistencia técnica y jurídica, representar a los formulistas ante la Administración pública y ante la clase médica y lugar en el que se puedan intercambiar experiencias. AEFF se creó en febrero de 1997. La sede estaba en Sevilla, trasladándose a Madrid en el 2008. La misión era la de divulgar la fórmula magistral. Así organizaba en fines de semana encuentros de farmacéuticos formulistas en diversas ciudades españolas; sesiones formativas a médicos, que despertaron gran interés y con el proyecto Formula 2015 divulgar la formulación entre los prescriptores que solicitaban mucha información, aspecto éste importante. Era tal el interés por la formulación, por las novedades, por estar al día que se hicieron congresos de formulación en varias ciudades españolas, fines de semana científicos... Así entre otras sesiones:

- Sesión Científica celebrada en Alicante en octubre del año 2000. Con el lema: Nuevos retos de las fórmulas magistrales: mejorar la calidad y la demanda.
- Congreso Científico, noviembre del año 2001 siendo la sede Valencia. Tema: Formulación Magistral, una Terapéutica Personalizada.
- Congreso Científico celebrado en Pontevedra en noviembre del año 2002. Lema: Laboratorios colegiales. Calidad en Formulación Magistral. La Formulación magistral en Pediatría. Bases Hipoalergénicas

- Fin de Semana Formulista en Sevilla (Figura 38), noviembre del año 2003. Entre los temas: Programa Informático de Formulación del Colegio de Valencia. Control de la Caducidad de la Materia prima. Noticias del Formulario Nacional.
- En noviembre del año 2004 en Ciudad Real. La Formulación Magistral en Oftalmología. Las Novedades en Formulación. La Atención farmacéutica en Formulación Magistral Dermatológica. Constitución de la Asociación Internacional de Farmacéuticos Formulistas- International Society of Compounding Pharmacist (ISC).

CONGRESO CIENTIFICO DE LA
ASOCIACION ESPAÑOLA DE
FARMACEUTICOS FORMULISTAS

I CONGRESO INTERNACIONAL
DE FORMULACIÓN MAGISTRAL

Ciudad Real

10 noviembre a 13 de noviembre
de 2004

Con la colaboración del Colegio
Oficial de Farmacéuticos de Ciu-
dad Real



38.- Fin de semana formulista de AEFF, Sevilla 2003

El 13 de noviembre de 2004, finalizado el Congreso, se constituyó la SOCIEDAD INTERNACIONAL DE FORMULACIÓN MAGISTRAL (INTERNATIONAL SOCIETY OF COMPOUNDING ISC) (Figura 39). Salvo aquellos socios que dijieran no, todos pasarían a ser miembros de la ISC. Tendría su sede en Madrid, Oporto y Nueva York. Su objetivo era proporcionar información, asesoramiento a los farmacéuticos sobre fórmulas magistrales.



39.- Sociedad internacional de formulación magistral



40.- X Congreso de formulación magistral, AEEF. Lema: Origen y Futuro.



41.- XI Congreso de formulación magistral



42.- XII Congreso de Formulación Magistral. Temas entre otros: *La Formulación Magistral en el Mundo. Formulación Magistral en Podología. Nuevas Terapias en el Tratamiento del Dolor*

nacional de Formulación Magistral celebrado en noviembre de 2004 en Ciudad Real, del Dr. Loyd V. Allen, editor de *International Journal of Pharmaceutical Compounding* y del Dr. Carlos Mauricio Barbosa, director de CETMED (Centro Tecnológico do Medicamento) de Portugal. MICOV de Valencia y farmacéuticos valencianos participaban y participan en estos Congresos de AEFF.

En el año 2018 AEFA estrenó nuevo sello de identidad: LASEMI, Sociedad Española del Medicamento Individualizado. Participando en la Jornada de Formulación organizada por el Colegio de Bilbao, en la Universidad de Salamanca, en el Congreso de Enfermedades Raras celebrado en la Universidad Católica San Antonio de Murcia, así como en el Grupo Nacional de Formulación dirigido desde el Consejo General... siempre con mucho interés, esfuerzo e ilusión por el medicamento individualizado.

Países vecinos como Portugal, interesados por la formulación que se hacía en España, estaban en contacto con nosotros, participaban en congresos científicos de la AEFF. También EE. UU., con la asistencia al I Congreso Inter-

¿Posibles dificultades del farmacéutico en la formulación magistral?

El farmacéutico ofrece muchas actividades dirigidas hacia el cuidado específico de la salud de las personas, una de ellas es la elaboración del medicamento individualizado. Y es que según los términos recogidos en la Ley 14/1986 General de Sanidad de 25 de abril y la Ley 25/1990 de 20 de diciembre del Medicamento, “las oficinas de farmacia son establecimientos sanitarios privados de interés público, sujetos a la planificación sanitaria que establezcan las Comunidades Autónomas, en las que el farmacéutico titular asistido en su caso por farmacéuticos o técnicos, deberá prestar una serie de servicios básicos a la población, entre ellos: la Elaboración de Fórmulas Magistrales y Preparados Oficinales, según los procedimientos y controles establecidos”.

Las Administraciones Autonómicas que habían asumido competencias sanitarias, iban desarrollando su propia legislación sobre formulación magistral, destacando las diferentes Ordenaciones Farmacéuticas, que establecían los distintos requisitos técnico-sanitarios de las oficinas de farmacia y servicios de farmacia hospitalaria.

En 2001 aparece el Real Decreto 175/2001 de 23 de febrero. Con esto nos equiparábamos a la industria farmacéutica, teníamos y tenemos que elaborar medicamentos de calidad, seguros y eficaces.

En el año 2009 aparecen nuevas dificultades a la formulación. Sale la lista de principios activos autorizados en España. El BOE de 20 de julio de 2009 publicaba el RD 1015/2009 en el que hacía 3 clasificaciones de los medicamentos en situaciones especiales:

- Uso compasivo de medicamentos en investigación
- Utilización de medicamentos no autorizados en España
- Uso de medicamentos autorizados, pero para usos distintos a los autorizados

Para el uso compasivo y para la importación establece la necesidad de una autorización administrativa, pero se simplifican los trámites.

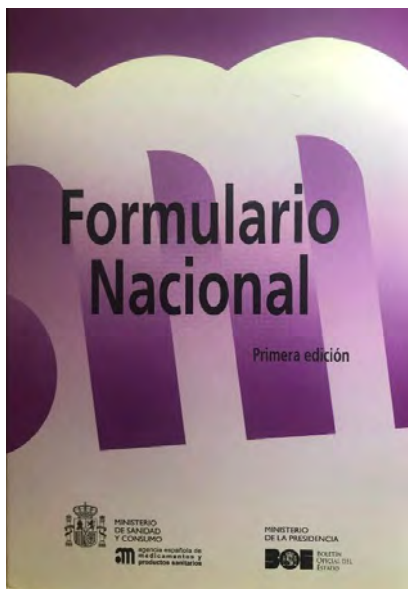
Pero para aplicar un medicamento autorizado para una indicación que no figure en la ficha técnica, solo hace falta que no exista alternativa terapéutica autorizada, que el médico lo haga constar en la historia clínica con la justificación adecuada y que se informe al paciente y se obtenga el consentimiento de acuerdo con la Ley 41/2002.

El MICOFV, a pesar de la legislación que iba surgiendo y que pudiera afectar a la formulación magistral, siempre estuvo ahí con sus presidentes: Salvador Ibáñez, Pilar Machancoses, Javier Climent, María Teresa Guardiola, defensora y gran luchadora, apoyando la labor de los farmacéuticos valencianos y la labor del MICOF en formulación magistral. Teníamos el RD 175/2001, pero no el Formulario Nacional.

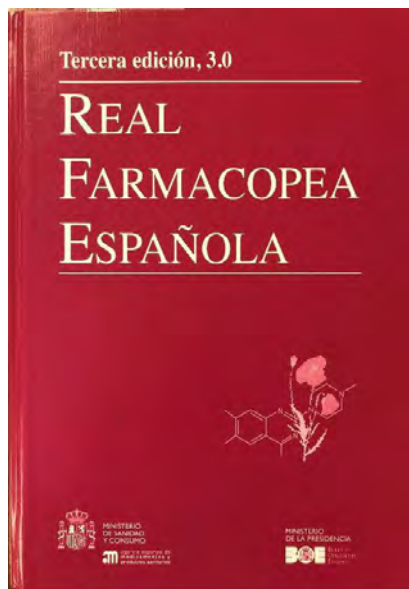
FORMULARIO NACIONAL Y REAL FARMACOPEA ESPAÑOLA

Libros de tenencia obligatoria en la oficina de farmacia

La primera edición de la Real Farmacopea Española es de 1997 y la tercera (Figura 44) del 2005.



43.- *Formulario Nacional*



44.- *Real Farmacopea Española*

En la primera actualización del FN se incluyeron 9 monografías de preparados oficinales estos eran los que se aprobaron con posterioridad a la primera edición del Formulario Nacional:

Monografías de Preparados Oficinales

- FN/2006/PO/034: Agua de alibour.
- FN/2006/PO/035: Alcohol de romero al 5%.
- FN/2006/PO/036: Alcohol glicerinado.
- FN/2006/PO/037: Crema analgésica de salicilato de metilo, mentol y alcanfor.
- FN/2006/PO/038: Eosina al 2%, solución acuosa de.
- FN/2006/PO/039: Minoxidil al 2%, solución de.
- FN/2006/PO/040: Polvos pédicos.
- FN/2006/PO/041: Pomada de bálsamo de Perú.
- FN/2006/PO/042: Sulfato de zinc, solución al 0,1% de.

El MICOV de Valencia, como siempre, estuvo al lado del colegiado facilitando el modelo que constaba en el Anexo II (Figura 45) como solicitud de licencia para la elaboración de preparados oficinales que cada farmacia estaba realizando.

45.- Solicitud de elaboración de preparado oficial

Se tenían que solicitar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, debiendo cumplir unos requisitos:

- Principios activos de reconocida utilidad terapéutica, que avalen 10 años de uso demostrado con el Libro Recetario.
- Estar indicados para prevención o tratamiento de síntomas menores, siendo seguros y eficaces para esa indicación.
- No ser preparaciones parenterales.
- Bibliografía: autor, título, edición y página.

Ofreciéndose el MICOF como intermediario ante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Estamos en el siglo XXI y se han promulgado unas Normas de Correcta Elaboración y Control de Calidad de Fórmulas Magistrales y Preparados Oficinales, cuyo objetivo es que el farmacéutico elaborador sea capaz de asegurar la calidad de sus preparaciones. Con la aplicación de estas Normas, se demostrará documentalmente que el medicamento elaborado tanto en las Oficinas de Farmacia como en los Servicios de Farmacia Hospitalaria cumple con las exigencias de calidad, eficacia y seguridad que la Ley del Medicamento exige a todos los medicamentos.

La aplicación de las Normas (que entraron en vigor en febrero del 2003) en las Farmacias españolas, se pensaba iba a producir a la inmensa mayoría, innumerables problemas de adaptación, de falta de adecuación, de espacio, de tiempo, y sobre todo de tipo económico.

Estas Normas llegaron antes que el Formulario Nacional ya que la primera edición del Formulario Nacional es de finales del año 2003.

Quizás estas normas fuesen mejor entendidas por los farmacéuticos si hubieran estado enmarcadas dentro del Formulario Nacional como indica la Ley del Medicamento. Frente a esto nuevo, Colegios de Farmacéuticos y demás colectivos tenían que dejar de lado sus diferen-

cias y aunar esfuerzos para facilitar que el mayor número de farmacias pudieran hacer frente a dichas normas.

En definitiva, estas normas deberían obedecer al lógico proceso de superación que requiere una actividad ya consolidada durante mucho tiempo y que necesitaría demostrar la calidad con que se efectúa.

MICOF ANTE EL REAL DECRETO

Convocó reuniones comarcales que se celebraron en Valencia, en las que se concienció a los farmacéuticos para seguir con la formulación magistral. El Real Decreto obligaba a mejorar los laboratorios de las oficinas de farmacia. Dejar la formulación era perder parte de la profesión que se asienta sobre ella y sobre la atención farmacéutica y de acuerdo con la Ley 16/1997 es una obligación del farmacéutico hacer medicamentos individualizados. Frente a la aparición del Real Decreto, el Colegio de Valencia dio tres pasos: interpuso recurso, que se perdió, constituyó una comisión cuyo resultado fue la Guía, y convirtió el laboratorio colegial en un laboratorio de referencia para apoyo de las farmacias implicadas en formulación magistral.

El MICOF de Valencia continuaba con una de sus más fecundas tradiciones, la farmacia española tenía en Valencia el núcleo más numeroso, avanzado y activo de farmacéuticos.

Con motivo de la entrada en vigor del RD 175/2001 sobre Normas de correcta elaboración y control de calidad de FM y PO, el Muy Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Valencia definió un Plan de actuación para facilitar la adaptación del laboratorio galénico de las oficinas de farmacia y servicios de farmacia, a dicho R.D., proporcionando la información, servicios y herramientas necesarias para su aplicación.

Así constituyó una comisión de formulación magistral, como paso previo a la realización de una Guía de Calidad, integrada por profesionales que ejercen en O.F, profesores de Facultad y compañeros que desarrollan su actividad en el departamento de F.M. del MICOF. Las

reuniones se celebraban con una frecuencia semanal durante 2 años.

La comisión de formulación magistral del MICOV (Figura 46):

Baixauli Comes, Vicente	Iborra Millet, A.
Baixauli Fernández, Vicente J.	Llopis Clavijo, M ^a José
Cardós Marcos, José	Llora Llopis, M.
Cebrián Fajardo, S.	Llorca Bertomeu, Vicenta
Cortés García, C.	Miguel Villalba, R.M.
Del Cacho Muratori, M ^a .S.	Navasquillo Iborra, Amalia
Feijóo Moreiras, M ^a .S.	Ojeda Peyró, José Enrique
Fernández del Moral Cosme, Antonio J.	Perles García, M ^a Teresa
Ferriols Lisart, F.	Santamatilde Meseguer, E. M.
García Zaragoza, M ^a Eugenia	Sorlí Sal, Celia
Guardiola Chorro, M ^a Teresa	Zaragoza Salom, Nieves
Herrero Cosín, Primitivo	



46.- Miembros de la comisión de formulación del MICOV

GUÍA DE CALIDAD:

Esta obra no era una simple enumeración del articulado de este Real Decreto, ni la copia de los PNT de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. La publicación iba más allá, trataba de ser un compendio de todo lo relacionado con la FM. Era la adaptación de la actividad esencial del farmacéutico a la nueva legislación.

El MICOF la edita 400 años después de su primera farmacopea, la "*Officina Medicamentorum*" de 1603, la 1a Real Farmacopea Española, pues fue ratificada con la firma del rey Felipe III. La obra comprendía casi 600 páginas distribuidas en dos carpetas con anillas para facilitar su actualización.

En el primer tomo se incluía un Manual de Calidad con un glosario de cien definiciones y 27 Procedimientos (Generales y PNT), algunos de los cuales no estaban publicados por la citada Agencia. En ciertos PNT se incluían Anexos con información actualizada sobre Listas de estupefacientes y psicótopos, materias colorantes autorizadas, excipientes de declaración obligatoria, etc. También se citaba la naturaleza de los riesgos específicos de sustancias y preparados peligrosos y consejos de seguridad y pictogramas. Así mismo los tipos de receta médica y veterinaria y toda la legislación aplicable (Proseremes, tratamientos peculiares, etc.). También había nuevos PNT como el de papelillos, preparaciones oftálmicas y elaboración de cápsulas gastrointestinales incluyendo los granulados entéricos.

En el 2º tomo, diversos capítulos sobre formas farmacéuticas y el control de calidad de producto terminado.

La parte final, comprendía una amplia información de legislación y bibliografía sobre estas materias y un formulario con un centenar de FM nuevas, cuyas monografías respondían a los requisitos de estas Normas. Y de bastantes formas farmacéuticas: emulsiones, geles, pastas pomadas suspensiones, jarabes, polvos, papelillos, lápices labiales, colirios y cápsulas duras.

¿De qué material se dispuso?

- Real Decreto 175/2001 y Normas ISO 9001:2000.
- Bibliografía y Documentación Técnica diversa, del MICOF.

Era un buen complemento al Formulario Nacional, falto de muchas de estas formulaciones.

El M.I.C.O.F., a través del trabajo desarrollado por su comité de expertos en F.M. facilitó una adaptación rápida y completa del laboratorio galénico al Real Decreto 175/2001.

SOFTWARE DE GESTIÓN Y CALIDAD MAGISTRA MICOF

Para su realización se creó un departamento de proyecto integrado por farmacéuticos, técnicos informáticos, entre ellos don José M.^a de Paz, y diseñadores. Se programaron y ejecutaron reuniones periódicas con los miembros de la Comisión de F.M. destinándose recursos informáticos tales como ordenadores, licencias de software y material de imprenta.

“Magistra MICOF” proporcionó y proporciona, una herramienta informática para gestionar el laboratorio de F.M. de acuerdo con la normativa establecida en el R.D. 175/2001, permitiendo al farmacéutico realizar su trabajo de una manera fácil, rápida, intuitiva y completa.

Continuando con la ayuda del MICOF al farmacéutico, se organizaron las jornadas de adaptación de las oficinas de farmacia al Real Decreto 175/2001.

JORNADAS DE ADAPTACIÓN DE LAS OFICINAS DE FARMACIA AL REAL DECRETO 175/2001

Estas jornadas querían facilitar la comprensión de los Procedimientos Normalizados de Trabajo y toda la documentación necesaria para la acreditación de sus laboratorios y también orientarles y animarlos a revalorizar el acto profesional farmacéutico por excelencia que es la elaboración de medicamentos.

También fue objetivo primordial que estas jornadas de formación llegasen al mayor número de compañeros posible para ello, la comisión realizó varias y además las impartió en las distintas zonas que componen el mapa farmacéutico.

Como material se dispuso:

- RD 175/2001
- Guía de Calidad del MICOV de Valencia
- Documentos para cumplimentar un ejemplo práctico:
 1. Hoja de subcontrataciones.
 2. Formatos de orden de compra, de registro de materia prima, de registro de material de acondicionamiento, de etiqueta de materia prima y material de acondicionamiento, de procedimiento de elaboración y control para fórmulas no tipificadas, de parte de elaboración de FM y PO, de hoja informativa para el paciente.

Este material se entregó a todos los asistentes. Como método se realizó dinámica de grupos.

Las Jornadas constaban de una parte teórica de 2 horas de duración y una práctica, también de 2 horas.

En cada jornada se inscribieron 40 personas distribuidos en 4 grupos.

Cada grupo estuvo integrado por 10 compañeros, conducidos por 1 miembro de la comisión de FM del MICOV.

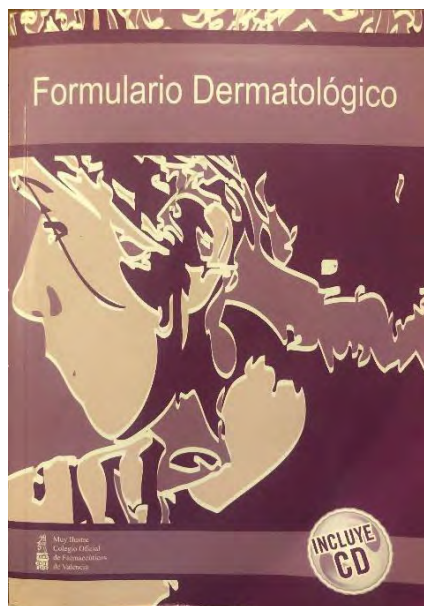
La parte teórica se desarrolló en el salón de actos del MICOV

La parte práctica se desarrolló en el laboratorio colegial que tuvo que adaptarse a la nueva normativa.

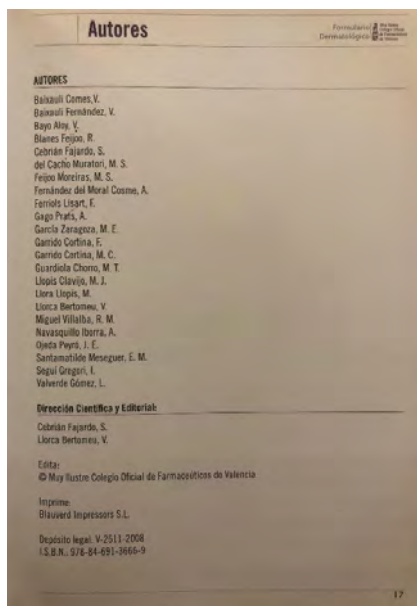
Estas jornadas contribuyeron a la formación y aprendizaje práctico de las de Normas de Correcta Elaboración y Control de Calidad de FM y PO, de numerosos compañeros interesados por la F.M.

Esto habría de suponer por parte de los farmacéuticos un interés creciente para adaptarlo a su oficina de farmacia, para cumplirlo, ya que la elaboración de medicamentos (fórmulas magistrales y preparados oficinales) es la más genuina, la más alta función de nuestra profesión.

Como continuación del apoyo del MICOFV al farmacéutico para facilitarle la realización de fórmulas magistrales y así cumplir de forma rigurosa la legislación que regula esta faceta farmacéutica, su comisión de formulación elaboró el “Manual de Información Individualizada al Paciente en Formulación Magistral”. Se ayudaba y orientaba al farmacéutico a elaborar los prospectos y al mismo tiempo al paciente ya que se redactaron en un lenguaje de fácil comprensión. También el Formulario Dermatológico:



47.- Formulario dermatológico



48.- Autores del Formulario dermatológico

Las normativas técnicas, galénicas y documentales que nos han exigido años atrás, lejos de desanimarnos, han servido para alcanzar un nivel profesional y de calidad valorado y respetado. Y puesto que

ahora estamos inmersos en procedimientos, vamos a recordar qué es un PNT: Es la abreviatura de PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO.

El Real Decreto 175/2001 de 23 de febrero sobre Normas de Correcta Elaboración y Control de calidad de Fórmulas Magistrales y Preparados Oficinales define los protocolos como:

«Los procedimientos escritos y aprobados según las normas de correcta elaboración y control de calidad que describen, de forma específica, las actividades que se llevan a cabo tanto en la elaboración de una fórmula magistral o preparado oficial como en su control de calidad»

Con esta documentación se asegura que todo el proceso de fabricación del medicamento está protocolizado desde el principio en la obtención de las materias primas hasta la dispensación del medicamento obtenido. Con un PNT queremos conseguir que todas las operaciones que vayamos a realizar en la elaboración de medicamentos se hagan de la misma manera. Todos los PNT tendrán el mismo diseño y formato uniforme.

Adquisición de materia prima:

El capítulo IV de las Normas de Correcta Elaboración trata de materias primas y material de acondicionamiento; en su introducción indica: Dada la trascendencia de las materias primas en la calidad de las fórmulas magistrales y preparados oficinales, el farmacéutico debe tener especial cuidado en la recepción, cuarentena, etiquetado, origen y controles de calidad, manipulación, almacenaje y conservación de estos.

Los principios activos empleados en la fabricación de medicamentos tienen que adquirirse en centros inscritos en el Registro Unificado de Empresas de Sustancias Activas (RUESA), establecido en el Real Decreto 824/2010 de 25 de junio por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de p.a. de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación. La normativa obliga a estas empresas a inscribirse en dicho registro para permitir a las autoridades competentes ejercer las funciones de control y supervisión, así como verificar que cumplen con las directrices

de calidad de la Unión Europea que le son aplicables.

En el caso de un centro autorizado se considera suficiente para asegurar la calidad del producto, el número de referencia de control y el boletín de análisis firmado por el director técnico de dicho centro. Sin embargo “dado que la responsabilidad de la calidad de la fórmula magistral o del preparado oficial corresponde al farmacéutico preparador, se considera conveniente que éste verifique, como mínimo la identidad de las materias primas suministradas mediante alguna prueba de identificación ya que el responsable último siempre es el farmacéutico.

JUSTIFICACIÓN DE LA FÓRMULA MAGISTRAL

Aporta ventajas sobre los medicamentos de fabricación industrial, y es que son muchas las situaciones, motivos, que justifican el empleo de la fórmula magistral. Entre ellos:

- Ser un freno a la automedicación.
- Poder formular sólo el número de unidades terapéuticas necesarias en cada tratamiento.
- Una mayor eficacia medicamentosa al poder prescribirse dosis individualizadas, adaptables conforme avance el tratamiento y en cada periodo de este, obteniéndose por tanto una mayor eficacia en la farmacovigilancia del medicamento y en los objetivos de la farmacia clínica. Así el ácido 13—cis retinoico por vía oral en casos de acné más severos y ofreciendo la ventaja en formulación magistral de que puede prescribirse con una dosificación ajustada al peso corporal del paciente, es decir personalizar la terapéutica, adaptarse a la situación concreta siendo esto de suma importancia para conseguir la calidad final de la terapéutica aplicada.

- Revaloriza el acto médico. Los médicos ven en la FM un medio eficaz para la medicina.
- Revaloriza la profesión farmacéutica.
- Comunicación médico-farmacéutico

La FM se prepara en el momento que se solicita, es individualización de tratamiento. Este proceso de individualización lo podemos desglosar en dos niveles:

A) En la prescripción médica:

Muy útil **en oncología** para tratar efectos secundarios causados por el tratamiento oncológico y que afectan a la calidad de vida del paciente. Ej: saliva artificial (radioterapia). Enjuagues bucales para mucositis producida por quimioterapia.

En **situaciones de desabastecimiento**, la formulación magistral puede ser la opción más rápida y eficaz. En algunos casos es la única alternativa terapéutica que existe para el paciente, como ocurrió con Fortecortín, la AEMPS contempló como posible solución formular dexametasona.

Medicamentos huérfanos: los medicamentos huérfanos son los que pueden salvar vidas o aliviar a pacientes, pero no están disponibles por motivos económicos, falta de mercado suficiente, no ser viables comercialmente, o por motivos de patentes. Se emplean para prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades raras (en la UE aquellas que tienen una prevalencia inferior a 50 casos por 100.000 habitantes, es decir afecta a 1:2.000 habitantes; también se trata de una afección que pone en peligro la vida o discapacidad crónica o grave o merma notable de la calidad de vida). Ahí está la FM, ej: acetato de zinc 5mg/ml en solución para enfermedad de Wilson. Bosentan, sildenafil para hipertensión pulmonar primaria. Debido al gran problema de salud pública que plantea la existencia de los medicamentos huérfanos, los farmacéuticos formulistas tenemos un gran campo desde el punto de vista sanitario, científico y social.

La FM es herramienta de primer orden en el tratamiento de los

enfermos de sensibilidad química múltiple, permite administrar medicamentos a medida del enfermo y evitar aquellos excipientes perjudiciales para ellos. Se adapta a cada caso, suponiendo una mejora en la calidad de vida de estos pacientes.

La **formulación pediátrica** es una necesidad que no puede suplirse con otros medios. La mayoría de las especialidades comerciales no tiene dosis para pacientes pediátricos, lo que hace imprescindible la Formulación Magistral para estos pacientes. El farmacéutico tiene que hacer un especial esfuerzo para informarse, en seminarios, jornadas técnicas, revistas profesionales... El farmacéutico, además, tiene que proporcionar información a los padres sobre el uso y la conservación del medicamento. Así se prescriben en pediatría suspensiones de espirolactona 5 mg/ml y omeprazol 2 mg/ml, entre otros.

OMEPRAZOL parte de elaboración:

Parte de elaboración : Omeprazol 2mg/ml susp csp			
Cliente:			
Nº parte	Nº Procedimiento	Forma Farmacéutica	Cantidad solicitada
2019000143	398	Suspensiones	250,00 ml

49.- Formulación pediátrica

Cubre lagunas terapéuticas.

Forma farmacéutica que no está en el mercado.

Preparar el medicamento más adecuado para cada tipo de piel.

Preparaciones con escasa estabilidad como: soluciones de captoprilo, ranitidina, furosemida, permanganato potásico.

Graduar la dosis conforme evoluciona el proceso patológico: retinoides, corticoides, minoxidil, antibióticos tópicos.

Dosis distintas a las comercializadas.

Posibilidad de asociar p.a. en la misma formulación, siempre que haya una justificación terapéutica: Como la asociación de antibióticos y comedolíticos en el tratamiento del acné:

• Ác. retinoico	0,025%
Eritromicina	4%
Gel hidroalcohólico c.s.p	100g

Ó disminuir los efectos secundarios de otro p.a	
como: ác.retinoico	0,05%
indometacina	3%
gel c.s.p	50 g

La ventaja de formular este tipo de asociaciones es que nos permite trabajar con rango de dosificaciones de los p.a. y no como la especialidad que será a dosis fija.

P.a. con formulación distinta a la que se encuentra registrada comercialmente:

Metronidazol	1%
Hidrocortisona	0,5%
Emulsión O/A c.s.p	50g

B) En la elaboración por parte del farmacéutico:

Recoger los datos del paciente.

Estudio detenido de la fórmula a realizar por la dosis: atención a los que se dosifican en microgramos: vit. B12, biotina, atropina sulfato, clonidina HCl, etinil estradiol, levotiroxina...

Evitar la utilización de sustancias a las que el paciente es alérgico.

Estudio del vehículo prescrito por el médico.

Mejora la **adherencia a los tratamientos** por forma farmacéutica, saborizantes....

Se tienen que elaborar con **excipientes que mejoren la tolerancia**, y/o eficacia (sin colorantes, sin lactosa...)

Elección del excipiente adecuado: base PFC(O/A)[®]; base F-5 A/S[®]; suspensiones liposomadas, ciclodextrinas; base Soft-Care 1722[®]; base O/A 1011[®]; ungüento emulsificante no iónico, base F 2230 A/O[®]. Emulsiones A/O. Emulsiones O/A. Crema-geles. Emulsiones glucídicas. Emulsiones A/S. Liposomas, gel de PLO (Pluronic Lecithin Organogel), lipogeles, bases de absorción, geles hidrófilos, suspensiones, soluciones, Parches transdérmicos. Estos sistemas respecto al resto de formas farmacéuticas dermatológicas, proporcionan una liberación controlada del principio activo y permiten una dosificación del fármaco más exacta que otras formas farmacéuticas dermatológicas.

Excipientes compatibles y los de vía tópica estén de acuerdo con la patología a tratar y zona del cuerpo en donde se va a aplicar por su capacidad de penetración y así ejerza su acción lo máximo posible.

En la selección de excipientes por vía tópica deberemos tener en cuenta los factores que intervienen en la absorción cutánea de los fármacos:

- Dependiente del preparado:
 - Relacionado con el p.a.: según su P_m, concentración, solubilidad del p.a.
 - Relacionado con el vehículo: penetrarán más/menos: según extensibilidad,
 - oclusividad... Sustancias que favorecen la penetración como tensioactivos....

- Dependientes del paciente:
 - Al aumentar la edad, el estrato córneo se engrosa y disminuye la hidratación, es por tanto menos permeable.
 - Tipo de piel: las secas menor absorción.
 - Estado de la piel: presencia de lesiones, pérdida de estrato córneo.
 - Localización de la afección, la piel tiene distinta permeabilidad y por tanto absorción: genital > párpados > ingles > axila > cara > pies > palmas manos > codos > rodillas.
 - Tipo de lesiones: agudas, emplearemos emulsiones de fase externa acuosa y en las crónicas emulsiones de fase externa oleosa.

La selección de la forma farmacéutica y excipientes es fundamental en la elaboración de FM y el farmacéutico debe conocer.

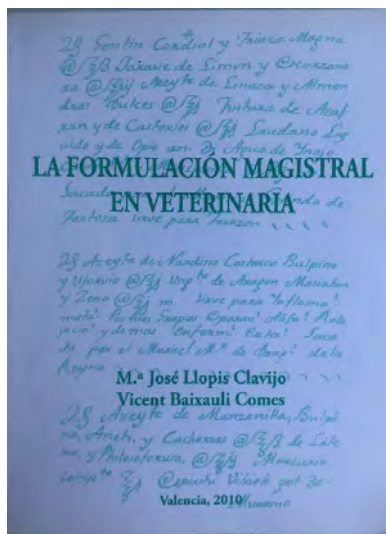
Es necesario mantenerse al día en el conocimiento de nuevos excipientes y vehículos utilizados en la formulación, para mejorar la eficacia de las fórmulas magistrales, en especial en dermatología, campo donde este tipo de preparaciones tiene un papel importante.

Formulación en podología: la ley 28/2009 equipara al podólogo con el médico a la hora de prescribir una FM. Esto obliga al farmacéutico a elaborar y dispensar el preparado solicitado.

El papel de la FM y su importancia como herramienta para **el veterinario**, sobre todo en explotaciones ganaderas. El farmacéutico dispensa recetas de veterinaria, pero como en medicina humana, también puede tener una prescripción de una fórmula magistral para un animal, ya que según Decreto 188/2001 de 27 de noviembre del Gobierno Valenciano en su artículo 11: "...La dispensación de FM y PO cuyo destino sea un determinado animal o explotación ganadera, que figure en la correspondiente prescripción veterinaria excepcional, sólo podrá efectuarse en las oficinas de farmacia legalmente establecidas, debiéndose etiquetar conforme a lo establecido en la legislación vigen-

te. Queda prohibida la preparación y comercialización de dichos preparados en establecimientos distintos a las oficinas de farmacia”.

Eran pocas las publicaciones sobre formulación magistral veterinaria. El Formulario Nacional en su primera edición, no contenía ningún P.O. veterinario. También escaseaban las enseñanzas y práctica de la formulación magistral animal. Es por ello que el compañero Dr. D. Vicente Baixauli y yo decimos continuar ayudando al farmacéutico en esta faceta del medicamento individualizado animal con la publicación del libro: “La Formulación Magistral en Veterinaria”.



50.- La formulación magistral en veterinaria

Siempre expuestos a una crítica por carencias u omisiones que pudiera haber, pero siempre abiertos a la corrección. En él se trató de Normativa y aspectos legales relacionados con la FM veterinaria, Ley 29/2006 de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios. RD nº 2098/2004 de 22 de octubre. Orden de 23 de enero de 2001 de la Conselleria de Sanidad de la Comunidad Valenciana sobre modelo de receta veterinaria y Decreto 188/2001 de 27 de noviembre del Gobierno Valenciano en su artículo 11:”.....La dispensación de FM y PO cuyo destino sea un determinado animal o explotación ganadera, que figure en la correspondiente prescripción veterinaria excepcional, sólo podrá efectuarse en las oficinas de farmacia legalmente establecidas, debiéndose etiquetar conforme a lo establecido en la legislación vigente. Queda prohibida la preparación y comercialización de dichos preparados en establecimientos distintos a las oficinas de farmacia y otras Resoluciones, Decretos y Leyes. En fin, una normativa básica en formulación veterinaria con aspectos legales que pueden sufrir variaciones. Y otra parte con monografías de principios activos, farmacología, excipientes incluidos en fórmulas magistrales veterinarias y su modus operandi.

CONTROLES DE CALIDAD:

Con el RD 175/2001 nos equiparamos también a la industria farmacéutica, por ello deben ser seguros, eficaces y de calidad los medicamentos que elaborem en nuestra oficina de farmacia. La fórmula magistral que hayamos elaborado tendrá que pasar por unos controles de calidad, distintos según la forma farmacéutica.

- En emulsiones:
 - Extensibilidad
 - Signo de la emulsión
 - Caracteres organolépticos o Peso final
- En cápsulas:
 - Caracteres organolépticos
 - Uniformidad de masa(espectrofotómetro)
 - Verificación de peso: % de desviación permitido:
 - < 300mg 10%
 - ≥ 300mg 7,5%
- Para cápsulas entéricas, además se hace el de disgregación
- En soluciones:
 - Evaluación de los caracteres organolépticos
 - Trabajar siempre en las mismas condiciones para tener siempre soluciones idénticas
 - Color: dependerá de p.a y excipientes
 - Aspecto: homogéneo, uniforme, transparente. No poseer partículas en suspensión, ni precipitados
 - Control microbiológico según RFE o Volumen final
- Suspensiones: control de calidad es igual que el de las soluciones.

- Pomadas: control de calidad:
 - Caracteres organolépticos
 - Índice de agua
 - Verificar peso
 - Extensibilidad
- Pastas: control de calidad:
 - Observación visual
 - Extensibilidad
 - Verificación de peso

ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN FORMULACIÓN MAGISTRAL:

Las fórmulas magistrales han sido durante siglos los únicos medicamentos disponibles, elaborarlas era la principal labor del farmacéutico y su diseño era y sigue siendo la mejor muestra de colaboración entre éstos y los médicos siempre buscando el beneficio del paciente, y es que la fórmula magistral constituye la mayor prueba de atención farmacéutica individualizada, ya que Heppler y Strand definen la Atención Farmacéutica como la provisión responsable del tratamiento farmacológico con el propósito de alcanzar unos resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente. Entre estos resultados se encuentran la reducción o eliminación de la sintomatología del paciente y la curación de la enfermedad.

La relación/interacción entre médico-paciente-farmacéutico es fundamental para el buen resultado de la terapéutica dermatológica.

Para una correcta atención farmacéutica, el farmacéutico debe cumplir los siguientes requisitos:

- Ser un buen educador sanitario (prevención; comunicación con el paciente)
- Profesionalidad (atención individualizada; confidencialidad)
- Especialización (hágase según arte; estandarización de métodos; formación continuada)
- Correcto seguimiento terapéutico.

ASEVERACIÓN, REFLEXIÓN:

El Real Decreto 175/2001 nos recuerda que la formulación magistral está presente. Países como Francia y Estados Unidos que la suprimieron, al poco tiempo la readmitieron, esta readmisión se explica porque se trata de medicamento individualizado teniendo su importancia en la terapéutica actual ya que se adapta mejor a las necesidades del paciente.

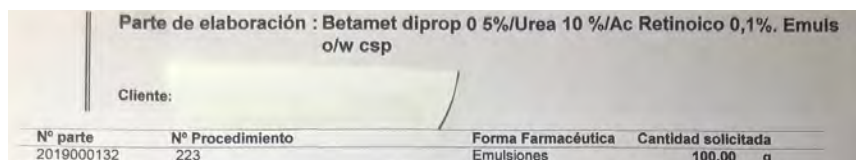
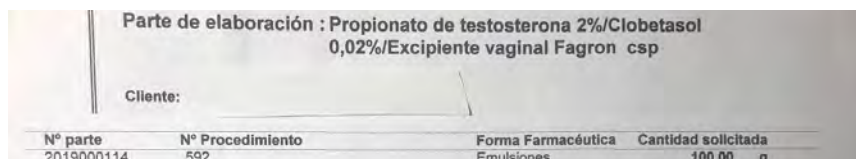
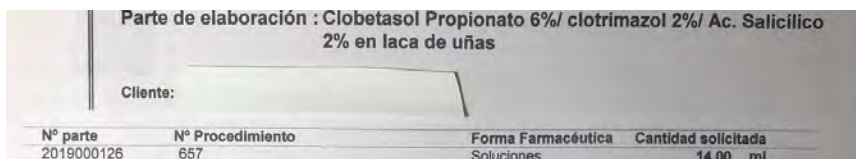
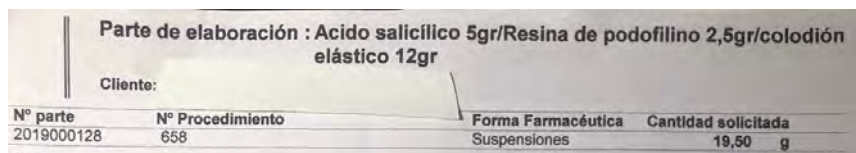
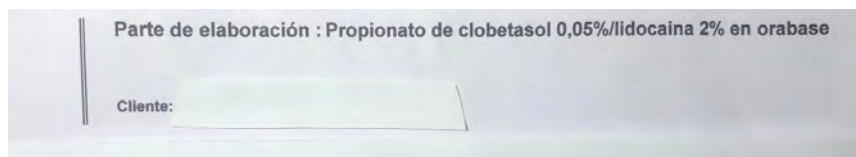
La industria no puede individualizar un medicamento pues le sería muy costoso.

El médico ¿está preparado para formular?, ¿tiene suficiente información? Los farmacéuticos tenemos que poner de manifiesto la utilidad del medicamento individualizado y su vigencia, y somos nosotros los que hemos de recuperar el valor que tiene y transmitir a los médicos, sobre todo a los especialistas que la formulación les ayuda, les da recursos, ayuda al paciente. El medicamento individualizado y la especialidad no se contraponen, se complementan.

El medicamento individualizado es la esencia de nuestra profesión y se necesita y más ahora que está tan presente la atención farmacéutica, pues es elaborar un medicamento a medida para un paciente concreto

Hay demanda de personalización de los tratamientos. Aquí se pueden observar distintos medicamentos individualizados:

Los médicos ven en la FM un medio eficaz para la medicina. El medicamento individualizado es muy importante en atención farmacéutica como clínica, se adapta a las necesidades farmacológicas y clíni-



cas de un paciente concreto y en esa circunstancia es la mejor opción terapéutica. En la actualidad la atención médica personalizada, la individualización del tratamiento están cada vez más valorados. Siempre habrá facultativos que no han perdido el hábito prescriptor, por lo que la FM siempre estará vigente.

Podemos resolver al paciente problemas de salud específicos gracias a la estrecha colaboración entre médicos y farmacéuticos. Existe una fórmula magistral para cada patología, excipiente para cada una de las zonas del cuerpo en la que se va a aplicar. Así se consigue mayor adherencia al tratamiento, mayor confort para el paciente, mayor biodisponibilidad del principio activo y mayor eficacia del tratamiento.

La profesión farmacéutica abarca muchas modalidades, aspectos como atención farmacéutica, análisis, dietética, marketing, cuidamos que en nuestra oficina de farmacia esté bien implantada la gestión por categorías, pero ¿nos preocupamos de la fórmula magistral? ¿se trata en atención farmacéutica la fórmula magistral?, una fórmula magistral, ¿no es un medicamento, y algunas veces la mejor opción terapéutica para un paciente?

Está la elaboración por terceros, pero ¿por ello tenemos que dejar de interesarnos por la fórmula magistral? ¿cuál es la situación de la fórmula magistral entre nosotros ahora?

No es correcto decir que no se formula, está claro que no es como en los años 1970, 1980, 1990, pero sí hay prescripción.

¿Existe una apatía o dejadez, falta de interés por parte del farmacéutico? Creo que los farmacéuticos de oficina de farmacia nos hemos relajado, y abandonado un poco nuestro laboratorio pensando en que tenemos un elaborador a terceros. Sí, está muy bien que deleguemos en ellos para casos puntuales, pero no dejemos a un lado la formulación magistral, es lo más genuino, lo esencial de nuestra profesión. Nosotros somos los que con la receta que nos presenta un paciente recogemos la prescripción, antes de solicitarla a un tercero, preguntaremos al paciente sobre localización de su afección, por excipientes, alergias, etc. Estudiaremos el principio activo, su monografía, incompatibilidades, usos, aplicaciones terapéuticas, dosis... buscaremos bibliografía, en resumen, la máxima información sobre él, estaremos siempre al día en farmacología. El elaborador a terceros no ha recibido directamente del paciente la receta con la prescripción; además, cuando la dispensemos, tendremos que dar la información oral y por escrito al paciente, no seamos meros dispensadores.

A un estudiante en prácticas, ¿qué le transmitimos, que le apor-

tamos en formulación magistral?

¿Se transmite a los estudiantes, a los futuros farmacéuticos, desde las facultades, la importancia del medicamento individualizado, de la fórmula magistral? ¿se le da al futuro farmacéutico en la facultad no solo los conocimientos prácticos, teóricos, de las distintas formas farmacéuticas, con los excipientes actuales, pero con las exigencias... del RD 175/2001? Creo que no lo suficiente. No se ve que esté familiarizado con él y, por tanto, todo lo que conlleva la realización de una fórmula magistral.

Pienso en tantos proyectos cuando elaboramos la guía del MI-COF, en su difusión, reuniones con médicos, farmacéuticos de oficina de farmacia, estudiantes. A pesar de todo, la formulación tanto en las oficinas de farmacia como en los servicios de farmacia hospitalaria está vigente y está ahí porque se organizan cursos, congresos, debates, porque algunos farmacéuticos intentan mejorarla estudiando y adaptando nuevos excipientes, nuevas técnicas, porque algunas asociaciones, algunas universidades, la defienden y promueven y, sobre todo, porque es necesaria para la atención farmacéutica del paciente, la mejor opción terapéutica para un paciente.

No la abandonemos, no nos abandonemos, no dejemos de lado la esencia de nuestra profesión.

Muchas gracias por su atención.

ABREVIATURAS

AEFF: Asociación Española de Farmacéuticos Formulistas

AFA: Asociación de Farmacéuticos de Andalucía

A/O: acuo-oleosas

A/S: agua-silicona

CIM: Centro de Información del Medicamento

FM: Fórmula Magistral

FN: Formulario Nacional

LASEMI: La Asociación Española del Medicamento Individualizado

MICOF: Muy Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos

MICOFV: Muy Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Valencia

O/A: oleo-acuosas

OF: Oficina de Farmacia

PA: Principio Activo

PNT: Procedimientos Normalizados de Trabajo

PO: Preparado Ofical

RD: Real Decreto

UTEF: Unión de Técnicas Farmacéuticas Españolas

UTEFSA: Unión de Técnicas Farmacéuticas Españolas Sociedad Anónima

FUENTES

- Baixauli Comes, V.; Baixauli Fernández, V.; Bayo Aloy, V.; Blanes Feijoo, R.; Cebrián Fajardo, S.; del Cacho Muratori, M.S. et al. *Formulario Dermatológico*. Valencia. Muy Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Valencia. 2008.
- Baixauli Comes, V.; Baixauli Fernández, V.; Cardós Marcos, J.; Fernández del Moral Cosme, A.J.; García Zaragoza, M.E.; Guardiola Chorro, M.T. et al. *Guía de Calidad en Formulación Magistral. Procedimientos Normalizados de Trabajo*. Valencia. Muy Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Valencia. 2003.
- Baixauli Comes, V.; Baixauli Fernández, V.; Cebrián Fajardo, S.; Cortés García, C.; del Cacho Muratori, M.S.; Feijoo Moreiras, M.S. et al. **Manual de Información Individualizada al Paciente en Formulación Magistral**. Valencia. Muy Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Valencia. 2006.
- BOE núm. 244 jueves 12 octubre 2006 35313
- Boletín Informativo de la Unión de Técnicas Españolas Farmacéuticas. U.T.E.F. Informa. abril-mayo 1978. Nº 5
- Faulí i Trillo. *Tratado de Farmacia Galénica*. Madrid. Luzán 5, S.A. de Ediciones. 1993.
- Folch Jou, G. *Historia de la Farmacia* 3ª edición, Madrid, 1972.
- Ibáñez Hernando, S. *Una ventana abierta a toda la realidad de la farmacia*. Boletín del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 1983. Nº 72.
- Le Hir, A. *Farmacia Galénica*. Barcelona. Masson, S.A. 1995.
- Llopis Clavijo, M.J. *Aportación a la vida y obra del farmacéutico y botánico D. Carlos Pau Español*. (Tesis doctoral). Valencia. Facultad de Farmacia. Universidad de Valencia. 1993.

- Llopis Clavijo, M.J.; Baixauli Comes, V. *La Formulación Magistral en Veterinaria*. Valencia. Distribuciones El Cid. 2010.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Formulario Nacional* 1ª edición Madrid 2003.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Real Farmacopea Española*. Tercera edición. 2005.
- Pau, C. *Notas Botánicas a la Flora Española*. Fascículo 1º. Introducción I lector. Madrid. Escuela tipográfica del Hospicio. 1887.



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

LIPOSOMAS EN LAS TERAPIAS DEL SIGLO XXI

Octavio Díez Sales

Leído el 11 de noviembre de 2019

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL ACADÉMICO DE NÚMERO

ILMO. SR. D. AGUSTIN LLOPIS GONZÁLEZ

Ilma Sra. Presidenta e Ilmos. Sres. Presidentes de los Colegios
Oficiales de Farmacéuticos de la Comunidad Valenciana

Excmos e Ilmos. Señoras y Señores Académicos

Excmas. e Ilmas Autoridades

Compañeros y amigos

Señoras y Señores

La recepción de un nuevo académico es siempre un acto de especial relieve y de los más importantes entre los muchos que desarrolla la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana. Es costumbre de las Academias y Reales Academias que el discurso de ingreso de los nuevos Académicos Correspondientes lo lleve a cabo un Académico de Número, y en este sentido quiero que mis primeras sean de agradecimiento a los Excmos e Ilmos. Señores Académicos de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana por brindarme la oportunidad de proceder en este sentido con el nuevo académico don Octavio Díez Sales.

Nació en Xativa (Valencia), llega con 16 años a Valencia y cursa los estudios de la Licenciatura de Ciencias Biológicas en la Universidad de Valencia, que termina con la tercera promoción (1974 – 1975). En 1975 inicia los estudios de la Licenciatura de Farmacia en la Universidad de Granada y finaliza dichos estudios con el Grado de Licenciado en Farmacia (modalidad examen) en el curso 1978 -1979.

En 1989 defiende la Tesis Doctoral “Aportación a los estudios sobre absorción percutánea: métodos in vitro”, dirigida por la Prof. Dra Marina Herráez Domínguez y Prof. Dr. Jose M^a Plá Delfina, en la Universidad de Valencia.

Adquiere el Título de Farmacéutico Especialista en Análisis Clínicos en 1989 por el Ministerio De Educación y Ciencia.

Inicia la actividad docente en Centros de Enseñanza Secundaria (MEC) como Profesor Númerario de Enseñanza Secundaria, con el número uno de la oposición libre (1982). Adquiere la condición de Catedrático de Enseñanza Secundaria en 1989, título obtenido por concurso – oposición (Consellería de Cultura, Educación y Ciencia, Generalidad Valenciana).

La actividad docente universitaria comienza en el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia (Universidad de Valencia), como Profesor Asociado, desde el curso 1991 – 1992 hasta el curso 1996 – 1997. Asimismo, participa como Profesor Invitado en diferentes actividades docentes de dicho departamento durante los cursos 1997- 1998 y 1998 – 1999. En la actualidad es Profesor Titular, desde el año 2003, en el Departamento de Farmacia, Tecnología Farmacéutica y Parasitología de La Facultad de Farmacia (Universidad de Valencia).

Durante este periodo ha participado en numero proyectos de investigación financiados, contratado como técnico superior de investigación (2002) en Hospital Universitario Dr. Peset (Coselleria de Sanidad). Ha dirigido diez tesis de licenciatura y ocho tesis doctorales, una de ellas de ámbito Europeo. Asimismo, ha participado en numerosos congresos nacionales e internacionales (comunicaciones y ponencias) y publicado más de cien trabajos de ámbito internacional.

También ha publicado capítulos de libros, con dos monografías sobre Formas de administración sobre la piel y Formas Farmacéuticas rectales y vaginales (1993), un capítulo sobre métodos alternativos al uso de animales de laboratorio (Analysis of Cosmetic Products, Elsevier 2007 y 2018), publicaciones en libros de congresos (10), un libro manual de cosmetología, cuadernos formativos para la elaboración de productos cosméticos y un CD-ROM sobre un laboratorio virtual para la elaboración de productos cosméticos.

En la actualidad participa como co-director en una Master de Industria cosmética (5ª Edición) desde el año 2015, con una gran aceptación por parte del alumnado y en un Master de Productos Sanitarios (1ª Edición) que se inicia en el presente curso. El objetivo es abrir puertas y facilitar a los alumnos de Farmacia la incorporación al mundo profesional.

En el ámbito profesional farmacéutico, en 1979 obtuvo una beca de Galénica y Análisis Clínicos en el MICOV de Valencia y, posteriormente, estuvo al cargo de la Unión de Técnicas Españolas Farmacéuticas (UTEF) como director, durante 1981 a 1982. Del año 1978 a 1983 dirige un laboratorio de análisis clínicos. Más tarde también participó como director de un laboratorio de cosmética, plantas medicinales y dietética (1993 – 1997).

Por otra parte, ha desarrollado su actividad profesional en dos oficinas de farmacia como Farmacéutico Titular en dos periodos separados por el tiempo, durante el año 1980 hasta 1982, y desde 2008 al 2018.

Por último, me gustaría resaltar la importancia que tiene la incorporación a la Academia de Farmacia de profesionales con un perfil amplio investigador, académico y profesional en el campo de la Farmacia. Es muy importante que la profesión farmacéutica recupere el prestigio que se merece.

**DISCURSO DE RECEPCIÓN COMO
ACADÉMICO CORRESPONDIENTE**

**LIPOSOMAS EN LAS
TERAPIAS DEL SIGLO XXI**

Octavio Díez Sales

Ilma Sra. Presidenta e Ilmos. Sres. Presidentes de los Colegios
Oficiales de Farmacéuticos de la Comunidad Valenciana

Excmos e Ilmos. Señoras y Señores Académicos

Excmas e Ilmas. Autoridades

Compañeros y amigos

Señoras y Señores

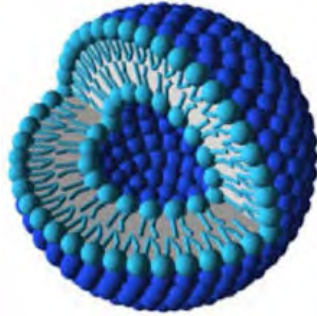
En primer lugar, mi más sincero agradecimiento a todos los miembros de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana y en especial a los académicos que han avalado mi candidatura, el Excelentísimo Presidente y Profesor Dr. D. Fernando Rius Alarcó y los ilustrísimos doctores y profesores D. Agustín LLópis Morales y Jose Bautista Peris Gisbert.

Me considero una persona muy afortunada al haber conocido en el MICO de Valencia a tantos compañeros que siempre me han ayu-

dato como el “*Xiquet de Agna*” (Javier) y el “*gato Felix*” (José Antonio), pero tengo que hacer un especial hincapié en el ilustrísimo Fernando Rius Alarcó con el que me he identificado como modelo para impartir la docencia. Siempre ha sido un excelente profesor y amigo.

En estos momentos, no puedo olvidarme de Marina Herráez que dirigió mi tesis y con la que siempre estaré en deuda. Ella fue la que me inculco el virus de la investigación. Tampoco me puedo olvidar de mis compañeros de fatiga el Dr. José E. Peris, gran investigador y profesor, y la Dra. Nacher, sin ellos no podría llevar a cabo mi trabajo diario. Y por supuesto mi reconocimiento a otros miembros del departamento como Teresa, Virginia, Mati, etc., que permiten que sea fácil la docencia y la investigación.

Finalmente, mi agradecimiento a mi madre Consuelo, mi tía María Rosa y a M^a Angela que siempre me han mostrado su apoyo incondicional.



LIPOSOMAS EN LAS TERAPIAS DEL SIGLO XXI

ÍNDICE:

1. **Introducción y antecedentes**

2. **Metodología**

2.1. Preparación de liposomas

2.2. Caracterización de liposomas

2.2.1. Tamaño y distribución de tamaños

2.2.2. Potencial Z

2.2.3. Eficacia de encapsulación

2.2.4. Absorción transdérmica

2.2.5. Ensayos de liberación "in vitro"

3. **Aplicaciones**

3.1. Teràpia anticancerosa

3.2. Colitis ulcerosa

3.3. Alteraciones de la piel (psoriasis y dermatitis atópicas)

4. **Futuro de los Liposomas**

5 **Bibliografía**

1.- INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Los liposomas fueron descubiertos en los años 60 al observar que algunos lípidos forman estructuras membranosas cuando están en un medio acuoso. Inicialmente se denominaron “Bangosomas”, después de que Alec Douglas Bangham (1921-2010), un biofísico inglés, los descubriera (Hernández León A, 2017).

Estas estructuras vesiculares altamente organizadas están constituidas por lamelas o bicapas lipídicas concéntricas que encierran un interior acuoso (Figura 1).

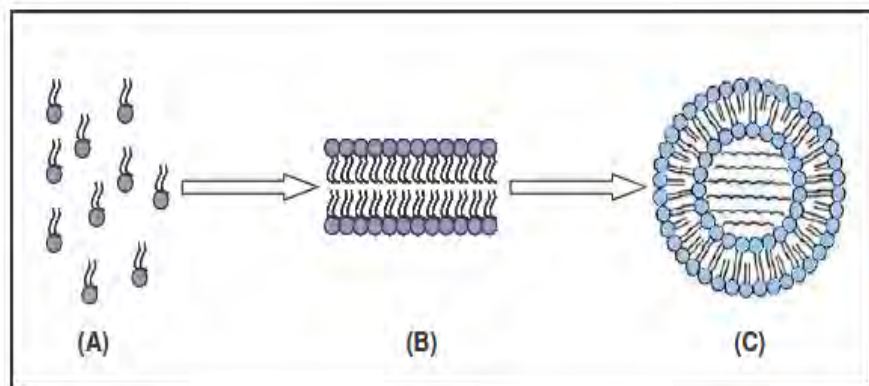


Figura 1. Esquema del fenómeno de autoensamblamiento que sufren los fosfolípidos para formar liposomas: A) Moléculas de fosfolípido, B) Bicapa de fosfolípidos, C) Liposoma.

Para su elaboración se utilizan fosfolípidos con o sin la incorporación de colesterol, tensioactivos, sondas fluorescentes u otros materiales. Incorporados en la bicapa fosfolipídica con el fin de modificar alguna de las propiedades de las vesículas: carga superficial, la

permeabilidad de la membrana o estabilidad de los lípidos en la bicapa. Las vesículas formadas por fosfolípidos son usadas como modelo para estudiar el comportamiento de membranas biológicas (*Figura 2*).

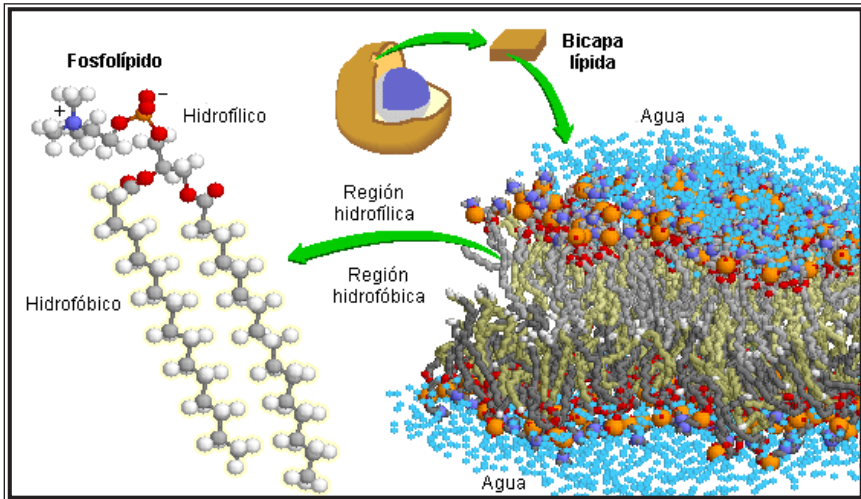


Figura 2. Estructura de un fosfolípido y disposición a nivel de las membranas celulares. (<http://www.mapb49.galeon.com/biomol2/phospho.html>)

En los **fosfolípidos**, los dos ácidos grasos son hidrofóbicos o insolubles en agua. Pero el grupo fosfato es hidrofílico o soluble en el agua. Cuando los fosfolípidos se mezclan con el agua, espontáneamente se organizan para formar configuraciones de baja energía. Esto significa que las regiones hidrofílicas interactúan con el agua, mientras que las regiones hidrofóbicas la rechazan.

Todas las membranas biológicas contienen bicapas lipídicas y proteínas, lo cual produce membranas con estabilidad y funciones especializadas (*Figura 2*).

Los fosfolípidos que constituyen los liposomas pueden tener cadenas hidrocarbúricas saturadas o insaturadas, y muestran diferentes grados de rigidez y permeabilidad. De modo que, las composiciones que contienen una mayor proporción de fosfolípidos saturados son más rígidas e impermeables, en comparación con bicapas constituidas por

fosfolípidos insaturados (Yareli Rojas-Aguirre *et al*, 2016). Los fosfolípidos utilizados (Figura 3) en la elaboración de liposomas son, comúnmente, fosfatidilcolinas naturales o sintéticas (*dimiristoil*, *dipalmitoil* o *dieste-roilfosfatidilcolinas*). Asimismo, se pueden utilizar fosfolípidos aniónicos (*ácido fosfatídico* o *fosfatidilserina*) o catiónicos (*estearilamina*), lo que confiere a los liposomas una carga neta superficial determinada, produciéndose, así, distintos fenómenos electrostáticos entre las diferentes láminas que constituyen el liposoma. A su vez, es frecuente incluir colesterol en la formulación de dichos sistemas, ya que induce una formación más ordenada de las cadenas lipídicas y, por tanto, un aumento de su estabilidad.

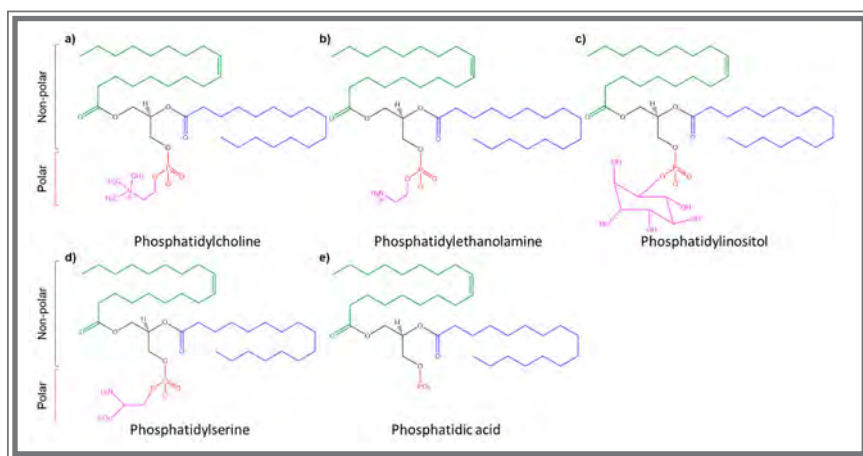


Figura 3. Estructura molecular de algunos de los fosfolípidos utilizados.

Desde el punto de vista del comportamiento térmico (Figura 4) los fosfolípidos pueden encontrarse en forma gel (alta temperatura) o en forma cristalina (baja temperatura). La temperatura que marca el paso de una fase a otra se denomina temperatura de transición, “ T_m ”, y es característica de cada lípido puesto que depende directamente del tamaño de la/s cadena/s, presencia de insaturaciones y de la naturaleza de la cabeza polar. Así, cuanto mayor es la longitud de la cadena hidrocarbonada, mayor es la energía necesaria para realizar el cambio de fase, y por tanto la temperatura de transición es mayor. Por otra parte, la presencia de dobles enlaces, en la cadena, aumenta la dificultad de empaquetamiento y disminuye, por tanto, la temperatura de transición.

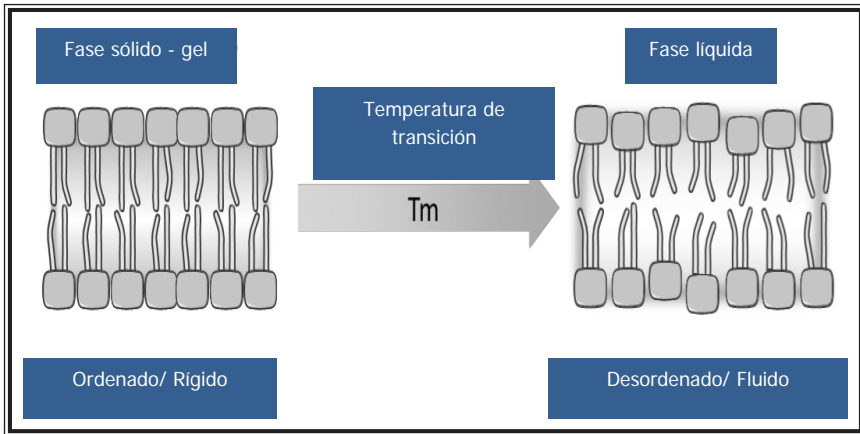


Figura 4. Representación esquemática de la temperatura de transición de la fase lipídica

Existen diferentes tipos de vesículas (Figura 5):

- **Liposomas multilamelares (MLV):**

Compuestos por múltiples capas concéntricas de fosfolípidos, presentan un tamaño elevado, entre 0.5 μm y 5 μm . Este tipo de vesículas se pueden obtener mediante el método de hidratación; de manera que, una cierta cantidad de lípidos se disuelven en la cantidad apropiada de cloroformo, para ser, posteriormente, evaporado en un rotavapor. Se forma así una fina capa lipídica a la que se le añade un volumen determinado de una solución acuosa. La hidratación se lleva a cabo mediante agitación manual o

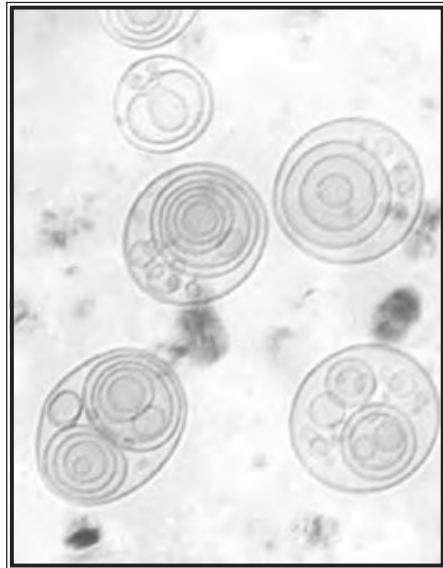
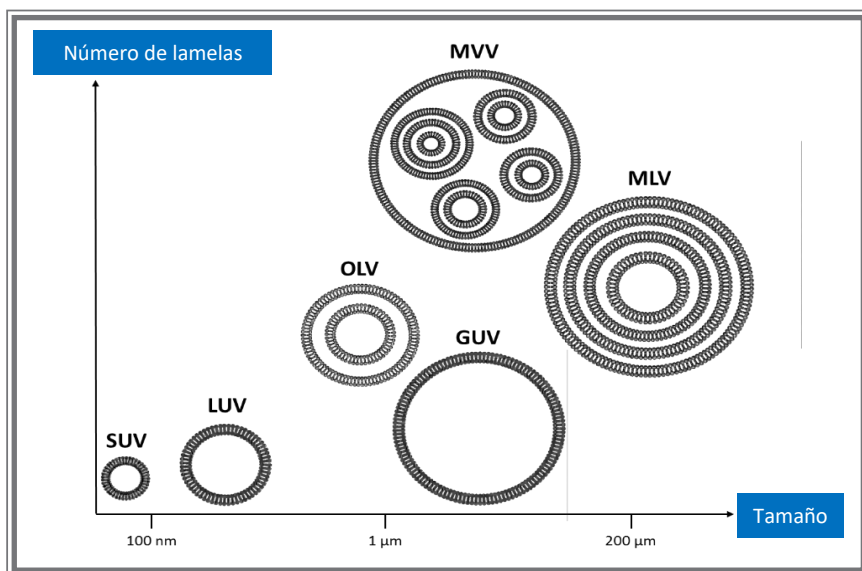


Figura 5. Liposomas al microscopio electrónico (<https://www.skinident.es/es/dr-baumann-skinide-conocimientos-relevantes/temas-de-interes/informacion-sobre-liposomas/>)

mediante homogeneizador o agitador mecánico. La mayoría de vesículas que se forman constituyen, principalmente, liposomas multilamelares de tamaño elevado (micrómetros) y una distribución de tamaños muy heterogénea.

También podemos encontrar liposomas con una única bicapa fosfolipídica (UV). Se pueden distinguir diferentes tipos en función de su tamaño (*Figura 6*):

- **Liposomas unilamelares pequeños (SUV):** presentan un tamaño del orden de 25-100 nm de diámetro. Se obtienen a partir de vesículas MLV mediante sonicación con ultrasonidos o extrusión. Su estabilidad es pequeña, al igual que su capacidad de encapsulación.
- **Liposomas unilamelares grandes (LUV / GUV):** tienen un tamaño comprendido entre 200 nm y 1 μm . Se obtienen mediante el método de evaporación en fase inversa, para ello, se elimina el disolvente, de una disolución de fosfolípidos en cloroformo, mediante un rotavapor. A la mezcla lipídica resultante se le añade una cantidad conocida de agua y, posteriormente, se elimina todo el solvente orgánico. Se traba-



*Figura 6. Esquema de los diferentes tipos de liposomas.
Liposomas en las terapias del Siglo XXI*

ja en un ambiente de presión reducida, formándose así un gel viscoso, que vuelve a someterse a rotación para formar así estos tipos de vesículas. Se caracterizan por poseer una buena capacidad de encapsulación, en particular, si se trata de sustancias hidrosolubles, ya que poseen un gran compartimento acuoso.

En los años 70, *Gregoriadis* inició el estudio sobre el potencial que presentan estos como sistemas de liberación de fármacos o de otras moléculas bioactivas. La ampliación de las aplicaciones en las que se utilizan liposomas es debido a que son capaces de incorporar a su estructura moléculas hidrofílicas, hidrofóbicas y también las de carácter anfífilo (*Michael M., 1993*).

Tradicionalmente, los sistemas de liberación se han desarrollado para modificar la vía de administración, mejorar la biodisponibilidad y cambiar el perfil de liberación o mejorar una formulación.

La particular estructura de los liposomas ofrece la posibilidad de transportar y proteger compuestos hidrofílicos y lipofílicos en el compartimento acuoso o en el interior de las bicapas fosfolipídicas, respectivamente. Además, presentan una naturaleza no inmunogénica y ciertas características de biocompatibilidad y biodegradabilidad en diferentes disciplinas científicas. Además, la entrega del fármaco puede ser controlada en respuesta a un estímulo interno (pH, presencia de enzimas o un cambio del potencial redox) o externo (luz, temperatura, campo magnético) (*Mura, Nicolas y Couvreur, 2013*) y que se podrá transportar simultáneamente varios fármacos y/o biomacromoléculas (péptidos, proteínas y ácidos nucleicos).

Fue a partir de la década de los 90 cuando han comenzado a nacer las nuevas generaciones de los liposomas convencionales. Los primeros en modificar fueron los transferosomas, a quienes se les añade un tensioactivo que adquiere el nombre de "activador". Después han sido los niosomas, formados únicamente por tensioactivos no-iónicos (ej.: sales biliares, polisorbato 20 y 80), y finalmente los etosomas, quienes introducen en su composición etanol y otros componentes lo que permite obtener glicerosomas, chitosomas, hialuronosomas, etc. (*Manconi et al., 2019*).

La primera generación de liposomas elásticos fue descrita por primera vez por *Gregor Cevc (1992)*, quien les denominó con el nombre de **Transferosomas**. Al igual que los liposomas convencionales, son vesículas formadas por bicapas lipídicas de fosfolípidos en cuyo interior presenta un compartimento acuoso, pero la diferencia es que en su composición presentan un tensoactivo no-ionícos que alteran la bicapa lipídica que conforman el transferosoma, de tal forma que origina un nanovehículo con mayor elasticidad. En consecuencia, los transferosomas presentan la capacidad de deformarse a través de las bicapas lipídicas del estrato córneo (SC) alcanzando mayor profundidad, ya que, son capaces de atravesar poros con un diámetro menor que su tamaño sin romperse (*Cevc G, Gebauer D, Stieber J, Schatzlein A, Blume G., 1998*).

Cevc et al (1998) propone que los Transferosomas son sistemas de liberación de fármacos capaces de penetrar a través de la piel. Se cree que los dos factores determinantes del éxito de los transferosomas son la elasticidad que presentan y la existencia de un gradiente osmótico en la piel (*Cevc G., Blume G., 1992*). Por consiguiente, los transferosomas atraviesan la piel hasta el sistema circulatorio porque en las capas lamelares hay menor concentración de agua a diferencia del interior, y gracias a que son sistemas deformables, su paso por el SC está facilitado (*Cevc G, Blume G., 2001*).

Además de presentar todas las ventajas de los liposomas convencionales, gracias a la adición de un tensoactivo se consigue incrementar el tiempo la liberación del fármaco y por lo tanto, la acción terapéutica es más prolongada. Asimismo, la acción es más rápida en comparación con las nanovesículas tradicionales. El resultado, lo que permite disminuir la frecuencia de aplicaciones tópicas. Se debe de añadir que los transferosomas son especialmente útiles en el transporte de aquellos fármacos que presentan una cinética de eliminación elevada de la circulación sanguínea.

El primer tensoactivo empleado en la formación de los transferosomas han sido las sales biliares. Hoy en día, los tensoactivos más empleados son el **colato de sodio**, **Span 80**, **Tween 80**, **ácido oleico**, **glicirricinato potásico**, entre otros. El porcentaje de dichos aditivos, como la naturaleza de los mismos, puede afectar a las propiedades físico-químicas de las vesículas. Tras varias investigaciones, se concluye

que el colato de sodio y el glicirricinato potásico también se consideran excelentes candidatos. Presenta alta estabilidad química, buena solubilidad, propiedades emulsificantes y actividad antiinflamatoria.

Los transferosomas han sido utilizados en la aplicación tópica de vacunas, principios activos antiinflamatorios, anestésicos locales, etc.. También se han empleado como vehículos para fármacos de alto peso molecular, inestables, proteínas y péptidos y aquellos que presentan una baja biodisponibilidad.

Los **etosomas** son la segunda generación de los liposomas, desarrollados por *Touitou et al. (2000)*, como nuevos portadores de principios activos constituidos por una alta concentración de etanol. Son nanovehículos vesiculares no invasivos y elásticos que permiten la llegada de los fármacos a las capas más profundas de la piel y/o a la circulación sistémica.

Los etosomas (*Zhou et al., 2010*) son el resultado de la modificación de las bicapas lipídicas de los liposomas convencionales por adición de una mezcla hidroalcohólica etanol/agua (< 45%). Así, se observa una mejor penetración transdérmica, además de mejorar la estabilidad y eficacia de encapsulación del fármaco. También es posible elaborar etosomas con la incorporación de PEG y alcohol isopropílico y se conocen como **Transetosomas** (*Song et al., 2012*). El objetivo es combinar la deformabilidad de los transferosomas y las ventajas de los etosomas. El hecho de presentar un solvente orgánico en su sistema es una gran ventaja, ya que, actúa modificando la conformación del SC abriendo poros, rutas o vías para el paso del etosoma. De este modo, al alterar la organización lipídica, aumenta la fluidificación del SC, y permite una mayor penetración del etosoma que contiene el fármaco hasta las capas más profundas de la piel.

El mecanismo de acción de los etosomas consiste en el sinergismo entre el etanol y los fosfolípidos presentes en la piel mejorando la penetración. *Touitou et al. (2000)* sugieren que el etanol interacciona con las cabezas polares de los fosfolípidos del estrato corneo (SC), lo que provoca es una disminución de la temperatura de transición tanto del cemento intercelular del SC como de los lípidos de las vesículas. Una vez que dichas vesículas elásticas llegan a las capas más profundas de la piel, se fusionan con las membranas celulares consiguiendo

un efecto sistémico. Además, los etosomas son mucho más estables que los liposomas debido a la presencia de etanol, que proporciona una carga neta negativa en la superficie, lo que evita la agregación de vesículas debido a la repulsión electrostática.

En la actualidad numerosos avances se han realizado en el campo de la nanotecnología (Yareli Rojas-Aguirre, Karina Aguado-Castrejón, Israel González-Méndez, 2016). Este término se aplica al diseño, la síntesis y la aplicación de materiales a nivel de la nanoescala (< 100 nm), que permite el diseño de nanodispositivos con la finalidad de liberar fármacos, identificar (Diagnóstico) enfermedades a nivel celular o molecular por medio de nanobiosensores de imagen e incluso se han desarrollado nanomateriales (terapia y diagnóstico, teranósticos) capaces de identificar una patología y liberar moléculas terapéuticas de forma simultánea y controlada (Zhang et al., 2016). Para ello se utilizan nanomateriales orgánicos e inorgánicos, entre los que encontramos a los liposomas (Figura 7):

Debido a su estructura y tamaño, los nanosistemas se pueden «cargar» una gran cantidad de fármaco, creando sistemas tipo reservorio, con lo cual se podría disminuir el número de dosis en un tratamiento.

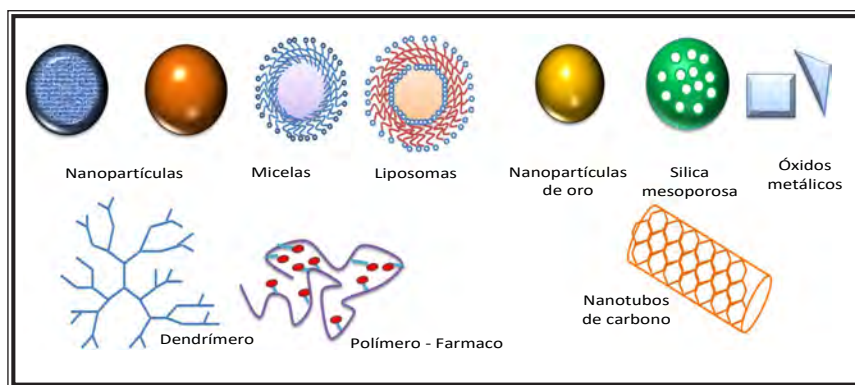


Figura 7. Representación de nanoestructuras orgánicas (a) e inorgánicas (b) para el transporte y liberación de fármacos.

2.- METODOLOGÍA

2.1 Preparación de liposomas

Desde el punto de vista de la preparación de liposomas, hay que tener en cuenta que la composición lipídica determinará la facilidad de formación y el tipo de liposoma formado. La elección de un lípido o mezcla de lípidos debe realizarse en base al conocimiento de sus propiedades y en función de la aplicación que se quiera dar al liposoma.

La mayoría de procedimientos de preparación se basan en la hidratación mediante una solución acuosa con el fármaco a encapsular (*Método Bangham*). Esta técnica permite obtener una dispersión de liposomas MLV. La reducción del tamaño y homogeneización se consigue mediante sonicación y extrusión, lo cual permite obtener liposomas LUV o SUV.

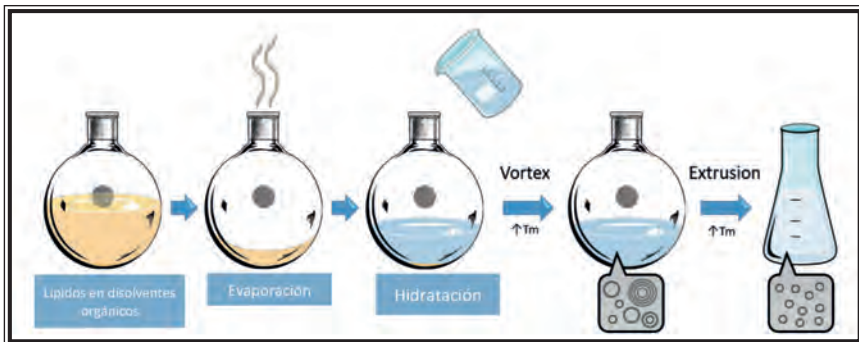


Figura 8. Preparación de liposomas empleando el método de hidratación a partir de una película lipídica.

En este documento solo se describe la metodología desarrollada en el trabajo diario de investigación. En este método, la mezcla de lípidos se disuelve en un disolvente orgánico hasta su completa homo-

geneización. Algunos lípidos necesitan aplicar calor para su completa disolución. Los disolventes orgánicos se evaporan hasta formar una película. Finalmente, la película lipídica se hidrata con una solución acuosa conteniendo la molécula para ser encapsulada mediante agitación y a una temperatura por encima de la temperatura de transición. La dispersión de liposomas obtenida (MLV) es entonces sonicada y extrusada con el fin de obtener vesículas unilaminares (Figura 8).

El último paso en la elaboración de liposomas es la extrusión (*Avanti® Mini-Extruder*), se trata de una técnica en la que una suspensión lipídica es forzada a pasar a través de un filtro de policarbonato (Figura 9). Cada formulación se hace pasar por filtros con tamaños de poro decreciente. La muestra se almacena en nevera (4°C).



Figura 9. Mini-Extruder Avanti Polar Lipids R.

2.2 Caracterización

El avance en el diseño de nuevos sistemas es muy prometedor, pero la tecnología debe facilitar los métodos de control del producto elaborado. Por lo que la caracterización de los nanoliposomas es fundamental para obtener vehículos estables y eficaces.

Con el fin de validar la reproducibilidad y la calidad de las muestras de liposomas, diferentes parámetros son controlados, como de-

terminar el tamaño y distribución de tamaños, índice de polidispersión, lamelaridad, carga superficial de las vesículas y eficacia de encapsulación.

2.2.1 Tamaño y distribución de tamaños



Figura 10. Microscopio electrónico transmisión (TEM; modelo JEOL 1010, Francia).

Se utilizan diferentes técnicas de microscopía electrónica (Figura 10); tales como la microscopía electrónica de transmisión (TEM) y *crio-TEM* para determinar la morfología de los liposomas y establecer los diferentes tamaños obtenidos.

Se utiliza el microscopio electrónico de transmisión (TEM; modelo JEOL 1010) de la Universidad de Valencia (UV). Las muestras

se tiñeron con ácido fosfotungstico y su observación se llevó a cabo a 60 kV. Una cámara digital *MegaView III* y un programa informático permite el procesamiento de los datos.

En la figura 11 se muestran imágenes del TEM para liposomas con baicalina.

También es posible mediante estas técnicas determinar la presencia de lamelas. A la vez que es posible utilizar técnicas espectroscópicas como la difracción de rayos X (XRD) o small-angle X-ray espectroscopia (SAXS).

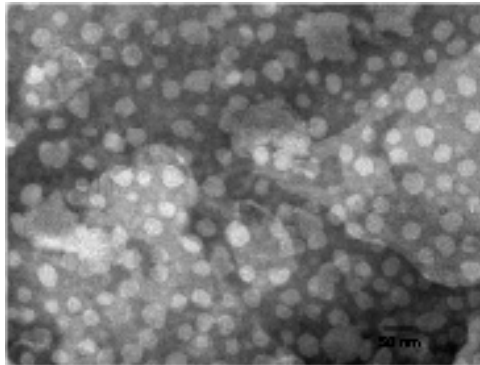


Figura 11: Liposomas con baicalina (0.25%, p/V).

Asimismo, el diámetro medio de las vesículas formadas se ha determinado mediante un Ze-

tasizer nano S (*Malvern, UK*). Se trata de un analizador de tamaños de alto rendimiento para la detección de agregados y medida del tamaño de muestras. Utiliza una técnica espectroscópica de difracción de luz láser conocida como “*Dynamic Light Scattering*” (*DLS*). Mediante dicha técnica se puede medir la difusión de partículas que se mueven bajo movimiento browniano, así como convertir esta medida en tamaño y distribución de tamaños de las partículas utilizando la ecuación de Stokes-Einstein (Ec. 1):

$$D = \frac{K_B \cdot T}{6 \cdot \pi \cdot \eta \cdot r}$$

(Ecuación 1)

donde **D** hace referencia al coeficiente de difusión, **K_B** a la constante de Boltzman, **T** a la temperatura absoluta, **r** al radio de la partícula y **η** a la viscosidad del líquido.

Asimismo, el **Zetasizer** (Figura 12) también permite conocer el **índice de polidispersión (IP)**. Dicho índice aporta información acerca de la homogeneidad en la distribución de tamaños de las partículas presentes en una preparación. Puede tomar valores comprendidos entre 0 y 1, siendo 0 típico de una dispersión que presenta una distribución de tamaños totalmente homogénea, y 1 de una distribución muy heterogénea. (Ecuación 2)



Figura 12. Zetasizer nano S (*Malvern instruments, UK*).

$$IP = \frac{\sum (D_i - \bar{D})^2}{n}$$

(Ecuación 2)

donde D_i se refiere al tamaño de cada partícula, \bar{D} al tamaño medio de las partículas y n al número de partículas

2.2.2 Potencial Z

Para la determinación de la carga superficial de los liposomas se utiliza una técnica conocida como “**Laser Doppler Micro-electrophoresis**”. En una partícula que se encuentra suspendida en un líquido se desarrolla una determinada carga superficial, que afecta a su comportamiento. Para la medida del **potencial Z** se aplica un campo eléctrico a una dispersión, de manera que las partículas presentes en la misma se mueven con una velocidad determinada en función de su carga, la cual está relacionada con su **potencial Z**. Este valor es utilizado como un indicador una posible agregación de liposomas. Un valor de **potencial Z** entre +/- 30mV, sugiere fuertes interacciones electrostáticas, lo que indica una alta estabilidad electrostática para dispersiones coloidales.

2.2.3 Eficacia de encapsulación

Asimismo, la eficacia de encapsulación es otro de los parámetros que es necesario determinar para llevar a cabo la caracterización de las vesículas formadas. Permite conocer la cantidad de principio activo que

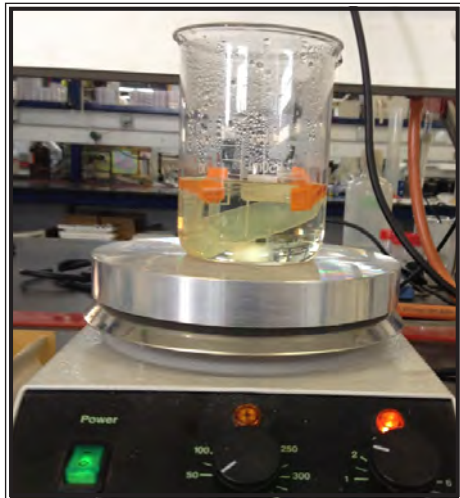


Figura 13. Eficacia de encapsulación.

ha sido encapsulado, es decir, que permanece en el interior de los liposomas formados. Para llevar a cabo dicha determinación se ha empleado el método de la diálisis. Se utiliza una membrana semipermeable de un tamaño de poro conocido, que permite el paso de moléculas con un tamaño menor al tamaño de poro de la misma, pero impide el paso de moléculas de un tamaño superior. Se utilizan membranas con un tamaño de poro de 12-14000 D (*Spectra/Por Diálisis Membrana*).

Se lleva a cabo una diálisis en medio acuoso (*Figura 13*), de manera que la proporción de principio activo que no se ha encapsulado atravesará la membrana y saldrá al medio de diálisis. Para ello, un volumen determinado de cada formulación se introduce dentro de la membrana, la cual se coloca en contacto con una solución tamponada diluida. Todo ello se encuentra bajo agitación constante, a temperatura ambiente y protegido de la luz.

Las muestras se adquieren a tiempos predeterminados. La cuantificación de las muestras se ha realizado mediante **Cromatografía Líquida de Alta Eficacia (CLAE)**.

La eficacia de encapsulación se expresa como porcentaje y se calcula utilizando la ecuación 3:



Figura 14. Equipo de Cromatografía Líquida de Alta Eficacia

$$EE \% = \frac{BA_{total} - BA_{libre}}{BA_{total}} \cdot 100$$

(Ecuación 3)

donde **BA_{total}** hace referencia al total de baicalina presente en las muestras ensayadas y **BA_{libre}** a la cantidad de baicalina que no ha sido encapsulada.

En la *Tabla 1* a modo de ejemplo se muestra los valores obtenidos del diámetro medio, índice de polidispersión (IP), potencial Z y eficacia de encapsulación (EE).

Formulación	Diámetro medio (nm)	Índice de polidispersión	Potencial Z (mV)	EE (%)
I	61.27±0.6	0.26	-16.5	-
II	59.96±0.7	0.25	-18.0	33.80±0.24
III	104.40±0.7	0.54	-21.1	89.52±0.19
IV	131.90±3.0	0.50	-19.3	86.51±0.16

Tabla 1. Valores tamaño medio (nm), índice de polidispersión, potencial Z (mV) y eficacia de encapsulación (EE, %), de las diferentes formulaciones ensayadas (n=3).

2.2.4. Absorción transdérmica

En el caso de liposomas de administración tópica, una técnica muy utilizada para estudiar la permeabilidad cutánea es emplear piel humana procedente de lipectomías abdominales y conservada a - 80°C hasta su uso. El ensayo se ha llevado a cabo con células de difusión "tipo Franz", que presentan un área efectiva de difusión de 0.784 cm² y un volumen del compartimento receptor de 6 mL (*Figura 15*).

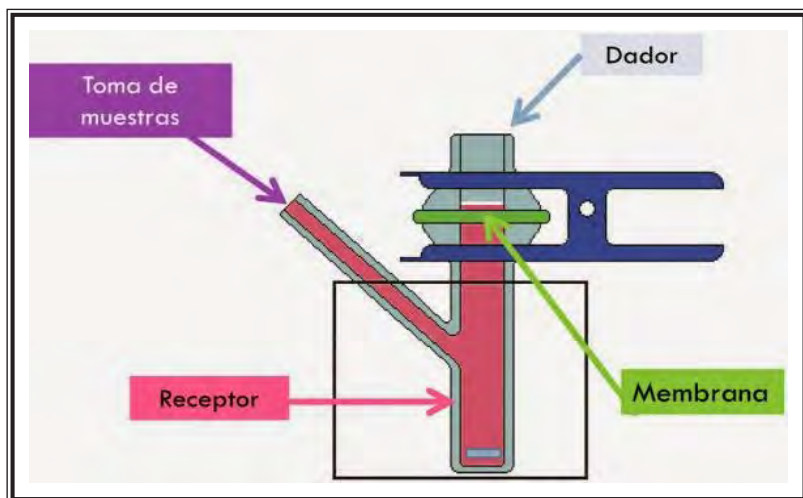


Figura 15. Célula de Franz

En el compartimento dador se ha añadido 500 μL de formulación, en el receptor una solución de polisorbato 80 (1%, p/V) en agua y entre ambos se ha interpuesto epidermis humana. Se han ensayado tres formulaciones: control, formulación II y formulación III.

La epidermis se separa de la dermis mediante una técnica basada en la aplicación de calor sobre la piel. Para ello, se recorta la porción de piel completa necesaria, se extiende sobre una lámina de silicona y se fija con agujas. El conjunto se sumerge en un baño de agua destilada a 60 $^{\circ}\text{C}$ y se mantiene durante 60 segundos. La alta temperatura provoca un debilitamiento en las uniones existentes entre la dermis y la epidermis, favoreciendo así su separación. La membrana obtenida se dispone entre el compartimento dador y receptor.

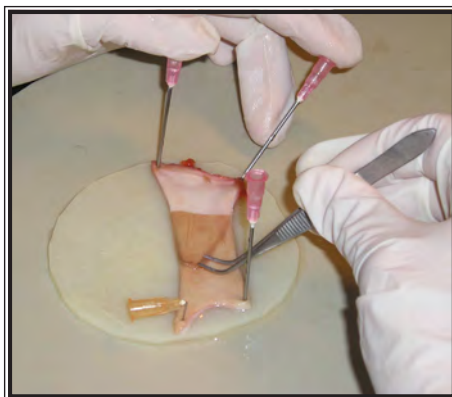


Figura 16. Separación de la epidermis a partir de piel humana.

La célula completa se introduce en un baño a 37 $^{\circ}\text{C}$ (24). Una placa magnética si-

tuada en el fondo del baño y un imán introducido previamente en el receptor de cada célula mantienen en continua agitación y homogenizan la solución receptora. Las células se mantienen al resguardo de la luz durante todo el experimento.

Se han tomado muestras de 200 μL a distintos intervalos de tiempo durante 48 horas, las cuales han sido cuantificadas mediante *CLAE*.

Al finalizar el ensayo de penetración se comprobó la integridad de la epidermis (*figura 17*). Para ello, se depositó en el compartimiento dador 1 mL de solución de rojo fenol (0.5 mg/mL). El paso de esta molécula a través de la epidermis íntegra alcanza niveles de trazas al cabo de una hora. Sin embargo, cuando la epidermis presenta cualquier alteración significativa, el paso del marcador se hace fácilmente perceptible por el cambio de coloración del compartimiento receptor.

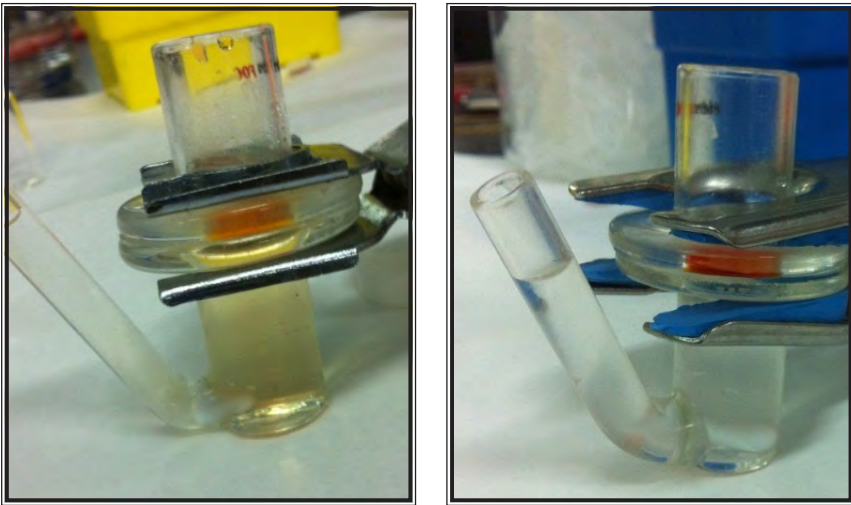


Figura 17. Comprobación de la integridad de la membrana con rojo fenol. Positiva en la imagen A y negativa en la imagen B.

Como representativa del proceso de difusión en las condiciones experimentales se ha utilizado la **ecuación de Scheuplein**, que relaciona las cantidades (Q , mg/cm²) permeadas con el tiempo (t , horas) (*Ecuación 4*):

$$Q_{(t)} = A \cdot P \cdot L \cdot C \cdot \left[D \cdot \frac{t}{L^2} - \frac{1}{6} - \frac{2}{\pi^2} \cdot \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n^2} \cdot \text{Exp} \left(\frac{-D \cdot n^2 \cdot \pi^2 \cdot t}{L^2} \right) \right]$$

(Ecuación 4)

donde **A** es el área útil de difusión (cm²); **P** el coeficiente de reparto del fármaco entre la piel y el vehículo dador; **L** el espesor de la membrana (cm); **C** la concentración de fármaco en la solución dadora (mg/mL); **D** el coeficiente de difusión en la membrana (cm²/h) y **n** un número entero comprendido entre uno e infinito.

En la figura 18 se muestran perfiles de absorción percutánea de cantidades acumuladas del fármaco en función del tiempo.

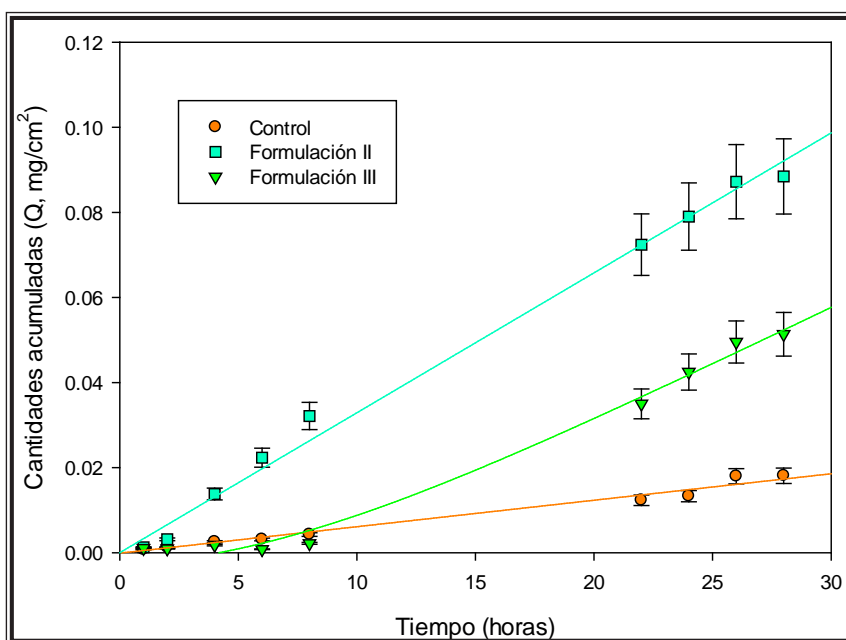


Figura 18: Perfiles típicos de absorción percutánea (cantidades acumuladas) de varias formulaciones: dispersión (control) y liposomas (Formulación I y Formulación II (n=3))

La ecuación 4 se ajusta a las cantidades acumuladas frente al tiempo mediante regresión no lineal, utilizando el programa *Sigmaplot 9.0®*. Se obtienen valores de P y D como parámetros primarios del ajuste.

A partir de dichos valores se calcula el tiempo de latencia (t_L , h), el coeficiente de permeabilidad (K_p , cm/h) y el flujo (J , $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{h}$):

$$t_L = \frac{1}{6 \cdot D}$$

(Ecuación 5)

$$K_p = \frac{P \cdot D}{L}$$

(Ecuación 6)

$$J = K_p \cdot C$$

(Ecuación 7)

En la *tabla 2* se indican los parámetros de permeabilidad obtenidos mediante el ajuste de las cantidades acumuladas en función del tiempo, mediante la ecuación 4.

Parámetro	Control	Formulación I	Formulación II
P	0.032±0.04	0.025±0.08	0.62±0.27
D (cm ² /h)	0.34±0.56	0.53±0.14	0.018±0.006
t_L (h)	0.29	0.31	9.25
Kp 10 ⁻³ (cm/h)	16.80	13.35	11.08
J ($\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{h}$)	3.30	3.40	2.77
R>	0.88	0.99	0.99

Tabla 2. Parámetros de permeabilidad relativos a las cinéticas de absorción cutánea obtenidos para distintas formulaciones.

2.2.5. Ensayos de liberación *in vitro*

En el caso de la administración oral se deben obtener liposomas gastrorresistentes si se desea proteger el fármaco. Por lo tanto, debemos analizar inicialmente los perfiles de liberación *in vitro*. Los perfiles de liberación del fármaco presente en cada formulación proporcionan información sobre las características del principio activo, el proceso tecnológico llevado a cabo y, en ocasiones, ayudan a predecir la biodisponibilidad y el comportamiento "in vivo".

En los nano liposomas, la difusión del activo depende de las características del mismo, como la solubilidad, de las características de los liposomas elaborados y del polímero de recubrimiento. Los ensayos de liberación se realizaron en un baño termostático a 37 ° C y con una agitación constante de 200 rpm. Los diferentes liposomas se introdujeron en 100 mL de una solución tamponada a distintos pHs: 1,5, 5,5 y 7,4, con objeto de simular las condiciones del tracto gastrointestinal. Las formulaciones se introdujeron, previamente, en unas membranas de diálisis (12-14.000 D, Spectra/Por Diálisis Membrana).

Finalmente, con objeto de determinar la influencia de la microbiota intestinal en el proceso de liberación del activo a partir del liposoma, se realizaron ensayos de degradación enzimática. La degradación de estas vesículas se llevó a cabo en un medio tamponado (tampón fosfato, pH 7,4) y en presencia de heces, obtenidas de ratas *Wistar*. Inicialmente, el contenido se homogenizó con suero fisiológico hasta conseguir una mezcla homogénea y se tamizó (malla de 0,6 mm). El ensayo se realizó en un baño termostático a 37 °C, bajo agitación y con una concentración de contenido cecal del 10 % (p/p).

3.- APLICACIONES

En los recientes años se aprecian avances considerables en la investigación de los liposomas como vesículas de transporte de agentes terapéuticos. Se puede decir que los liposomas presentan algunas indudables ventajas como mejorar la eficacia, el índice terapéutico de los medicamentos y la estabilidad por encapsulación.

No son tóxicos, son flexibles, biocompatibles, completamente degradables y no son inmunogénicos. Reducen la toxicidad de los agentes encapsulados (taxol, Anfotericina B...) y ayudan a reducir la exposición de los tejidos sensibles a medicamentos tóxicos.

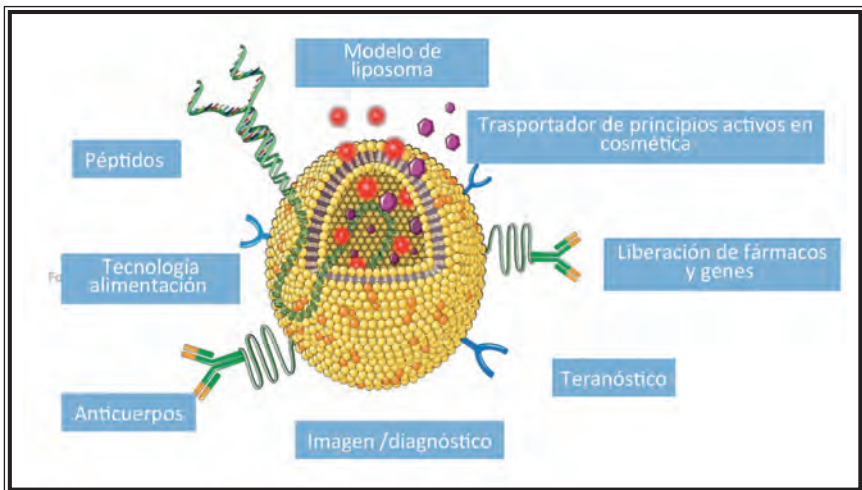


Figura 19. Liposoma multifuncionales

La Figura 19 representa una nanoplataforma altamente sofisticada que transporta un fármaco convencional, ácidos nucleicos y otros. La terapia génica consiste en la introducción de ácidos nucleicos (ADN o ARN) en las células diana para modificar la información genética o la expresión de determinadas proteínas a nivel celular. A partir de esta base, la terapia génica se puede aplicar de diversas formas, pudiendo aportar una funcionalidad nueva a las células, reemplazar funciones perdidas por la enfermedad, o incluso inhibir la expresión de determinados genes, impidiendo la extensión del cáncer.

Por todo ello se utilizan en diferentes aplicaciones como en quimioterapia anti-cancerosa, bactericidas, fungicidas, administración de hormonas y enzimas y en terapia génica.

Los nuevos sistemas multifuncionales (*Figura 19*) de liberación de fármacos pueden incluir componentes que permitan aplicar técnicas de imagen y de diagnóstico capaces de identificar el estadio de una determinada patología (*Mura et al., 2013; Kemp, Shim, Heo y Kwon, 2015; Mura y Couvreur, 2012*).

3.1. Teràpia anticancerosa

Como cada año Ila **Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)** ha presentado su informe sobre las cifras del cáncer en España (*Figura 20*). Según este documento el cáncer avanza para ser la primera causa de muerte en España. En principio esta enfermedad se localiza en un determinado tejido u órgano y, posteriormente, se extiende a otros lugares distantes (metástasis), proceso que involucra una serie de cambios bioquímicos que hace del cáncer un padecimiento muy complejo (*Misra, R., Acharya, S. y Sahoo, S. K., 2010*).

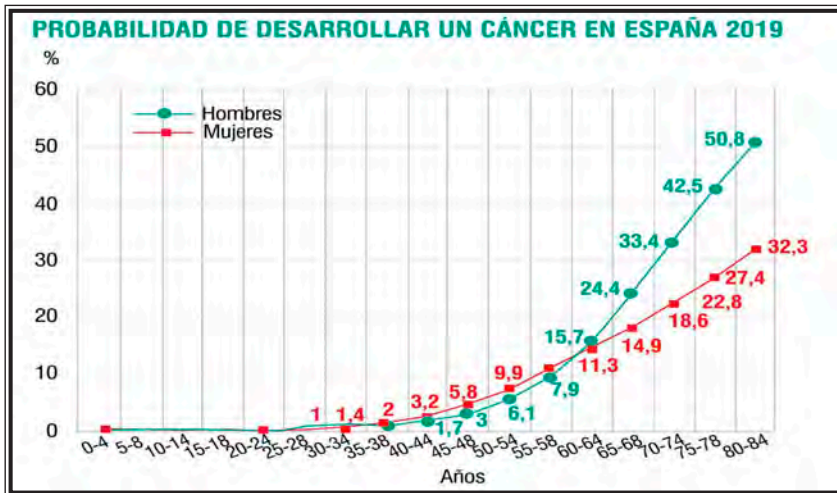


Figura 20. Probabilidad de desarrollar un cáncer en España 2019. (Sociedad Española de Oncología Médica, SEOM)

Su tratamiento recae en gran medida en la quimioterapia. El mecanismo de acción de la mayoría de los agentes quimioterapéuticos se basa en la interferencia de la proliferación celular para evitar la división celular descontrolada de las células cancerosas. Sin embargo, las células sanas también se encuentran en constante proceso de proliferación, por lo que un antineoplásico no discriminará entre una célula sana y una maligna, traduciéndose en efectos adversos muy severos durante el tratamiento.

En la Tabla 3 se muestran algunos ejemplos de productos registrados para el tratamiento anticanceroso.

Producto	Fármaco	Indicaciones	Año
DOXIL/CAELYX	Doxorubicin	Myeloma	2007
DAUNOXOME	Daunorubicin	Karposi's sarcoma	1996
MYOCET	Doxorubicin	Breast cancer	2000
MARQIBO	Vincristine	Lymphoblastic leukemia	2012

Tabla 3. Relación de productos comercializados para el tratamiento anticanceroso.

Una de las características más importantes que distingue al tejido tumoral es que, para que las células crezcan rápida y descontroladamente, debe haber una estimulación de la angiogénesis, lo cual da lugar a una arquitectura defectuosa formando un sistema altamente poroso (10 a los 800 nm). Esta fisiopatología única, en combinación con un pobre drenaje linfático, se conoce como incremento de la permeabilidad y efecto de retención (*enhanced permeability and retention effect, EPR,*). Así, los sistemas de tamaño nanométrico llegan al tejido tumoral por difusión pasiva, se interna a través de los poros y permanecen allí por un tiempo prolongado debido al escaso drenaje linfático (*Figura 21*). De esta manera, se pueden alcanzar concentraciones del nanosistema hasta 10 veces más altas en el tumor en comparación con el tejido sano (*Misra et al., 2010*)

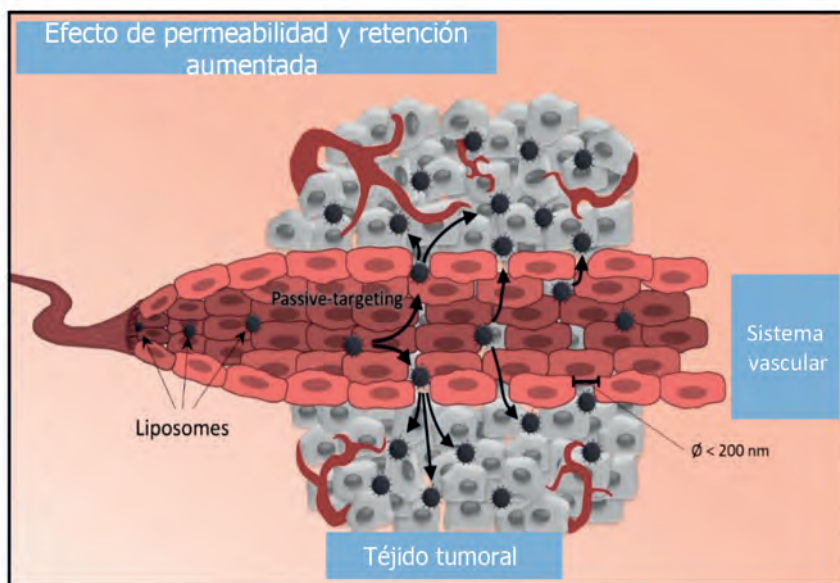


Figura 21. Representación de la distribución de liposomas anticancerosos.

Asimismo, las células tumorales suelen sobreexpresar algunos tipos de receptores de membrana que promueven su crecimiento descontrolado. De forma que el nanosistema puede modificarse en la superficie con un determinado ligando (péptido, proteína o anticuerpo) que reconozca al receptor, lo que permite acumularse preferentemente

en el tejido tumoral (*Wicki et al., 2015*) y con polímeros que optimicen su farmacocinética (*Liu y Auguste, 2015*). Numerosos trabajos han demostrado que los nanosistemas se pueden localizar en el tumor y permanecer en el mismo debido a su tamaño nanométrico

Es importante destacar que los liposomas presentan ciertas limitaciones, como la incapacidad de permanecer en la circulación sistémica durante periodos prolongados. Los liposomas convencionales administrados por vía intravenosa son eliminados por el sistema retículo endotelial, al ser detectados como materiales extraños al organismo, con la ayuda de ciertas moléculas como las opsoninas (*Figura 22*).

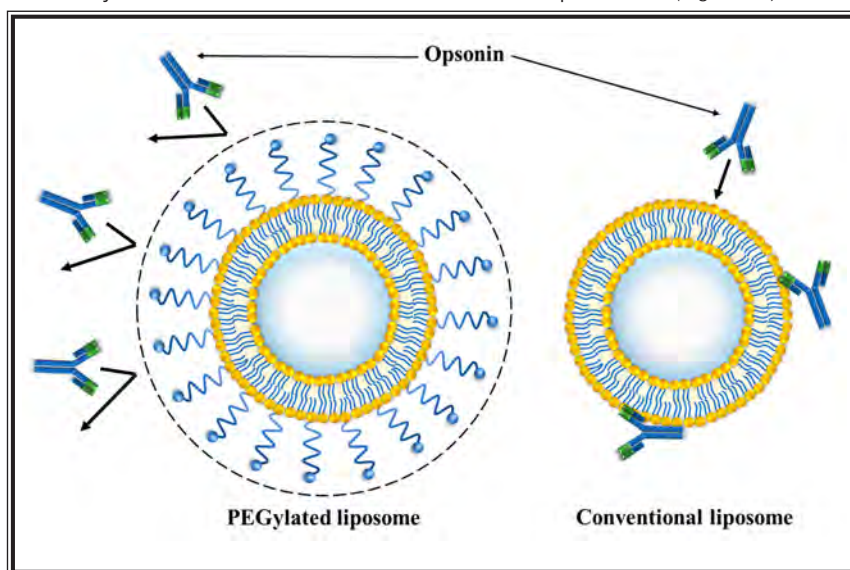


Figura 22. Mecanismo de acción de las opsoninas.

Diferentes investigadores han estudiado liposomas recubiertos con un polímero hidrofílico (PEG). Estos liposomas pegilados no son detectados por el sistema inmunológico y pueden acceder a su lugar de acción, mejorando su eficacia e incrementando la biodisponibilidad de diferentes fármacos como el *Paclitaxel*.

La **doxorubicina** es uno de los primeros fármacos en quimioterapia y se utilizó para el tratamiento de un amplio tipo de cánceres:

pulmón, mama, linfomas, etc. La experiencia acumulada lo convirtió en un candidato atractivo para la administración en forma de liposomas. Es importante destacar que la doxorubicina causa cardiotoxicidad severa y es dependiente de la dosis. Numerosos ensayos clínicos realizados hasta la fecha, administrando doxorubicina en forma de liposomas pegilados (*Doxil R*), muestran ciertos beneficios.; ya que disminuye los efectos tóxicos del fármaco y mejora la eficacia terapéutica. Este sistema se emplea para tratar el sarcoma de Kaposi relacionado con SIDA, cáncer de mama, ovárico y otros tumores sólidos (*Thornton et al., 2013; Kiessling et al., 2014; Romeo et al., 2018*). Recientemente, se investiga otras formulaciones de liposomas con doxorubicina sensibles a la temperatura (*ThermoDox, Celsion Corp.*).

3.2. Colitis ulcerosa

En este caso, la administración oral de liposomas se enfrenta a duras condiciones que limitan la biodisponibilidad y estabilidad de los mismos. En este sentido, se han realizado enormes avances en el diseño de liposomas recubiertos que permiten encapsular fármacos de escasa biodisponibilidad y con mecanismos para la liberación colónica (*Rezvani et al., 2019*).

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria intestinal crónica e incontrolada que afecta a la mucosa del colon. La afectación se inicia en el recto y de forma continua, puede alcanzar una extensión variable en sentido proximal hasta el ciego. Cursa en forma de brotes durante los cuales el paciente presenta la sintomatología clásica de la enfermedad (diarrea, sangrado y dolor abdominal), acompañada o no de síntomas sistémicos y/o de manifestaciones extraintestinales (inflamación y dolor articular, úlceras en la piel); seguidos de períodos de remisión en los que los pacientes se hallan asintomáticos.

En cuanto al diagnóstico, la falta de especificidad de las alteraciones analíticas hace que los estudios de laboratorio no sean herramientas muy útiles a la hora de establecer el diagnóstico de esta enfer-

medad, por ello la colonoscopia con toma de biopsias es la exploración complementaria que permite confirmarlo. La afectación macroscópica de la mucosa es difusa y continua (sin áreas interlesionales aparentemente sanas). En los casos más leves aparece disminución o desaparición del patrón vascular, edema y eritema mientras que en casos más graves aparecen úlceras de diversos tamaños y sangrado espontáneo al roce, como se muestra en la Figura 23.

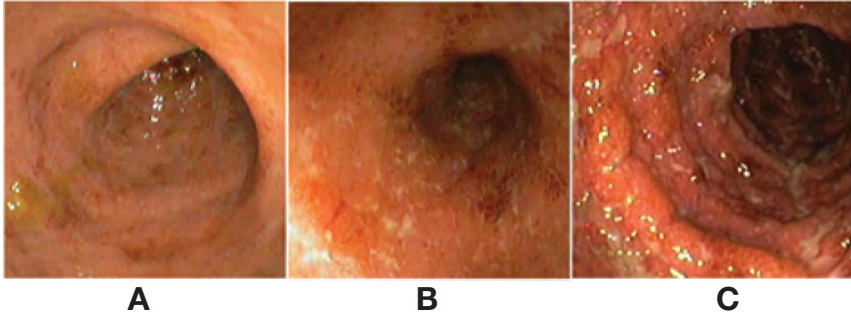


Figura 23. Hallazgos endoscópicos según la gravedad de las lesiones en la mucosa. A) Leve (eritema, disminución del patrón vascular, discreta friabilidad); B) Moderada (marcado eritema, ausencia del patrón vascular, friabilidad y erosiones); C) Grave (exudado y hemorragia espontánea, úlceras profundas).

Epidemiológicamente, presenta una incidencia de 3-15 casos/10000 habitantes, una prevalencia de 50-80/100000 habitantes y no es específica de género ni edad. El tratamiento dependerá de la gravedad del brote, así pues, en los brotes leves o moderados son de elección los aminosalicilatos; en los brotes de actividad moderados a graves glucocorticoides; terapia biológica (inhibidores del TNF- α) e inmunosupresores en brotes moderados - graves y refractarios a corticoides endovenosos. No obstante, el tratamiento farmacológico lleva asociados efectos adversos, entre los que cabe destacar síntomas dispépticos, aumento de peso, fatiga, calambres musculares, insomnio, hipertensión, disminución de la densidad mineral ósea, depresión medular, inflamación del páncreas, del hígado, pulmón o corazón, entre otros.

La existencia de tratamientos coadyuvantes a base de productos naturales, que complementen el tratamiento farmacológico y ayuden a

remitar la sintomatología, sin exacerbar los efectos adversos asociados al uso de fármacos, representaría un avance dirigido a incrementar la calidad de vida de los pacientes (Caddeo et al, 2016).

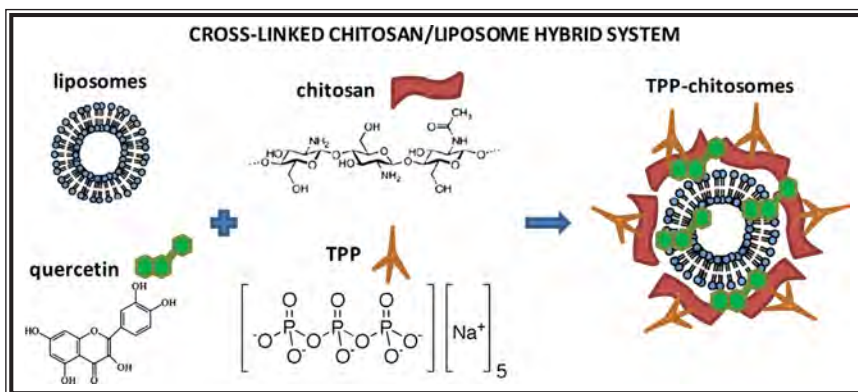


Figura 24. Liposomas híbridos de quercetina de liberación colónica (Caddeo et al., 2016).

La quercetina es un flavonoide con propiedades antioxidantes/antiinflamatorias, que se absorbe poco cuando se administra oralmente. Para aumentar su biodisponibilidad y optimizar su liberación en el intestino, se creó un sistema híbrido. Se desarrollaron y caracterizaron liposomas recubiertos con quitosano reticulado, denominados quitosomas TPP.

La caracterización incluye microscopía electrónica de transmisión, calorimetría diferencial de barrido, Turbiscan, etc. Los quitosomas TPP eran de tamaño nanométrico (180 nm), bastante esféricos en forma y

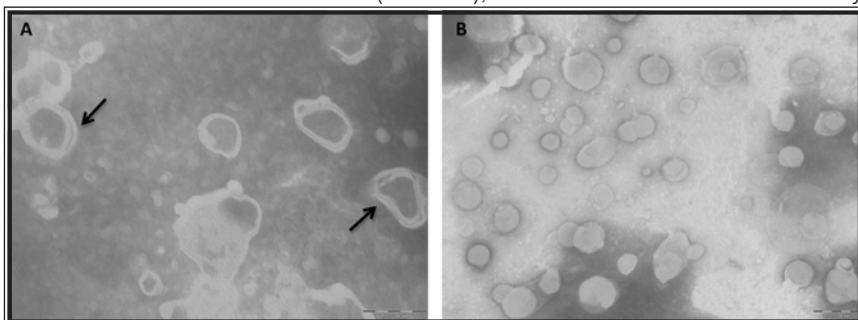


Figura 25. TEM imágenes de liposomas (A) y TPP-chitosomas (B). Las flechas indican las laminillas de liposomas.

unilamelares. El recubrimiento real de la superficie de los liposomas con el quitosano reticulado, fue demostrado por la dispersión de rayos X de ángulo pequeño (SAXS).

Asimismo, se investigó la liberación de quercetina en pH gástrico e intestinal simulado, y los resultados mostraron que el sistema proporcionó resistencia a las condiciones ácidas y promovió la liberación en pH alcalino, imitando el ambiente intestinal. El sistema híbrido propuesto representa una combinación prometedora de **nanovesículas** y quitosano para suministro de quercetina al intestino en la terapia de estrés oxidativo / trastornos relacionados con la inflamación.

3.3 Alteraciones de la piel

Por otra parte, la utilización de liposomas para administración transdérmica presenta numerosas ventajas (*El Maghraby GM, Barry BW, Williams A C, 2008*):

a) Los liposomas son vehículos adecuados para la administración de fármacos tanto lipófilos como hidrófilos debido a que contienen cabezas polares donde se forma una fase acuosa y permite la disolución de fármacos hidrófilos, y cadenas hidrocarbonadas apolares donde se sitúan los principios activos lipófilos.

b) Son biocompatibles y biodegradables ya que están formados por fosfolípidos semejantes a las membranas celulares. Esto hace que sean nanovehículos seguros.

c) La encapsulación de la forma activa de un fármaco lo protege frente a fenómenos biológicos como la degradación enzimática y/o química. Por lo tanto, los liposomas evitan que un fármaco se metabolice antes de alcanzar los tejidos diana, y simultáneamente minimizan la exposición del tejido sano al fármaco encapsulado durante su circulación en la sangre. Ambos efectos contribuyen a aumentar el índice terapéutico.

Además, una de las grandes ventajas de la administración mediante liposomas por la vía transdérmica frente a la administración oral es la ausencia que se evita del efecto de primer paso en el hígado. De tal forma que la biodisponibilidad obtenida es mayor.

No obstante, a pesar de que los liposomas son sistemas muy ventajosos, también presentan propiedades que deben de mejorar. La aplicación de liposomas convencionales presenta una penetrabilidad escasa o nula. Son ineficaces en la penetración a través del SC. Sin embargo, los nanoliposomas con un tamaño de aproximadamente de 100 nm son más eficaces en el tratamiento de enfermedades cutáneas que lo liposomas convencionales.

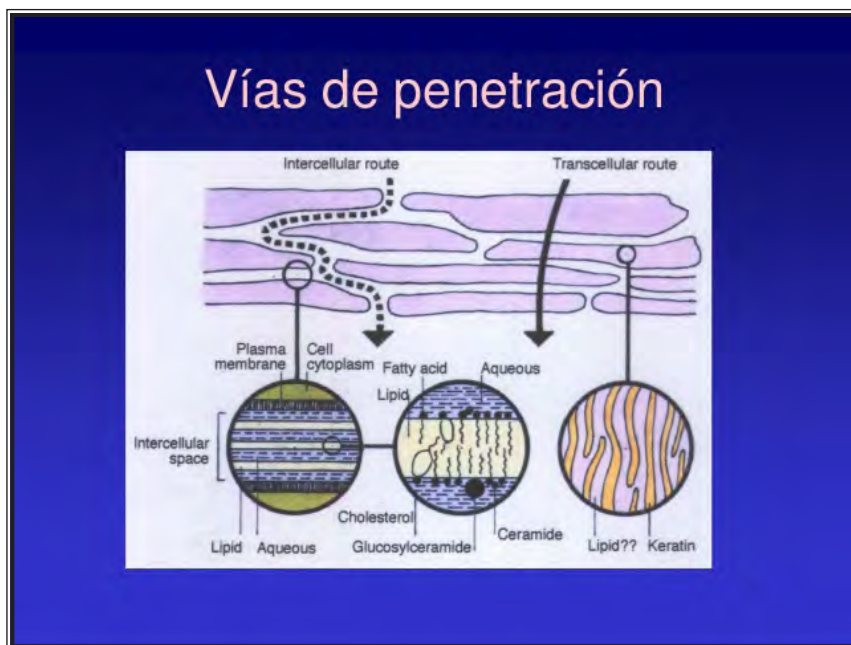


Figura 26. Vías de penetración a través de la piel

Muy pocas sustancias tienen la capacidad de difundir en una concentración significativa a través de la piel (Figura 26). La mayoría de las formas tópicas disponibles en el mercado presentan una baja penetración cutánea, lo que produce un beneficio terapéutico bajo. El desarrollo de sistemas de liberación que produzcan un aumento en la

permeabilidad cutánea y en la penetración de la misma son de elevado interés (*Mir-Palomo et al., 2016*).

La liberación de sustancias terapéuticas a través de la piel sin la necesidad de adicionar agentes químicos es preferible para mantener la función barrera normal de la piel, ya que el uso de estas sustancias, como tensioactivos y solventes orgánicos pueden causar irritación y daño en la piel. Existen numerosos estudios "*in vivo*" e "*in vitro*" que demuestran que los liposomas mejoran la permeabilidad de la piel y la penetración del fármaco a través de la misma. La formulación de sustancias en liposomas aumenta su solubilidad y estabilidad, a la vez que mejora su biodisponibilidad. La estructura típica en forma de bicapa fosfolipídica de los liposomas hace que sea muy compatible con la piel, ya que las membranas celulares de la misma presentan una estructura muy similar.

4.- FUTURO DE LOS LIPOSOMAS

La obtención de nanosistemas que poseen propiedades teragnósticas (Bolognesi ML et al., 2016), esto es, nanomateriales que poseen una doble funcionalidad, para el diagnóstico y la acción terapéutica tienen un gran futuro para el tratamiento de enfermedades como el cáncer (Figura 27) y otras enfermedades como el Alzheimer

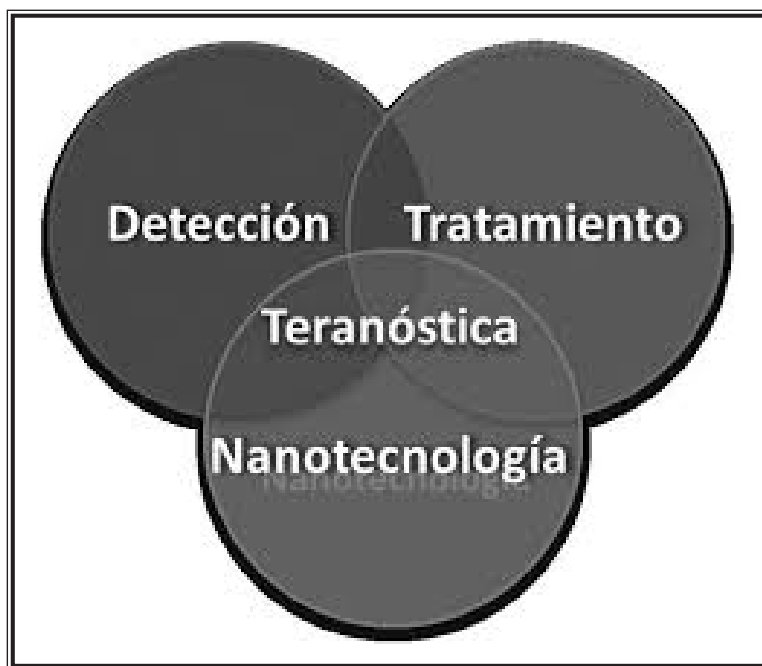


Figura 27. Aplicación de tecnologías para el diagnóstico y tratamiento.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es altamente prevalente entre las personas de mayor edad de las sociedades de hoy en día. Por ello, es necesario encontrar solución para frenar esta enfermedad irreversible (*Asociación Española de científicos, 2017*).

Se calcula que afecta a 47,6 millones de personas en todo el mundo. Teniendo en cuenta el progresivo envejecimiento de la población mundial y el aumento creciente de la esperanza de vida media, cada año se registran 7,7 millones de nuevos casos de EA.

Asumiendo la teoría amiloidogénica sobre el origen de EA, que implica la formación de los agregados de proteínas amiloideas (β A), como el principal mecanismo fisiopatológico de la enfermedad, los científicos centran sus esfuerzos en el desarrollo de sondas de emisión en el infrarrojo cercano (NIR) para el diagnóstico por imagen de las especies β A, mediante técnicas espectroscópicas de fluorescencia.

Los agentes teragnósticos (*Bolognesi et al., 2016*) constituyen una gran herramienta para conseguir diagnosticar y tratar, a la vez y de forma precoz, la EA. Basándose en la teoría que considera a las placas amiloideas como principal biomarcador de esta enfermedad, se han desarrollado múltiples moléculas candidatas a agente teragnóstico. Hasta ahora las dos técnicas de diagnóstico por imagen más usadas son **Tomografía de Emisión de Positrones (PET)**, en la que se utilizan isótopos radioactivos y la **Resonancia Magnética de Imagen (MRI)**, en la que se somete al paciente a un intenso campo magnético.

Es necesario subrayar la importancia del diagnóstico por imagen *in vivo* de los depósitos de los péptidos β A. La formación de estos agregados es previa a la aparición de cualquier síntoma clínico, lo que conduce a un diagnóstico precoz de la enfermedad. Con el empleo de la espectroscopia de fluorescencia conseguimos aumentar la sensibilidad y especificidad (*Staderini et al., 2015*); de forma que se puede monitorizar la agregación de β A en tiempo real.

La curcumina es un pigmento amarillo de origen natural, cuya fluorescencia intrínseca podría aprovecharse para el diagnóstico por imagen de las placas β A. Sin embargo, en la práctica clínica se ha comprobado que no función como un buen agente diagnóstico (*Figura 28*).

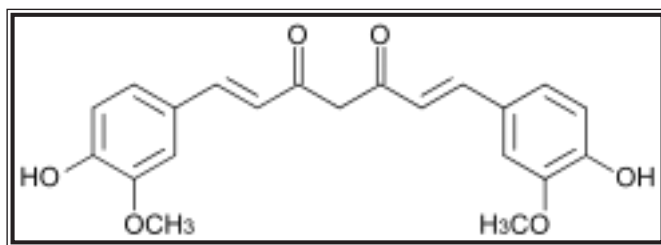


Figura 28. Estructura molecular de la Curcumina.

Por esta razón, un análogo de curcumina ha obtenido resultados muy satisfactorios en los ensayos *in vitro* que indican que podrían ser llevados a la práctica clínica habitual en un futuro (Zhang X. *et al*, 2014). Estas moléculas combinan el diagnóstico mediante espectroscopia de fluorescencia, ya que se comportan como sondas en el infrarrojo cercano cuando se unen a los agregados β A y el tratamiento mediante inhibición de la formación de los oligómeros tóxicos de proteína amiloidea en el tejido cerebral, ya que son capaces de quelar los metales necesarios para iniciar el proceso de agregación proteica.

Por otra parte, recientes investigaciones sugieren que existe un equilibrio dinámico entre la acumulación de péptido A β en el cerebro y en la sangre periférica. La inyección intraperitoneal de **nanoliposomas unilaminares** conteniendo **ácido fosfatídico o cardiolípin** en ratones transgénicos reduce los niveles de A β en la sangre circulante. Así, la alteración de la acumulación periférica de A β podría desembocar en un aumento del flujo de salida del mismo hacia la sangre circulante, produciendo una reducción de la presencia de la proteína amiloide en el cerebro y combatiendo su acumulación en placas, fenómeno denominado “*efecto sumidero*”.

Finalmente, se ha ensayado una vacuna de carácter preventivo y terapéutico, completamente innovadora (Centro de Investigación Biomédica EuroEspes, CIBE), se caracteriza por la introducción de un nuevo **inmunógeno-adyuvante** diseñado para generar anticuerpos contra las placas neuríticas donde se acumula la proteína beta-amiloide (β A) que daña el cerebro de los pacientes con Alzheimer. Esta vacuna es encapsulada en **liposomas ricos en esfingosina-1-fosfato (S1P)** que contribuyen a la regeneración neuronal. Estas dos características inno-

vadoras confieren a la vacuna el carácter dual, de profiláctica (preventiva, antes de que aparezcan los síntomas) y terapéutica (en aquellos casos que ya han manifestado síntomas de la enfermedad).

BIBLIOGRAFIA

Asociación Española de científicos: *Enfermedad de Alzheimer: Bases moleculares y aproximaciones terapéuticas* [Internet]. Madrid: Instituto de Química Médica (CSIC). [Actualizado en abril 2107, consultado en mayo 2017]. (<http://www.aecientificos.es/empresas/aecientificos/intereshtml/alzheimer/alzheimer.htm>).

Bolognesi ML, Gandini A, Prati F, Uliassi E. (2016). *From Companion Diagnostics to Theranostics: A New Avenue for Alzheimer's Disease?* J. Med. Chem ; 59 (17): 7759-7770. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b00151.

Carla Caddeo, Octavio Díez-Sales, Ramon Pons, Claudia Carbone, Guido Ennas, Giovanni Puglisi, Anna Maria Fadda, Maria Manconi (2016), *Cross-linked chitosan/liposome hybrid system for the intestinal delivery of quercetina*. Journal of Colloid and Interface Science 461: 69–78.

Cevc G, Blume G. (1992). *Lipid vesicles penetrate into intact skin owing to the transdermal osmotic gradients and hydration force*. Biochim Biophys Acta.

Cevc G, Gebauer D, Stieber J, Schatzlein A, Blume G. (1998). *Ultraflexible vesicles, Transfersomes, have an extremely low pore penetration resistance and transport therapeutic amounts of insulin across the intact mammalian skin*. Biochim Biophys Acta; 1368(2):201–15.

Cevc G, Blume G. (2001). *New, highly efficient formulation of diclofenac for the topical, transdermal administration in ultradeformable drug carrier Transfersomes*. Biochim Biophys Acta. Medizinische Biophysik, Technische Universität München, München, Germany., 1;1514(2):191–205.

El Maghraby GM, Barry BW, Williams a C (2008). *Liposomes and skin: from drug delivery to model membranes*. Eur J Pharm Sci., 7;34(4-5):203–22.

Ferrari, M. (2005). *Cancer nanotechnology: Opportunities and challenges*. Nature Reviews Cancer, 5 (3), 161-171.

Hernández León A (2017). *El pequeño mundo de los liposomas*. Biol.on-line: Vol.6, Núm.2: 1 -7.

Kemp, J. A., Shim, M. S., Heo, C. Y. y Kwon, Y. J. (2015). “Combo” nanomedicine: Co-delivery of multi-modal therapeutics for efficient, targeted, and safe cancer therapy. *Advanced Drug Delivery Reviews.*, (<http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2015.10.019>).

Kumar A., Mansour H.M., Friedman A. y Blough E. (2013). *Nanomedicine in drug delivery*. Boca Raton FL: CRC Press.

Liu D, Auguste D.T. (2015). *Cancer target therapeutics: From molecules to drug delivery vehicles*. *Journal of Controlled Release*, 219, 632 – 643.

Manconi M, Caddeo C, Nacher A, Díez-Sales O, Peris J.E, Escribano Ferrer E, Fadda AM, Manca ML (2019). *Eco-scalable baicalin loaded vesicles developed by combining phospholipid with ethanol, glycerol, and propylene glycol to enhance skin permeation and protection*. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 184, 110504.

Michael M. (1993). *Liposomes and the skin*. In: Gregoriadis G, A.T. F and PHM, editor. *Liposomes in Drug Delivery*. SWITZERLAND: harwood academic publishers; p. 125–35.

Mir-Palomo S, Nacher A, Vila Busó O, Caddeo C, Manca ML, Manconi M, Díez-Sales O (2019). *Baicalin and berberine ultradeformable vesicles as potential adjuvant in vitiligo therapy*. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 175 (2019) 654–662.

Misra, R., Acharya, S. y Sahoo, S. K. (2010). *Cancer nanotechnology: Application of nanotechnology in cancer therapy*. *Drug Discovery Today*, 15(19-20), 842-850.

Mura, S. y Couvreur, P. (2012). *Nanotheranostics for personalized medicine*. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64(13),1394-1416.

Mura, S., Nicolas, J. y Couvreur, P. (2013). *Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery*. *Nature Materials*, 12(11),991-1003.

Rezvani M, Manca ML, Caddeo C, Escribano-Ferrer E, Carbone CI, Peris JE, Usach I, Díez-Sales O, Fadda AM, Manconi M (2019). *Co-Loading of Ascorbic Acid and Tocopherol in Eudragit-Nutrisomes to Counteract Intestinal Oxidative Stress*. *Pharmaceutics*, 11, 13; doi:10.3390/pharmaceutics11010013.

Song CK, Balakrishnan P, Shim CK, Chung SJ, Chong S, Kim DD (2012). *A novel vesicular carrier, transethosome, for enhanced skin delivery of voriconazole: characterization and in vitro/in vivo evaluation*. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2012 Apr 1;92:299-304. doi: 10.1016/j.col.2011.

Staderini M, Martín MA, Bolognesi ML, Menéndez J.C. (2015). *Imaging of β -amyloid Plaques by Near-Infrared Fluorescent Tracers: a New Frontier for Chemical Neuroscience*. Chem Soc Rev 2015; 44 (7): 1807-1819. DOI:10.1039/c4cs00337c.

Touitou E, Dayan N, Bergelson L, Godin B, Eliaz M (2000). *Ethosomes - Novel vesicular carriers for enhanced delivery: Characterization and skin penetration properties*. J Control Release. 65(3):403-18.

Torchilin, V. P. (2014). *Multifunctional, stimuli-sensitive nanoparticulate systems for drug delivery*. Nature Reviews. Drug Discovery, 13(11), 813-827.

Zhou Y, Wei YH, Zhang GQ, Wu XA. (2010). *Synergistic penetration of ethosomes and lipophilic prodrug on the transdermal delivery of acyclovir*. Arch Pharm Res. 2010 Apr;33(4):567-74. doi: 10.1007/s12272-010-0411-2.

Wicki, A., Witzigmann, D., Balasubramanian, V. y Huwyler, J. (2015). *Nanomedicine in cancer therapy: Challenges, opportunities, and clinical applications*. Journal of Controlled Release, 200, 138-157.

Yareli Rojas-Aguirre, Karina Aguado-Castrejón e Israel González-Méndez (2016). *La nanomedicina y los sistemas de liberación de fármacos: ¿la revolución de la terapia contra el cáncer?*. Educación Química 27, 286-291.

Zhang X, Tian Y, Yuan P, Li Y, Yaseen MA, Grutzendler J, Moore A, Ran C. (2014). *A Bifunctional Curcumin Analogue for Two-Photon Imaging and Inhibiting Crosslinking of Amyloid Beta in Alzheimer's Disease*. ChemComm; 50 (78), 11550-11553. DOI: 10.1039/c4cc03731f.



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

HISTORIA DEL USO MEDICINAL
DE LOS HONGOS
EN LA COMUNIDAD VALENCIANA

Ricardo Folgado Bisbal

Leído el 25 de noviembre de 2019

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL ACADÉMICO DE NÚMERO

ILMO. SR. D. GERARDO STÜBING MARTINEZ

Ilma. Sra. Presidenta e Ilmos. Sres. Presidentes de los Colegios
Oficiales de Farmacéuticos de la Comunitat Valenciana

Excmos. e Ilmos. Señoras y Señores Académicos

Excmas. e Ilmas. Autoridades

Compañeros y amigos

Señoras y Señores

La recepción de un nuevo académico es siempre un acto de especial relieve y de los más importantes entre los muchos que desarrolla la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana. Es costumbre de las Academias y Reales Academias que el discurso de ingreso de los nuevos Académicos Correspondientes lo lleve a cabo un Académico de Número, y en este sentido quiero que mis primeras primeras palabras sean de agradecimiento a los Excmos e Ilmos. Señores Académicos de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana por brindarme la oportunidad de proceder en este sentido con el nuevo académico don Ricardo Folgado Bisbal.

Nacido en Valencia hace 59 años, se trasladó inmediatamente a Llombay, al que considera orgullosamente su pueblo. Cursó los estudios de Licenciatura en Farmacia en la Universidad de Valencia, que terminó con la cuarta promoción (1977-1982), siendo durante ese periodo alumno interno del Departamento de Botánica de la Facultad de Farmacia.

En 1983 defiende la Tesina de Licenciatura: *“Aproximación al estudio de la micoflora de la Dehesa de la Albufera de Valencia”*, dirigida por los Profesores Dres. D. Manuel Costa Talens y D. Mario Honrubia García.

Terminados sus estudios de Farmacia, recibe la *venia docendi* del Rector Magnífico de la Universidad de Valencia, para ser profesor colaborador del Departamento de Botánica.

Realiza cuatro cursos de doctorado en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia, y dos en la Facultad de Ciencias Experimentales y de la Salud en la Universidad CEU-Cardenal Herrera de Moncada. También obtiene diplomas universitarios de postgrado en: Farmacología, Terapéutica y Asistencia Farmacéutica Primaria, así como el diploma de Farmacéutico Especialista en Ortopedia en 1995.

En 2007 obtiene el Diplomado en Sanidad, y en 2010 el Diploma de Estudios Avanzados, con el trabajo de investigación: *“Estudio de los hongos comestibles del género Tricholoma (Fr.) Staude de la Comunidad Valenciana. Caracterización de la droga y estudio preliminar de la actividad citotóxica in vitro”*, bajo la dirección de las Profesoras Dras. D^a. Isabel Martínez-Solís, D^a Encarna Castillo García, D^a Pilar Soriano Guarinós, D^a Nuria Acero de Mesa y D^a Dolores Muñoz-Mingarro Martínez de Arce.

Ejerce como farmacéutico comunitario desde 1985, primero como farmacéutico titular en Valencia, después como farmacéutico adjunto en Llombay (Valencia), y actualmente, desde 2016, nuevamente como farmacéutico titular en Sollana (Valencia).

Paralelamente ha sido profesor del Plan Nutricional por el Farmacéutico, del consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España (CONGRAL) y Tutor de Prácticas Formativas Externas de la Universidad de Valencia. También se implicó nuevamente

en la docencia universitaria en la Universidad CEU-Cardenal Herrera: en el título propio de Especialista Universitario en Atención Farmacéutica y Farmacia Asistencial; en el Máster Oficial de Postgrado de Atención Farmacéutica, en el módulo de Plantas Medicinales y Fitoterapia en la Oficina de Farmacia; y en el curso on-line de Fitoterapia.

También participa como investigador en proyectos financiados por la Conselleria de Medio Ambiente en 2008 y 2009, por la Fundación FEPAD de la Conselleria de Sanidad en 2011 y 2012, como Becario de colaboración en la investigación de la Universidad CEU-Cardenal Herrera en 2012, y como investigador colaborador del Servicio Nacional de Certificación de Plantas y Hongos (SEPLAN), en la línea de investigación para la seguridad alimentaria, desde 2006 hasta la actualidad.

Ha sido miembro del Grupo Asesor Técnico de Asistencia Farmacéutica Primaria de la Comunidad Valenciana; representante de todos los farmacéuticos de la Comunidad en el Comité de Bioética de la Comunidad Valenciana, delegado por el Consejo Autonómico de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; y miembro del grupo negociador del Acuerdo Marco para la prestación de servicios farmacéuticos en la Comunidad Valenciana.

Se ha implicado en los órganos de dirección del Muy Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Valencia, y es miembro de su Junta de Gobierno desde 2014, desempeñando las funciones de: Vocal de Fitoterapia, Vocal adjunto de Universidad y Docencia, y miembro de las comisiones de Formación, Museo y Ortopedia. Como Vocal de Fitoterapia ha organizado y dirigido numerosos cursos, jornadas y conferencias.

Una de sus pasiones desde 1982 es la micología, y esa querencia le llevó a ser promotor y fundador de la Sociedad Micológica Valenciana, que tiene una gran consideración dentro del campo de investigación en hongos, y ha coordinado, dirigido y colaborado en exposiciones micológicas en diversas localidades de la Comunidad Valenciana, Aragón, Castilla-La Mancha y Cataluña, así como asesorado y coorganizado las Jornadas Micológicas de la Comunidad Valenciana desde 1991 hasta la fecha, además de pronunciar numerosas conferencias de micología en Facultades, asociaciones vecinales y otras entidades cívico-sociales

y profesionales.

También ha sido fecunda su implicación en diversas entidades cívicas, siendo: el Presidente de la Asociación de Escritores en Lengua Valenciana (AELLVA) desde 2016; socio promotor y fundador de la asociación de estudios "*Casal Bernat i Baldoví*"; miembro del consejo de redacción y articulista de la revista "*Lletrafaller*"; miembro fundador y directivo de la asociación "*Foment de les Lletres Valencianes*"; copropietario del sello editorial "*L'Oronella*"; y el actual Canciller del Capítulo de Caballeros del Centenar de la Ploma.

Durante toda su trayectoria vital ha sido un buen comunicador, y ha participado como ponente en numerosos eventos; ha publicado trabajos científicos en revistas nacionales e internacionales, capítulos de libros científicos y de divulgación e incluso publicaciones de trabajos en poesía y relatos novelescos. También fue el iniciador, de entre todos los Vocales de Fitoterapia de los Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España, de la serie que sobre plantas medicinales organizó el CONGRAL, producido por Medicina TV, grabando una serie de videos de la línea "*Tu farmacéutico informa*" dedicados a la divulgación de la Fitoterapia, mereciendo incluso uno de ellos ser nominado video del mes por las plataformas sanitarias.

No quiero dejar de mencionar mis vínculos afectivos con el nuevo Académico, ya que somos amigos desde la infancia y compañeros de estudios y también de experiencias compartidas en el campo de la Botánica y la Fitoterapia.

Por último me gustaría resaltar la importancia que tiene para nuestra Academia la incorporación de profesionales implicados en el compromiso de difundir y contribuir al desarrollo cultural de nuestra sociedad más allá de los aspectos estrictamente académicos, ya que nuestra profesión se caracteriza por un marcado espíritu cuasi "renacentista" que no debemos perder. Ricardo constituye un buen ejemplo de ello: farmacéutico, investigador, profesor, divulgador, escritor, editor, etc...

DISCURSO DE RECEPCIÓN COMO

DISCURSO DE RECEPCIÓN COMO
ACADÉMICO CORRESPONDIENTE

HISTORIA DEL USO MEDICINAL
DE LOS HONGOS
EN LA COMUNIDAD VALENCIANA

Ricardo Folgado Bisbal

Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana

Ilma. Sra. Presidenta e Ilmos. Sres. Presidentes de los Colegios Oficiales de Farmacéuticos de la Comunidad Valenciana

Ilmas. e Ilmos. Sras. y Sres. Académicos de la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana

Compañeros y amigos

Señoras y Señores

Deseo expresar en primer término, mi más sincero agradecimiento a todos los miembros de la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana y en especial a los Académicos que han abalado mi candidatura, el Ilmo. Sr. Secretario de la Academia, Prof. Dr. Javier Hernández Haba, y los Ilmos. Profesores y Doctores D. Juan Bautista Peris Gisbert y D. Gerardo Stübing Martínez, que amablemente ha pronunciado el discurso de presentación, siendo, además ambos, buenos amigos con los que he compartido momentos magníficos en el Departamento de Botánica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia y en numerosas ocasiones.

Provengo de una familia que tiene muy introducidas las raíces farmacéuticas. Tanto mi padre, D. Ricardo Folgado, como mi padrino y tío carnal D. Vicente Folgado, y mi suegro D. Conrado Guerrero fueron farmacéuticos comunitarios; y además implicados en distintos campos de la profesión farmacéutica. Mi padre fue profesor de Físico-Química y Técnicas instrumentales de los futuros farmacéuticos. Mi suegro fue, así mismo, profesor de Botánica en la Facultad de Farmacia. Mi tío se desarrolló en la carrera universitaria como alumno interno en el Departamento de Botánica de la Universidad Complutense de Madrid. Mi esposa Pilar, mi hermano Juan Miguel, mi cuñado José Guerrero y tres primos hermanos: Margarita, Nacho y Juanjo Folgado son farmacéuticos comunitarios.

Me considero muy afortunado al pertenecer a un círculo donde prima el ambiente farmacéutico, dentro del que cuento con numerosos y extraordinarios amigos y compañeros, que en mayor o menor medida me han ayudado en mi desarrollo profesional.

No puedo olvidarme de mis maestros en el mundo de la botánica y la micología, los Profesores Doctores D. Manuel Costa Talens y D. Mario Honrubia Garcia; y de mis maestras en la aplicación de las actividades micológicas, las Profesoras y Doctoras D^a Isabel Martínez-Solís, D^a Encarna Castillo Garcia, D^a Pilar Soriano Guarinós, D^a Nuria Acero de Mesa y D^a Dolores Muñoz-Mingarro Martínez de Arce.

Tuve mi primera oficina de farmacia en 1985, y desde entonces nunca me he despegado de mi esposa y compañera. Gracias, Pilar, por aguantarme, y por ayudarme. Siempre has sido y eres fundamental para que todo funcione.

Finalmente mi agradecimiento a mis dos hijas. Ana ya es farmacéutica y como tal desarrolla su devenir profesional. Mar está a punto de acabar el grado de farmacia. Gracias por hacerme los días más dulces. Sin mis tres mujeres mi vida sería mucho, mucho peor. Gracias a ellas, de corazón.

HISTORIA DEL USO MEDICINAL DE LOS HONGOS EN LA COMUNIDAD VALENCIANA

Hablar de los hongos es hablar de un gran grupo de seres vivos, pertenecientes al Reino *Fungi*, que desde siempre han movido a la curiosidad y respeto por su forma de reproducción, que hacen aparecer sus cuerpos fructíferos o carpóforos a veces de manera extraordinariamente rápida, lo que motivó muchas veces la aprensión y el hecho de rodearlos de un cierto oscurantismo por parte de los curanderos, chamanes o brujos de las tribus primitivas.

Los antiguos estudiosos de la naturaleza los englobaron dentro del gran grupo de las plantas, pues los grandes hongos (macromicetos) nacen mayoritariamente de la tierra o encima de árboles, y por asimilación era lógico pensar que serían una cierta clase de hierbas un poco especiales. Precisamente esas particularidades diferenciales, sin saberlas, pero intuyéndolas, hicieron que los antiguos autores de obras

relacionadas con la salud: médicos, boticarios i botánicos incluyeran a los hongos, todos juntos, en un apartado diferente a las plantas. Así, hasta el siglo XVIII con los estudios de Carl Nilsson Linnaeus: científico, naturalista, zoólogo y botánico sueco, y en el siglo XIX, con los trabajos de otros sueco, Elías Magnus Fries: micólogo, ficólogo y botánico, no se llegó a determinar la exacta posición taxonómica de los hongos; y por ese motivo se estudiaban como plantas, digamos que peculiares.

Desde el principio de nuestra historia, el hombre iría haciendo pruebas para establecer la comestibilidad, toxicidad, uso o terapéutica de lo que tenía a su abasto: plantas, hongos, animales e, incluso, minerales. Se tienen referencias de que en la farmacopea sínica los antiguos chinos utilizaban como remedios cierto tipo de hongos, desde hace 2500 años. Recientemente, la Dra. Emilia Carretero, del Departamento de Farmacología, Farmacognosia y Botánica de la Universidad Complutense de Madrid, ha comunicado sobre el uso de las plantas medicinales y algunos hongos, en el antiguo Egipto, en algunos papiros médicos. El más conocido de ellos, el *papiro de Ebers*, del 1533 AC, es el más completo y extenso, pero también el más “farmacéutico”, pues se trata de un *pekhret* o libro de remedios. Los egipcios antiguos emplearon casi todas las formas farmacéuticas: cocimientos, ungüentos, cataplasmas, supositorios o colirios, y utilizaban como excipientes: leche, cerveza, vino, agua, miel...Según palabras de la Dra. Carretero: *“De la antigua civilización egipcia hemos aprendido muchas cosas, pero no cabe duda que la medicina y la farmacia influyeron notablemente en civilizaciones posteriores y todas ellas son la base del conocimiento actual”*, y su medicina y terapéutica se basaba en cazar a los *setet*, o pequeños seres que circulaban por dentro del cuerpo produciendo las enfermedades, pues si se mataban se podrían descomponer, con lo que los de humores de descomposición podrían ser peores para el desarrollo de la enfermedad.

No tenemos noticias tan antiguas de nuestro territorio, pero hay un hecho curioso que demuestra la utilización de los hongos como remedios terapéuticos en una zona relativamente cercana. En 1991 se descubrió enterrado en el hielo de un glaciar en el Tirol Sur alemán, en el valle de Ötz, en el pico de Similaun, de un hombre que permanecía allí, momificado, 5300 años. Gracias a exhaustivos estudios se ha podido establecer cómo iba vestido y qué llevaba encima. Entre sus

pertenencias se determinaron dos tipos de hongos: un trozo de hongo yesquero (*Fomes fomentarius*) para hacer fuego y dos trozos de boleto de abedul (*Fomitopsis betulina*) para, se supone por su forma de portarlos, ser utilizados como remedio por sus propiedades curativas, ya que actualmente se ha determinado entre sus componentes piptamina, con propiedades antibióticas, además de otros componentes con propiedades laxantes, antisépticas, cicatrizantes y analgésicas.

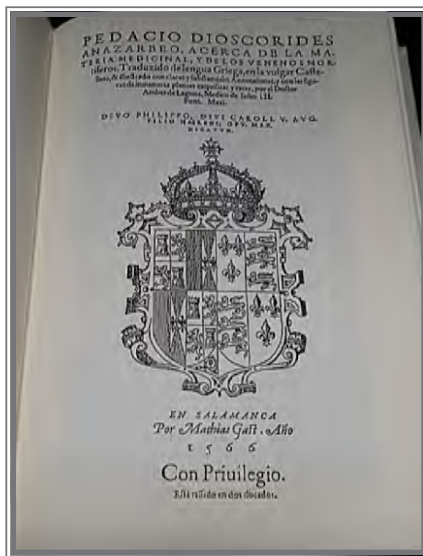
La influencia griega

Por lo comentado, es seguro que los hongos se utilizaban como remedio de enfermedades desde muy antiguo. Y, adentrándonos en la historia de la utilización terapéutica de los hongos, debemos hablar, en primer lugar de Pedacio Dioscorides Anazarbeo, médico, farmacólogo y botánico griego, que escribió hacia el 80 DC *A propósito de la materia medicinal y los venenos mortíferos (De materia medica)*, traducido del griego al castellano por el doctor Andrés Laguna, de Segovia, en 1555. Esta obra de Dioscórides fue el referente máximo de donde tomar las enseñanzas del conocimiento de las plantas y los hongos. De él tomaron buena nota los estudiosos musulmanes, y también todos los estudiosos occidentales, gozando de amplísima difusión y convirtiéndose en el principal manual de fitoterapia y por extensión de farmacopea en la Edad Media y el Renacimiento, hasta casi alcanzar el siglo XX.

Todos los libros que comentaremos incluyen, en mayor o menor medida, algunos de sus preceptos, ya que es lo suficientemente exhaustivo y riguroso en su descripción, que sirve como punto de partida de los estudios posteriores. La obra es un libro de difícil lectura, incluso para los grandes conocedores del griego, de ahí la extraordinaria importancia de la traducción de Laguna, quien, además, le añade una serie de comentarios muy interesantes que redondean magníficamente la obra, por este autor español que llegó a ser el médico personal del pontífice Julio III. El "*Dioscórides*", que es como se conoce el libro en ambientes botánicos y farmacéuticos, se editó varias veces en Valencia, ya que fuimos, en una época, la vanguardia del saber médico/botánico europeo.

Eso motivó que se editaran, sólo en el siglo XVII, seis ediciones valencianas, renovadas por Andrés Laguna y por Joanes Ruelius: en 1626, 1635, 1636, 1651, 1677 y 1695. Ello es indicativo de la importancia del mundo botánico valenciano: médico y farmacéutico, de aquella época.

En el libro, de la temática micológica que nos ocupa, en el capítulo LXXXIV nos habla de los hongos, e inmediatamente establece dos diferencias: “*porque ò son buenos para comer, ò del todo mortíferos*”. Tanto Discórides como Laguna contribuyeron a dar pábulo a la leyenda negra de los hongos. El autor griego primero, y su traductor/adaptador luego, no dudan en establecer que si los hongos nacen cerca de plantas malignas, aguas corruptas, paños podridos o en cuevas donde viven serpientes venenosas, son mortíferos. Eso, evidentemente, no tiene base científica, pero contribuyó a que la mala prensa de los hongos llegase hasta bien entrado el siglo XX. Continuaba diciendo el libro que: “*los que no tienen infección de veneno, son sabrosos al gusto, comidos en los potages: aun que tambien estos, si se comen en gran cantidad: suelen ser muy dañosos, porque se digieren muy difícilmente, y ahogan, ò engendran aquella suerte de enfermedad q se dize Colera...*” Laguna añadía que había muchos que en la lengua griega se denominaban boletos, y que: “*los quales toda via por bien q los guisemos y disfracemos, no carecè de vitio*”. No obstante, también añadía que había algunos de los cuales con los que “se hacía” yesca, y otros con virtudes medicinales, pero dejó dicha una sentencia que impulsó la micofobia generalizada en toda España, y que duró hasta el siglo XX, quitando de algunos usos gastronómicos que tenían como protagonistas a los nízcalos. La infausta sentencia decía: “*Dad al diablo el mejor de todos*”. Con ella se



hacía patente el sentimiento de rechazo que desde antiguo se tenía a las setas, que hizo obviar su estudio hasta la llegada, ya comentada, de los botánicos Linneo y Fries.

Ahora bien, tanto Dioscórides como otros autores más modernos, hablan de una seta, al que los griegos denominaban AGARIKON y que como tal se le ha conocido a lo largo de toda la historia de la medicina universal. Nos dice el Dioscórides traducido: *“Nace sobre los troncos del Larice el excellentissimo Agarico, del qual dubda Dioscorides, si es hongo, o raíz.”* Según el libro, los agáricos *“nacen en aquella región de Sarmatia, que se dice Agaria (región que estaría localizada en la actual Ucrania, cerca de Moldavia) y en Galatia y Cilicia (regiones de Anatolia, actual Turquía)”*.

Entre muchas otras virtudes descritas para el agarico, copiamos algunas: *“Es vtil contra los torcijones del vientre, contra la indigestion, cotra las ruptras y espasmos de neruios, y contra las caidas de alto. Danse dos obolos del con clarea, a los que no tiene fiebre:y à los febricitate, cò agua miel”*. Adaptando el lenguaje al actual, para una mejor comprensión, también añadía: *“Dado en la cantidad de una dracma, es útil a los que padecen del hígado, a los asmáticos, ictéricos, disentéricos, a los que tienen dolor de riñones o no pueden orinar, a las que ahoga la matriz y a los descoloridos. Se da con vino panso a los tísicos, y con miel y vinagre a los que tienen crecido el bazo. Mascado y comido sólo sin otra mezcla de humor, sirve contra las debilidades de estómago y los eructos ácidos. Bebidos tres óbolos con agua, restriñen la sangre del pecho y, si se beben con oximiel, sirven contra la ciática, dolores de las articulaciones y gota coral; además provoca la menstruación y resuelve la ventosidad de la matriz. Dado el agárico antes del paroxismo, quita los temblores febriles. Bebido con aguamiel en cantidad de una a dos dracmas, relaja el vientre y, si se bebe una dracma con un poco de vino aguado, es remedio contra los venenos mortíferos. Socorre admirablemente contra las picaduras y mordeduras de las serpientes, bebido también al peso de tres dracmas con vino. En suma, el agárico es útil contra todas las enfermedades intrínsecas, dándose según la cualidad y edad de cada uno, con agua a unos, con vino a otros, con oximiel a otros y finalmente con aguamiel a otros. “*

Laguna también dejó escrito lo que del Agarikon dijo Galeno, el famoso médico griego del siglo II, en su libro *“De las facultades de los*

medicamentos simples", y que era: "Tiene fuerza resolutive y cortante de los humores gruesos y a veces libera las obstrucciones de las vísceras. Por ello sana a los que padecen ictericia y a los que sufren obstrucción del hígado. Favorece por su cualidad a los que padecen epilepsia, cura las fiebres recurrentes con escalofríos, engendradas por humores gruesos y viscosos. Beneficia también a los mordidos o picados por bestias que hacen daño por su frialdad, unas veces colocado por fuera sobre la parte afectada, y otras veces ingerido en la cantidad de una dracma con vino. También es purgante". El sistema farmacológico de Galeno, que fue seguidor fiel de Hipócrates, había adoptado la doctrina: de los cuatro elementos, de los cuatro temperamentos humanos, de los cuatro humores corporales y de las cuatro cualidades. Tuvo como base la *Materia medica* de Dioscórides, pero le dio mucha importancia a los métodos de conservación y preparación de los fármacos, base de la actualmente denominada en su honor, farmacia galénica. Su terapéutica se basaba en la ley de los contrarios, es decir, el principio: "*contraria contrariis curantur*".

Dicho lo dicho respecto a los hongos por estos dos autores, Dioscórides y Galeno, tenidos por sabios a lo largo de los siglos, los demás autores fueron copiando, en la práctica literalidad, lo que ellos dijeron. Así lo hicieron también en la Edad Media los autores árabes que tradujeron los antiguos manuscritos. Algunos de ellos, como Serapion, Rasi, Avicena o Abu l-Ala'Zuhr, se limitaron a decir lo mismo, o parte de lo mismo. Otros, como Averroes elucubraron pretendiendo ser explicativos, pero nada aportaron. No obstante, profundizando en los estudios árabes, encontramos varios libros muy interesantes, referidos a los usos de los hongos en nuestro territorio..

El periodo árabe

Es digna de mención una obra, *El libro de las medicinas particulares*, libro sobre los medicamentos simples, (*Kitâb al-adwiya al-mufrada*) del autor conocido como Ibn-Wadif, pero que se llamaba Abû I. Mutarrif 'Abd al-Rahmân b. Muhammad b. Wadif al-Lajmî, natural de Denia, nacido en 1007. Fue el rey de esa taifa, Abû I-Hasan 'Ali b. Mu-yâhid, el que le encargó escribir la obra. De la obra sólo se conocen: una traducción parcial al latín, por Gerardo de Cremona, del siglo XII; un

ejemplar que estaba en El Escorial del original árabe; y una copia “catalana” del siglo XV, del manuscrito que se conserva en la biblioteca capitular de la catedral de Zaragoza. Según Pedro Vernia se publicó una transcripción a expensas de la Real Academia de las Buenas Letras de Barcelona, por parte de Luis Faraudo de Saint Germain. El afán de apropiarse de cualquier escrito como “catalán”, ha hecho que así se considerase durante algún tiempo, pero la traducción tiene mucho más de romance hablado en el territorio valenciano, debido, entre muchas otras razones, a la abundancia de palabras de origen árabe, adaptadas fonéticamente al romance valenciano del siglo XI, que se han utilizado en nuestro territorio desde entonces, y que todavía se utilizan, dándose el caso de que no se utilizaban entonces, ni actualmente tienen prácticamente uso en Cataluña. Ejemplos los tenemos en las palabras: *adaça* (dacsá, maíz), *alfàbega* (albahaca), *sumac* (zumaque), *tramús* (altramuz), etc. En el libro, que sólo habla de medicamentos simples, se menciona el uso del agárico, sin profundizar en las descripciones.



El primer libro verdaderamente importante en el estudio de la utilización terapéutica de los hongos se los debemos a Abû-s-Salt Umayya, Abû I-Salt ibn Umayya al-Dani, nacido en Denia en 1068, e instruído por el propio cadí de Denia, el erudito de Toledo Abu-L-Walid Hiham al-Waqqashi, que le enseñó las ciencias de la época. Antes de 1112 elaboró el *Tratado de los medicamentos simples* (*Kitâb al-adwiya al-mufrada*) y lo escribió para ser utilizado en las farmacias de los hospitales. En el tratado se estudian en profundidad dos hongos: el agárico blanco (*Boletus laricis* L) y las usneas o líquenes de barba,

seguramente *Usnea barbata* o *Usnea longissima*. La utilización de esos hongos, *fatar* en árabe, aparece en la mencionada obra, teniendo en cuenta la doctrina de Galeno que seguía Abu-s-Salt, en estos fragmentos copiados textualmente de una traducción del latín...

Capítulo segundo del libro

De los medicamentos purgantes de las flemas:

El agárico- Caliente, en primer grado; seco en el segundo. Purga las flemas y lleva a los medicamentos a los puntos más extremos del cuerpo. Corta el quimo viscoso y espeso y limpia los nervios de él. Por eso aprovecha para los dolores del nervio ciático y dolores de las articulaciones, así como para los escalofríos resultantes de los humores espesos. El agárico, en suma, sirve contra todas las enfermedades que, en el interior del cuerpo, producen flemas. Es antídoto contra las ponzoñas, por poseer esa propiedad específica. Algunos médicos aseguran que purga las flemas y la bilis amarilla. Y otros, que purga las flemas espesas y la bilis negra. Adoptemos lo que en ello coinciden todos.

Debe seleccionarse el de buena calidad. Liso, limpio, fácilmente desgranable, que tenga amargor cuando se degusta endulzado. No conviene molerlo. Rocíese con coloquintida y, a continuación, utilícese.

La pócima se realiza, con sólo este medicamento, con de ½ metical a 2 dracmas del mismo.

Capítulo octavo del libro

De los medicamentos simples útiles contra las enfermedades de los nervios y específicos de los mismos.

El agárico.- Caliente en primer grado, seco en el segundo. Preserva los nervios de los residuos flemáticos, por tener esa propiedad. Se administra con oximiel, y es extraordinariamente útil contra el dolor de ciática.

Capítulo décimo tercero

De los medicamentos simples beneficiosos contra las enfermedades del hígado y específicos del mismo.

De entre los medicamentos calientes:

La usnea.- *Caliente en primer grado, seca en tercero. Buena contra la disfunción y los dolores hepáticos agudos por frío de los humores.*

Capítulo décimo quinto

a. De los medicamentos simple válidos contra las enfermedades del estómago y específicas de él.

De entre los medicamentos calientes:

La usnea.- *Caliente, seca, en cuarto grado. Fortalece el estómago. Con su cocción se hace desaparecer la hinchazón de estómago, especialmente poniéndola en jarabe. Es astringente y emético.*

b. De los medicamentos simples específicos de los pulmones y la tráquea.

De entre los medicamentos calientes:

El agárico.- *Caliente en primer grado, seco en segundo. Si se da a beber con un trago de leche, remedia contra la úlcera de pulmón.*

Otro autor a considerar fue Muhammad al-Sâfra, Abû 'Abd Allâh Muhammad B. 'Alî B. Faray al-Qirbilyâni, nacido hacia el 1270 en Crevillente. Escribió el *Libro de la indagación exhaustiva* en 1348, (*Kitâb al-Istiqsâ*). En el tercer capítulo se destaca el buen conocimiento botánico de al-Sâfra, que se aprecia en los comentarios farmacológicos

que el autor hace de cada una de las especies. Concretamente, cita como hongo estudiado el agárico, *Polyporus officinalis* Fr, y lo incluye dentro del apartado de medicamentos utilizados en cirugía y de sus aplicaciones en complicaciones quirúrgicas.

Una obra farmacológica interesante

Un texto que no podía faltar en esta enumeración es el de los *Fueros de la medicina del Colegio de Apotecarios de la Ciudad y Reino de Valencia*. Escrito en lengua valenciana, es del año 1449, y fue de obligado cumplimiento para todos los boticarios valencianos. Habla de los medicamentos compuestos de medicamentos simples. Fue una de las bases para la preparación de la Farmacopea hecha por el Colegio en 1601.

Las obras impresas

Un libro imprescindible en el estudio de los hongos medicinales es el *Antidotarium* de Arnau de Vilanova, nacido hacia 1240. Mucha ha sido la controversia de su lugar de nacimiento, pero nació en la Vilanova, lugar nuevo, extramuros de la ciudad de Valencia, situado en el espacio físico actual que va desde el Puente del Real al Puente de Serranos. Fue probablemente el médico más importante del mundo latino medieval. Aun cuando fue fundamentalmente *magister medicinae*, y sólo en el ámbito médico escribió 27 libros (aunque se le atribuyen muchos más...), su producción también incluye trabajos de alquimia, teología, política y astrología. De formación políglota, dominaba el hebreo, el árabe, el griego y algunas lenguas denominadas en esa época "vulgares" de Francia e Italia, aparte, claro está, del latín y el valenciano, siendo estas dos últimas lenguas las utilizadas para escribir sus obras.

A él le debemos la traducción, en sus años de juventud del *Tratado de los medicamentos simples* de Abû-s-Salt Umayya. De entre su obra, en lo tocante a la farmacia, destaca este *Antidotarium*, libro importantísimo y ampliamente utilizado en toda Europa. Se trata de la primera obra de

farmacia, escrita por un español, un valenciano, que vio la luz en las imprentas españolas. En ella se recoge: toda la cultura farmacéutica práctica de todo el mediterráneo occidental; la farmacia galénica/arábica desde sus orígenes hasta el principio del siglo XIV; y todo el saber farmacéutico de Toledo, Salerno y Montpellier, cimas de la Ciencia de aquella época. Se puede decir que esta obra valenciana es, sin duda, la obra farmacéutica española que tuvo más proyección cultural en todos los pueblos de Europa.



De entre las especies botánicas presentes en el libro e identificadas con objetividad razonable, no aparece otro

hongo que el que a continuación nombraré, aun cuando Arnau se basó para su redacción en el libro de Abu-s-Salt Umayya, que sí los utilizaba con profusión. Se tiene constancia de que el *Antidotarium* era utilizado por todos los médicos y cirujanos del Hospital de Inocentes, Locos y Orados, fundado a instancias del fraile Joan Gilabert Jofré en 1409, convirtiéndose así en el primer centro sanitario considerado como manicomio del mundo.

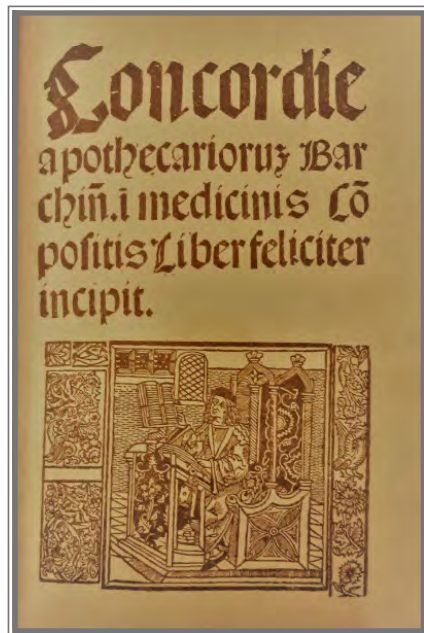
Aparece en el libro, en el apartado de Opiados, en el capítulo CLXXII la utilización de “agarici”, en la elaboración del Mitrídató, que se nos presenta como una de las fórmulas más exhaustivas del libro, dedicándole dos páginas y media a la elaboración, usos y enumeración

de ingredientes. El agarici nombrado corresponde a *Polyporus officinalis* Fr.

Otro libro destacable fue el escrito por Pere Jaume Esteve (c. 1500, Morella-1556, Valencia), que ocupó la cátedra de anatomía y hierbas de la Universidad de Valencia en 1545 y años siguientes, pero sus enseñanzas botánicas perduraron mucho más, pues escribió el *Diccionario de las yerbas y plantas medicinales que se hallan en el Reino de Valencia*, dentro del cual reunió muchos nombres populares valencianos, entre los que se incluían los hongos. Fue un gran trabajo de campo que circuló en copias manuscritas de las que se tienen estudios parciales por el libro *Décadas de la Historia de Valencia*, escrito en 1610 por Gaspar Escolano. En él se hace referencia a los hongos. El magnífico botánico valenciano Antonio José Cavanilles, dedicó a Pere Jaume Esteve el género de plantas *Stevia* (familia *Asteraceae*) hoy en día plenamente utilizado y vigente por el uso de algunas especies del género como edulcorante natural sustitutivo de sacarinas y ciclamatos, y dejó escrita la dedicatoria en la descripción del género *Stevia* en su magna obra *Icones et descriptiones plantarum* (editada entre 1791 y 1801).

Libros de farmacia de utilización en territorios de la Corona de Aragón en el siglo XVI

Existen dos libros a mencionar, de esa época. Uno de ellos fue la *Concordia Apothecariorum* de Barcelona, de 1511. Es un tratado farmacéutico importante, con una enumeración de fórmulas magistrales. Se hizo un revisión en 1587. De entre las fórmulas magistrales, consta como ingrediente la utilización



de “Agarici” en: las *Pillulae de agarico* (píldoras de Agárico) en la hoja LXII; en las *Pillulae octomere*, de la hoja LXVI; en las *Pillulae de quinque generibus milaboranorum* también en la hoja LXVI; y las píldoras imperiales y magistrales de la hoja LXVII.

Una obra recopilatoria de fórmulas magistrales mucho más extensa, la constituyó la *Concordia Aromatariorum* de 1553 de Zaragoza. Entre sus preparados, había numerosos en los que constaba como ingrediente el “Agarici”:

Prima classis- De Antidotorum corroborantium:

- *Antidotus cotra epidemia vsualis, folio XIX*
- *Antidotus Smeragdoru qua coitervtimur, folio XXIII*

Clasis Secunda de Antidotis Stupefacientibus:

- *Theriaca andromachi, folio XXXVI*, contiene *Agarici pontici* y otros 63 componentes
- *Antidotus metridatis, folio XXXVII*, contiene *Agarici* y otros ¡104 ingredientes!

Tertia clasis: de Antidotis evacuantibus:

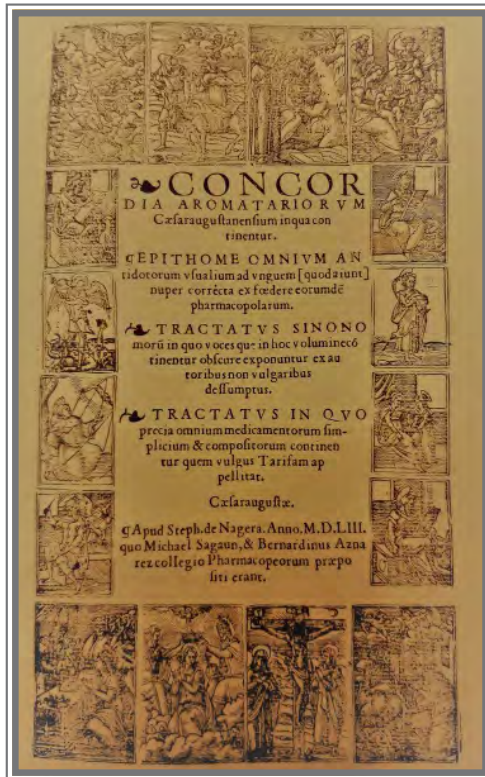
- *Antidotus Hamec, folio XLVIII*
- *Antidotus pérsica triferá, folio LII*
- *Antidotus Hieralogodion, folio LV*
- *Antidotus Hiera Hermetis, folio LVI*
- *Antidotus Hiera picra Galeni, folio LVII*
- *Antidotus gentilis euacuatoria, folio LVIII*

Classis Decima: de Catapotiis (píldoras o comprimidos tragables)

- *Catapotia polichresta nobisinuenta, folio CI*
- *Catapotia inda hali, folio CII*
- *Catapotia elapide Cyaneo* (píldoras de lapislázuli), *folio CV*
- *Catapotia óptica maiora (Pillulae luicis maioris), folio CVII*
- *Catapotia Stomachica (Pillu.stomatice), folio CVIII*

- *Catapotia sinequibus ese nolo, folio CX*
- *Catapotia Sebellina, folio CX*
- *Catapotia octomera, folio CXII*
- *Catapotia arctetica, folio CXII*
- *Catapotia egeribus quinque Mirobalanorum, folio CXIII*

Ni la Concordia de Barcelona, ni la de Zaragoza reúnen los requisitos exigidos por la O.M.S. para ser consideradas como Farmacopeas, al no haberse encontrado ningún documento que acredite su promulgación oficial por parte de la Autoridad Pública competente.



Officina Medicamentorum de 1601

En 1601 se editó, con autoría del Colegio de Boticarios de Valencia (*Collegium Valentinorum Pharmacopolarum*), la que se considera como la primera Farmacopea Oficial Española, que gozó incluso de la directa venia real. Si bien, como se ha comentado, habían libros formularios editados por otros Colegios de Apotecarios, como las Concordias de Barcelona de 1511 y 1587, o la del Colegio de Zaragoza de 1553, ninguna de ellas tuvieron la consideración de oficialidad ni obligatoriedad necesarias para ser consideradas un verdadera Farmacopea, ni mucho menos la exhaustividad y riqueza de información de esta maravillosa obra, que fue más tarde declarada de uso para todos los territorios de la Corona de Aragón.



En *Officina Medicamentorum*, está ampliamente representado el uso terapéutico de los hongos. Consta la utilización de los “Agarici” en las siguientes preparaciones:

- *Pulvere contra vermes* página 149
- *De confectione Theriacae Magnae* p.203
- *De confectione Mithridati* p.211
- *De confectionibus purgantibus*:
 - *De confectione hamech* p.221
 - *De confectione Gentilla laxatiua* p.237
 - *De confectione Hierae Logadionis* p.243
 - *De confectione Hierae dia Colocynthidis* p.245

En el apartado de píldoras (*De pillulis*), se preparaban las siguientes, de entre muchas otras píldoras descritas, que contenían en su composición “Agarici”:

- *De pillulis purgantibus: Pillulae aggregative.* p. 255
- *Pillulae arthriticae* p.263
- *Pillulae sinequibus* p. 264
- *Pillulae Lucis maioris* p. 266
- *Pillulae Lucis minoris* p.267
- *De pillulis indis* p.268
- *De pillulis lapidislazuli,* p.269

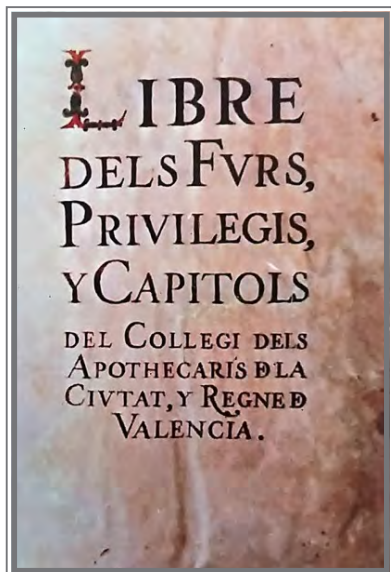
Aparece en el libro la formulación de unas exclusivas “*Pillulae de agarico*”, según la forma de prepararlas que indicó el gran formulista y farmacólogo Mesué, del siglo X, al que siguieron muchos de los libros escritos desde la época árabe hasta el siglo XIX.

Según lo mencionado, los hongos se utilizaban entre otras cosas, como remedio terapéutico: contra lombrices intestinales, como purgantes, como antiartríticos, para obstrucciones del intestino, como laxantes... Y también eran uno de los ingredientes utilizados en mayor cantidad, para la preparación de dos fórmulas muy importantes en la historia de la terapéutica médica: la Triaca (*Theriaca* o *Theriaceae Magnae*) con 65 ingredientes, y el Mitrídato, con 49.



Se pueden considerar ambos *Triaca Magna*, como la quintaesencia de medicamento mágico. Este preparado se empleó desde el siglo II AC, hasta prácticamente 1950, como panacea universal, es decir, como un medicamento que se utilizaba para curar prácticamente todas las enfermedades. No obstante, hoy se reconoce la casi total inutilidad para el uso terapéutico. El éxito de esta preparación estaba indudablemente ligada a la parafernalia asociada a su preparación. La historia de la Triaca es la historia de un inmenso negocio, amparado en el anhelo de la gente por curarse, fuera como fuese, de enfermedades de difícil o desconocida curación; y también de la aspiración de investigar y encontrar soluciones para los problemas de salud. Es, por tanto, un medicamento creado para dar

esperanza... con dinero.



Theriacus significa contraveneno en latín, y ese fue su origen, la utilización contra el veneno de animales, como las picaduras de serpientes venenosas. Con la *Triaca Magna* se enriqueció la República de Venecia y adquirió gran prestigio el *Colegium de Apothecaris* de Valencia, encargado casi en exclusiva de su preparación para toda España, hasta que se promulgaron los Decretos de Nueva Planta, momento en el que se dio la exclusividad al Colegio de Boticarios de Madrid, el que, gracias a eso, pudo crearse y confor-

marse en la semilla de la actual Real Academia Nacional de Farmacia.

La fórmula y los ingredientes ya aparecieron publicados en Valencia, en la edición de 1552 de la obra traducida de Nicandro de Colofón, pero en la Valencia del siglo XV, seguramente por influencia islámica, se encuentra documentada, por primera vez que se sepa en la España cristiana, la preparación de la Triaca en el *Libro de los Fueros, Privilegios y Capítulos del Colegio de Apotecarios de la Ciudad y Reino de Valencia*, de 1449. La descripción y preparación del Mitrídato ocupa tres páginas en el *Officina Medicamentorum*, pero la enumeración y forma de preparación de la Triaca Magna ocupa ¡8 páginas! del libro, hecho este de tan exhaustiva descripción totalmente insólito en cualquier libro anterior, y en muchísimos de los posteriores.

Antes de acabar este capítulo de preparados “mágicos”, quiero citar la obra de Rodolfo Putz, quien en su libro de *Las plantas mágicas*, nombra al agarico, y de él plantea:

“Agárico (Polyporus officinalis): Género de hongos que nace en el tronco de varios árboles. Es vermífugo, pectoral y emenagogo. Es, además, un purgante que produce cólicos muy violentos. Desconocemos sus propiedades mágicas. Es cálido, entre seco y húmedo. Planeta: Luna”

La utilización de los hongos hasta el siglo XX

En 1698 se publicó la segunda edición del *Officina Medicamentorum*. Carlos II, el 11 de julio de 1699, la promulgaría desde Madrid, para todos sus Reinos de la Corona de Aragón.

En ella se amplía el número de fórmulas incluídas con respecto a la 1ª edición, y se puso más atención en la indicación de fórmulas exclusivas del Colegio de boticarios valenciano, que recibieron, ya oficialmente, el nombre de “fórmulas magistrales”.

Como ampliación con respecto a la 1ª edición del uso de los hongos, se nombra un jarabe de epítimo (*Syrupis Epithimo*) en el folio 88 en cuya composición entra el “Agarici”, además de:

- *Pillulae imperialis* de Fernelij., seu *Catholicae*, fol. 323 con *Agarici trochiscati*
- *Pillulae Hierae cum Agarico*, ex Valerio Cordo, fol. 323 con *Agarici trochiscati*
- *Unguentum contra tineam*, fol. 441 (tiña)



Copia del original depositado en la Biblioteca Histórica de la Universidad de Madrid, dejado en copia digital al MICOF Valencia

A partir de ese momento, sólo hay dos estudios de hongos en nuestro territorio, desde el punto de vista tóxico o terapéutico. El

primero debido a Simón de Rojas Clemente y Rubio, natural de Titaguas, extraordinario estudioso considerado el pionero de la etnobotánica valenciana, quien escribió en 1824, aunque no se publicó hasta 1864, un estudio dentro del cual se describían 140 especies de hongos, con apuntes sobre los nombres valencianos aplicados a alguno de ellos, y de su toxicidad.

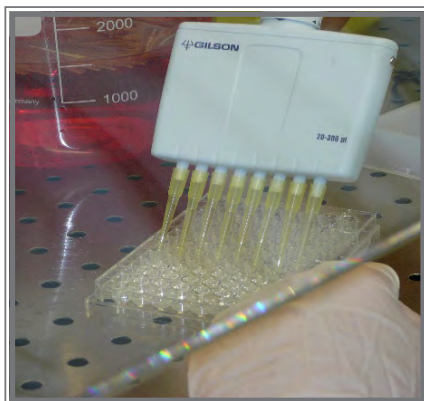
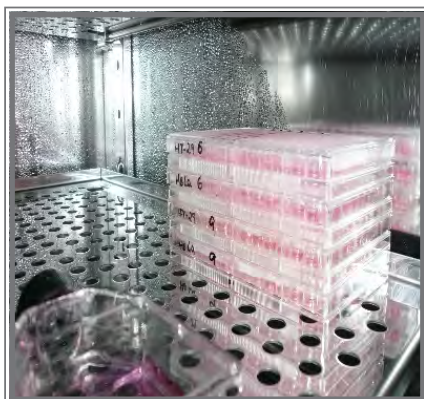
El otro trabajo importante se lo debemos a Eduardo Boscá i Casanoves (1843, València– 1924, València) quien realizó una meritoria incursión en la micología, publicando en 1873 un magnífico estudio sobre los hongos comestibles y venenosos de la provincia de Valencia, que sentó las bases para los estudios posteriores de toxicidad española. También citó algunos nombres en valenciano de los hongos descritos.

Los estudios valencianos del uso terapéutico de los hongos en el siglo XX y principios del XXI

Si bien existen varios trabajos sobre micromicetos valencianos, no fue hasta 1971, cuando los micólogos franceses Malençon y Bertault, solos o en ocasiones acompañados por Xavier Llimona, catedrático de Micología de la Universidad de Barcelona, reemprendieron los estudios micológicos valencianos de macromicetos, pero no fue hasta 1983 cuando yo incluí en mis estudios micológicos, comentarios de micotoxicidad. Es decir, retomé los estudios apuntados por Eduardo Boscá hacía 110 años. A esos estudios, se sumaron los que hice entre 1984 y 1986. En 1990 fui el promotor y fundador de la Sociedad Micológica Valenciana, que realiza numerosos estudios en todos los campos de la micología, y que goza de un merecido prestigio por el gran nivel y rigor científico de su Boletín; además de conformar y ampliar el micocatálogo valenciano, que a día de hoy pasa de 16.000 citas de 1948 especies de la Comunidad Valenciana, englobadas en 539 géneros.

No obstante, los estudios del uso terapéutico de los hongos los amplié en investigaciones de 2007, y en investigaciones hechas en 2011

y 2012 para la Fundación para el Estudio, Prevención y Asistencia a las Drogodependencias (FEPAD), sobre el consumo de hongos alucinógenos en los lugares de ocio. Pero, sobre todo, la investigación iniciada en 2010, en la que se están proporcionando resultados de actividad citotóxica, con posible aplicación antitumoral, en especies del género *Tricholoma*. Sobre varias especies comestibles apreciadas, he estudiado la actividad biológica, utilizando líneas celulares tumorales establecidas humanas HeLa (de adenocarcinoma humano de cérvix) y HT-29 (de adenocarcinoma humano de colon), líneas obtenidas de la colección americana de cultivos tipo (ATCC), con unos resultados provisionales muy, muy esperanzadores.



El futuro de los hongos con actividad terapéutica

Es evidente que los hongos poseen muchas propiedades medicinales, que se conocen desde hace miles de años. Se ha de tener en mente el mayor avance médico de la historia de la humanidad, que fue el descubrimiento de la penicilina en 1928, a partir del hongo *Penicillium notatum*, por Alexander Fleming, que obtuvo el premio Nobel de Medicina, junto a los injustamente olvidados, pero verdaderos artífices de la síntesis de la penicilina, Ernst Boris Chain y Howard Walter Florey.



Penicillium notatum,

En el repaso histórico realizado, hemos hablado de algunos hongos: los líquenes medicinales, que se denominan popularmente líquenes de barba. Poseen como componente el ácido úsnico, potente antibiótico y agente antimicótico. Por su estructura filamentosa se utilizó para heridas de la piel. Como antibacteriano, el ácido úsnico es activo frente a muchas bacterias anaeróbicas, incluyendo algunas resistentes, pudiendo ser utilizado tópicamente. Las líneas actuales de investigación de las *Usnea* son para estudiar su potencial efecto como “agentes desacopladores”. Además, el liquen *Usnea barbata* es comestible y posee gran cantidad de vitamina C.

El hongo que recibe el nombre de Agarikon desde la antigüedad, y que es el que consta en todas las obras descritas como “Agarici” o agarico, se utiliza desde el siglo I AC. Su nombre científico es *Laricifomes officinalis*, y tiene como sinónimos más usados: *Boletus laricis*, *Fomitopsis officinalis* y *Polyporus officinalis*. Este hongo es el



Usnea barbata

único, de entre las cerca de 300.000 especies de hongos descritas para la Ciencia, que lleva el nombre de especie *officinalis*, que sólo se emplea para describir ejemplares y sustancias que se utilizan en la farmacia (officina) como constituyentes de remedios terapéuticos. En investigaciones recientes se ha determinado en su composición: sustancias resinosas amargas, agaricol, fitosterina, colesteroína y alcohol palmítico. Otro de sus componentes, el ácido laricinólico, posee propiedades antiinflamatorias, antivirales y antibacterianas, demostrando también respuesta a virus como el H₁N₁ (gripe porcina), H₅N₁ (gripe aviar) y HSV₁ (herpes). La agaricina lo hace utilizable para el tratamiento de la hiperhidrosis. A dosis moderadas actúa como laxante, y a dosis más altas, como purgante drástico.

Los *Tricholomas* estudiados por mí son comestibles apreciados que poseen actividad citotóxica, que se podría utilizar en el tratamiento de alguna terapia anticancerígena. De extractos metanólicos de algunas especies he estudiado los efectos inhibidores celulares in vitro, con potencial efecto antitumoral, arrojando unas cifras a tener en cuenta

según los criterios del Instituto Nacional Americano del Cáncer (NCI).

A pesar del creciente uso de la fitoterapia, sólo un pequeño porcentaje de hongos está estudiado química o farmacológicamente, y sólo una minoría lo está desde ambos puntos de vista. Todo eso demuestra la existencia de un gran campo de investigación, que puede dar resultados de interés transferibles a la industria farmacéutica, investigación biomédica, viveros, etc...

Los hongos que se están estudiando mayoritariamente en la actualidad son: la melena de león, *Hericium erinaceus*; el shiitake, *Lentinula edodes*; la seta

de ostra, *Pleurotus ostreatus*; la cola de pavo, *Coriolus versicolor*; el córdiceps, *Ophiocordyceps sinensis*; la pipa, *Ganoderma lucidum*; el champiñón del sol, *Agaricus blazei*; el maitake, *Grifola frondosa*; chaga, *Inonotus obliquus*; la oreja de judas, *Auricularia auricula-judae*; y poria, *Wolfiporia extensa*. En su gran mayoría los estudios van encaminados a la inmunomodulación y a la consecución de terapias antitumorales. No podemos olvidarnos tampoco de los estudios continuados con el Cornezuelo del centeno, *Claviceps purpurea*, y en la utilización creciente de los preparados con la levadura roja del arroz, *Monascus purpureus*.



Laricifomes officinalis



Tricholoma terreum

La micoterapia todavía está en fase de crecimiento. La utilización de hongos directamente o como fuente de principios activos tiene una gran transcendencia en farmacia y biomedicina; y si, además, son especies comestibles, la riqueza económica que supondría el cultivo y comercialización de esta material natural, se podría incorporar a los planes de gestión del territorio, para llevar a buen término un buen desarrollo sostenible.

En la península ibérica, hasta el año 2007 no se presentó en un congreso de fitoterapia, estudios del uso terapéutico de los hongos, y no ha sido hasta hace unos días, el 8 de noviembre de 2019, cuando ha tenido lugar el primer Simposium sobre hongos medicinales en la península Ibérica, en Santiago de Compostela; y, además, los estudios eran en su práctica totalidad de las Universidades lusas de Lisboa, Coimbra y Oporto.

Actualmente ya se incluyen estudios de Micoterapia en la obras más recientes de Fitoterapia. Obras que contienen usos terapéuticos de los hongos y realizadas por valencianos, que se utilizan en ámbitos universitarios y sanitarios son: *Fitoterapia* de José Luis Ríos; *Fitoterapia. Vademécum de prescripción*, de Bernat Vanaclocha y Salvador Cañigüeral; *Manual de Fitoterapia*, coordinado por Isabel Martínez-Solís y Encarna Castillo; y *Farmacognòsia: de la natura al medicament*, de Salvador Mánhez y Rosa M^a Giner, siendo la práctica totalidad farmacéuticos, salvo Vanaclocha que es médico en Carlet.

Todavía queda un largo camino por recorrer, pero hago mía la afirmación del micólogo y comunicador Paul Stamets que vaticinó : ***“Los hongos salvarán al mundo...”***

Bibliografía

- Abu-S-Salt Umayya. 1112. *Tratado de los medicamentos simples*. Edición príncipe, con introducción y estudio de Pedro Vernia Martínez, editada en 1999 por el Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Provincia de Alicante, Alicante.
- Bosca Casanoves, E. 1873. *Los hongos comestibles y venenosos de la provincia de Valencia*. Imprenta de Ferrer de Orga, València.
- Castillo E, Martínez-Solís I. 2016. *Manual de Fitoterapia*. Elsevier, Barcelona.
- Cavanilles AJ. 1791-1801. *Icones et desdescriptiones plantarum quae sponte in Hispania crescunt aut in hortis hospitantur*. 6 vol. Imprenta Real, Madrid.
- Clemente Rubio SdR. 1864. *Plantas que viven espontáneamente en el término de Titaguas, pueblo de Valencia, enumeradas en forma de índice alfabético*. Rev. de los progresos de las Ciencias, Madrid; 14 (7)
- Collegium Valentinorum Pharmacopolarum. 1601. *Officina Medicamentorum*. Iohanem Chrysostomum Garriz, Valentiae. (Ed. facsímil, 1973. Introducción y comentarios José M. Suñé. Cátedra de historia de la farmacia y legislación farmacéutica, Barcelona).
- Collegium Valentinorum Pharmacopolarum. 1698. *Officina Medicamentorum*. Vicentium Cabrera, Valentiae. (original de la Biblioteca Histórica de la Universidad de Madrid, cedida en copia digital al MICOV Valencia).
- de Vilanova A. 1495. *Antidotarium*. Nicolas Spindeler, València. (Ed. facsímil, 1985. Introducción de Pedro Vernia. Ediciones Histórico-Farmacéuticas, Burriana).
- Folgado Bisbal R. 1983. *Contribución al estudio de la micoflora de la dehesa de la Albufera de Valencia*. Tesina de licenciatura inéd., València.
- Folgado Bisbal R. 1986. *Las intoxicaciones por las setas (I). Síndromes de larga duración*. UTEF, Valencia; 33:12-9.
- Folgado Bisbal R. 1986. *Las intoxicaciones por las setas. Síndromes de incubación corta*. El Farmacéutico, Barcelona; 30:87-1

- Folgado R, Honrubia M. 1983. *Notas sobre los hongos de la dehesa de la Albufera (Valencia). I. Introducción*. Comunicación presentada en el V Simposio Nacional de Botánica Criptogámica, Murcia.
- Folgado R, Honrubia M, Costa M. 1984. *Notas sobre los hongos de la dehesa de la Albufera (Valencia, España).I*. Int J Myc Lich. 1984;1(3):351-65
- Folgado R, Castillo E, Soriano P, Acero N, Muñoz-Mingarro D, Martínez-Solís I. 2007. *Actividad inhibitoria celular y antitumoral de hongos del género Tricholoma (Fr.)* Qué. Presentado en el 4º Congreso de Fitoterapia de la SEFIT, Sevilla.
- Folgado R, Castillo E, Soriano P, Acero N, Muñoz-Mingarro D, Martínez-Solís I. 2007. *Hongos tóxicos de la Comunidad Valenciana*. Presentado en la I Jornada de Botánica Valenciana, Valencia.
- Folgado R, March J, Moratal FJ. 2007 *Intoxicaciones (micetismos) y toxiinfecciones alimentarias por ingesta de hongos*. Trabajo presentado para la obtención del título de Diplomado en Sanidad. EVES, Valencia.
- Folgado R, Soriano P, Castillo E, Martínez-Solís I. 2007. *Revisión de la actividad citotóxica de hongos del género Tricholoma (Fr.)* Qué. Presentado en el 4º C.I.E. del CEU, Valencia.
- Folgado R, Castillo E, Soriano P, Acero N, Muñoz-Mingarro D & Martínez-Solís I 2010. *Estudio de hongos comestibles del género Tricholoma (Fr.) Staude de la Comunidad Valenciana. Caracterización de la droga y estudio preliminar de la actividad citotóxica in vitro*. Trabajo presentado para la obtención del DEA. Universidad CEU Cardenal Herrera, Moncada.
- Honrubia M, Folgado R in Sanchis Moll E et al. 1983. *Guía de la Naturaleza de la Comunidad Valenciana*. IVEI, Valencia.
- Honrubia M, Folgado R, Costa M. 1983. *Notas sobre los hongos de la Albufera (Valencia). II. Su relación con la vegetación vascular*. Comunicación presentada en las III Jornadas Internacionales de Fitosociología, Valencia.
- Laguna de Segovia, A. 1555. *Traducción del Pedacio Dioscorides Anazarbeo. Acerca de la materia medicinal y de los venenos mortíferos*. Edición facsímil de 1566. Fundación de Ciencias de la Salud & GlaxoSmithKline, 2005.
- Llopis Marí, A. 1998. *De la primera Farmacopea Valenciana a las Farmacopeas Españolas del siglo XX*. Inédito. València.
- Máñez S, Giner RM. 2005. *Farmacognòsia: de la natura al medicament*. Universitat de València, València.
- Ministerio del Ejército. 1975. *Formulario Español de Farmacia Militar*. 7ª edición. Reimpresión. II vol. Ed. Laboratorio y Parque Central de Farmacia Militar.

- Puerto Sarmiento F J. 2009. *La Triaca Magna*. Discurso de entrada como Académico de número. Instituto de España. Real Academia Nacional de Farmacia.
- Putz R. Botánica oculta. *Las plantas mágicas según Paracelso*. Ed. Pons, Barcelona.
- Ríos JL. 2009. *Fitoterapia*. Universitat de València, València
- Rodríguez de Tudela A. 1515. *Traducción castellana del Compendium aromatariorum de Saladino de Ascoli, conocido popularmente como Compendio de los boticarios*. Arnau Guillen de Brocar, Valladolid.(Ed. facsimil por Vicent Garcia editores, Valencia, 1998, con libro estudio del prof. José María López Piñero).
- Societat Micològica Valenciana. Butlletí. Des del nº 1, de 1995, fins a l'últim, de moment, nº 23, de 2018. Edita Somival, València.
- Valverde López JL & Llopis González A. 1979. *Estudio sobre los Fueros y Privilegios del Antiguo Colegio de Apotecarios de Valencia*. Ed. Universidad de Granada, Granada.
- Vanaclocha B, Cañigueral S. 2019. *Fitoterapia*. Vademécum de prescripción. Elsevier, Barcelona.
- Vernia Martínez, P. 1981. *La farmacopea valenciana*. Pedro Vernia, Burriana.



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

LA ADHERENCIA DEL PACIENTE:
MÁS ALLÁ DEL SIGLO XXI
EL ROL DEL FARMACÉUTICO COMUNITARIO

Rosa Prats Más

Leído el 29 de noviembre de 2019

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL ACADÉMICO DE NÚMERO

ILMO. SR. D. JAVIER HERNÁNDEZ HABA

Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de la CV

Ilma. Sra. Presidenta del COFA y Académica de esta Corporación

Ilmos. Sres. Académicos

Dignísimas Autoridades Universitarias y Sanitarias

Señoras y Señores:

La entrada de un nuevo académico es siempre motivo de alegría para la Academia. y, en consecuencia, debo agradecer la deferencia de la Academia al designarme para presentar y glosar los notables méritos de la nueva Académica Correspondiente, la Dra. Rosa Prats Más.

Rosa Prats nació en Caracas (Venezuela), el 30 de abril de 1959, hija de padres españoles emigrantes de la época de los sesenta y allí permaneció durante sus primeros 12 años hasta que su familia volvió a España.

Pertenece a la tercera promoción de farmacéuticos de la Facultad de Farmacia de la Universitat de Valencia. Al finalizar sus estudios, en 1981, se incorpora a la Cátedra de Historia de la Farmacia de dicha Facultad, donde realiza la tesina sobre "*Contribución al estudio de los balnearios y las aguas minero medicinales en España década 1854-1864*", bajo la dirección de la Prof. Dra. M^a del Carmen Vidal Casero

En 1987 se le concede la apertura de una oficina de farmacia en Denia, solicitada al amparo del art 3.1 b, del Real Decreto 909/1978 y comienza así su actividad profesional como titular en farmacia comunitaria, labor que continúa desempeñando en la actualidad.

El periodo entre su licenciatura (1981) y la apertura de la oficina de farmacia (1987), marca su futuro profesional. Como licenciada en prácticas, trabaja un año en la farmacia y laboratorio de análisis de la Dra. M^a Teresa Salabert, quien, con su profesionalidad, capacidad docente y su apasionada defensa de la farmacia comunitaria, pone la verdadera semilla de farmacéutica comunitaria asistencial en Rosa, quien, hasta entonces, pretendía dedicarse únicamente a los análisis clínicos. Semilla que se potenció con su experiencia hospitalaria, pues tuvo la suerte de realizar 6 meses de prácticas junto al Dr. Francisco Selma Medrano, jefe de servicio de Farmacia en el Hospital Arnau de Vilanova, uno de los impulsores en ese cambio de paradigma que sufrió por entonces la farmacia hospitalaria.

La preocupación por la Atención farmacéutica al paciente, en relación a sus necesidades relacionadas con los medicamentos la lleva a realizar el *Máster de Atención Farmacéutica de la Universitat de Valencia* en su 1^a edición (1998-1999), actualizando así conocimientos en farmacología y aprendiendo también a mejorar la comunicación con los pacientes y la importancia de trabajar en equipo. Desde entonces, no ha abandonado nunca esa línea de trabajo. Así, en 2003, junto con otras compañeras de la zona de Denia, crearon un grupo de Atención Farmacéutica, con reuniones quincenales para compartir y debatir casos de seguimiento terapéutico de los pacientes de las respectivas farmacias. El grupo presentó comunicaciones en Congresos, e incluso publicaron en revistas del sector.

Su actividad asistencial le lleva, en 2006, a realizar el curso de *Experto en Seguimiento Fármaco-terapéutico* organizado por la Univer-

sidad de Granada, donde profundizan en el seguimiento fármaco-terapéutico, los PRM, y más tarde los RNM, para así mejorar la farmacoterapia de los pacientes. Fruto de ello fue la realización y participación de un estudio de Riesgo Cardiovascular, que supuso su primera publicación internacional en revista indexada.

Ese interés por la Atención Farmacéutica y su desarrollo en la Farmacia Comunitaria conduce a Rosa a formar parte de la *Comisión de Atención Farmacéutica del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Alicante (COFA)* desde 2006, y posteriormente vocal y miembro de la *Comisión Científica del Colegio* (2014-2018). Desde el COFA, participa en la elaboración de jornadas y cursos siempre orientados al desarrollo de la Farmacia Comunitaria Asistencial. También en el diseño y realización de cribados poblacionales desde la farmacia comunitaria, como diabetes o hipertensión, así como en la organización de la difusión y sensibilización del cribado de cáncer de colon, a través de todas las farmacias de la provincia de Alicante, en coordinación con los servicios de Salud Pública.

Ha representado al COFA, en el grupo de trabajo de Servicios Profesionales de la Conselleria para la elaboración del borrador del decreto de Servicios Profesionales. Decreto que marca un antes y un después de la Farmacia Comunitaria de la Comunidad Valenciana.

Desde 2010, la nueva Académica es Doctora en Farmacia por la Universidad Granada, tesis desarrollada en el Departamento de Química Física dentro del programa de farmacia asistencial de la Facultad Farmacia, titulada "*Registro y evaluación de todas las actuaciones profesionales demandadas en la farmacia comunitaria*". Obtuvo la calificación de Sobresaliente "Cum laude".

En su carrera profesional también destaca una importante labor docente, como profesora de prácticas tuteladas en Farmacia Comunitaria, con alumnos de la Universidad CEU-Cardenal Herrera y de la Universidad de Valencia, así como con alumnos de auxiliar técnico de farmacia del IES Tirant lo Blanc de Gandía.

Dentro de la Universidad CEU-Cardenal Herrera, participa activamente en el Aula de Farmacia Práctica, colaborando con dos grandes impulsores de la farmacia comunitaria asistencial, los doctores Francis-

co Martínez Romero y Lucrecia Moreno Royo. También participa como profesora colaboradora en la asignatura Atención Farmacéutica y en la realización del *Máster online de Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales en Farmacia Comunitaria*.

Dentro de su labor formativa en el COFA y dada su preocupación por la mejora de la adherencia terapéutica del paciente, imprescindible para conseguir los objetivos de los tratamientos, destaca la presentación de diversas ponencias y la participación en la realización del curso online para implantación del *Servicio de Dosificación Personalizada, SPD*, cuyo objetivo es formar a farmacéuticos en el proceso metodológico óptimo para implantar un Sistema de Dosificación que favorezca la adherencia al tratamiento.

Ha dirigido el Trabajo Fin de Grado *“Anticoagulantes, un desafío en la adherencia terapéutica”* del Master en investigación y uso racional de fármacos, de la Universitat de Valencia y actualmente dirige una tesis doctoral sobre ese tema.

La Dra. Prats ha participado tanto como miembro del comité científico, como en la obtención de datos, en varios proyectos de investigación financiados entre ellos, destacaríamos el proyecto *I-VALOR*, impulsado por la *Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria (SEFAC)*.

Exclusivamente como investigadora también ha participado en el proyecto de la SEFAC sobre *“Medidas de la presión arterial en adolescentes por farmacéuticos comunitarios”* (MEPAFAC), y en los proyectos COFARTEN sobre *“Determinación del Riesgo Vascular y Rigidez Arterial en Atención Primaria”* y CRIDECO *“Cribado de deterioro cognitivo en población con quejas subjetivas de memoria”*, ambos promovidos por la Universidad CEU Cardenal-Herrera.

Y finalmente también intervino en el *“Estudio retrospectivo del impacto de los cambios en la apariencia en las pastillas en la adherencia de los bloqueadores del receptor de angiotensina y en los niveles de presión arterial”*, patrocinado por la Universidad Miguel Hernández.

Es autora o coautora de varios artículos en revistas y de más de 40 posters en congresos nacionales e internacionales; siete de ellos galardonados como “premio comunicación oral”, varios de ellos relacio-

nados con la mejora de la adherencia del paciente. También es autora de varios capítulos de libros o módulos de cursos online, y de un libro sobre *“Registro de actuaciones farmacéuticas en la Farmacia Comunitaria”*.

Impulsada por SEFAC y siguiendo con su objetivo de mejorar la adherencia, ha coordinado la *“GUIA ADHe+ Dispensación, adherencia y uso adecuado del tratamiento: guía práctica para el farmacéutico comunitario”*. Es una guía rápida para la detección de pacientes no adherentes durante el proceso de la dispensación en farmacia comunitaria y las herramientas para poder abordarlo de forma personalizada.

La Dra. Prats es miembro activo de SEFAC desde sus inicios, y no ha dejado de participar activamente en grupos de trabajo, reuniones y congresos, impartiendo cursos o ponencias. Tuvo el honor de ser la presidenta del Comité Científico del último Congreso SEFAC celebrado aquí en Alicante en mayo del 2018 y también presidenta del Comité Científico del *I Encuentro de Riesgo Cardio Vascular del Mediterráneo* celebrado en Murcia este año.

Actualmente es miembro de los Comités Científicos de los próximos Congresos de SEFAC-SEMERGEN (enero 2020) y SEFAC (mayo 2020) en Bilbao. Dentro de SEFAC, es miembro del Comité de desarrollo y Comité científico-revisor, Coordinadora de todos los grupos de trabajo y, responsable del grupo de trabajo de hipertensión y desde este año, pertenece a la Junta Directiva.

Como decíamos al inicio, la recepción de nuevos académicos son actos muy satisfactorios para la Academia, pero va a ser el valor científico y humano, del que cada Académico es portador, lo que verdaderamente resulta enriquecedor para esta Corporación. En este caso, la llegada de la Dra. Rosa Prats, estoy convencido de que es así, y que no defraudará lo que de ella se espera.

Bienvenida a la Academia.

He dicho

Javier Hernández Haba

DISCURSO DE RECEPCIÓN COMO
ACADÉMICO CORRESPONDIENTE

LA ADHERENCIA DEL PACIENTE:
MÁS ALLÁ DEL SIGLO XXI
EL ROL DEL FARMACÉUTICO COMUNITARIO

Rosa Prats Más

1.- Preámbulo

Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de la CV

Ilma. Sra. Presidenta del COFA y Académica de esta Corporación

Ilmos. Sres. Académicos

Dignísimas Autoridades Universitarias y Sanitarias

Señoras y Señores,

Es para mí un honor estar hoy aquí dispuesta a leer mi discurso de entrada en la prestigiosa Institución de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana. Soy consciente del alto nivel de compromiso de los académicos y por ello, mi deber a partir de ahora será hacerme merecedora de esta distinción. Espero no defraudarles.

Sean mis primeras palabras de gratitud, para expresar mi más profundo agradecimiento a los Académicos que presentaron mi candidatura a esta Ilustre Corporación: los Ilmos Sres. numerarios Dr. D. Javier Hernández Haba, Dr. D. Fernando Rius Alarcó y Dr. D. Agustín Llopis González.

En este momento tan emotivo de mi vida profesional, quiero agradecer también a las personas que, a lo largo de mi trayectoria profesional han contribuido a que hoy pueda dirigirme a ustedes. Personas que han confiado en mí, dándome la oportunidad de desarrollarme profesionalmente, como son en primer lugar mis directores de tesis: Dr Fernando Martínez-Martínez, profesor Titular de la Universidad de Granada, que apostó por mi proyecto de tesis, y gracias también a mis directoras: Dra. Isabel Baena Parejo, por entonces delegada de Salud de la Junta en Córdoba y ahora viceconsejera de Salud de la Consejería de Córdoba y Dra. Pilar García Delgado, por sus acertadas orientaciones , soporte y discusión crítica. Sin olvidar a Inés Roig, farmacéutica comunitaria, compañera y amiga, por su apoyo profesional, y como siempre incondicional, desde el principio a fin.

Así mismo, quiero dar las gracias a D. Jaime Carbonell y Dña Fe Ballester, presidentes de este Colegio, por concederme la oportunidad, en cada una de sus legislaturas, de formar parte de esta casa: El COFA. Pertenecer a cada una de sus juntas me han permitido conocer, tanto la labor del servicio que se realiza a los colegiados, en todos los niveles relacionados con la labor profesional, como la participación en la realización de actividades, como son la formación y actualización de los conocimientos de los colegiados, pilar fundamental para realizar una labor profesional adecuada. Así como en el desarrollo de los Servicios Profesionales Farmacéuticos, trampolín para futuro de la farmacia comunitaria

Agradecer a la Sociedad científica a la que pertenezco: Sociedad Española de Farmacia familiar y comunitaria y, en particular a su presidente D. Jesús Gómez, la labor que se está realizando en favor de la farmacia asistencial y por supuesto la confianza depositada en mi desde siempre y permitirme aportar mi granito de arena a esta Sociedad.

Mis logros no son solo míos, quiero agradecer de verdad a mi equipo de la farmacia el apoyo y la ayuda inestimable, sin la cual sería complicado poder realizar muchos de mis objetivos.

Quiero, asimismo dar las gracias a mis amigos, algunos de ellos hoy aquí, por estar cerca cuando los he necesitado, dando fe de lo que realmente significa la palabra amistad.

Y no deseo acabar sin expresar un emocionado agradecimiento a mi familia, a mis padres, con especial recuerdo a mi padre Vicente y a mis hijas Tamara y Carla, que sigue la vocación de farmacéutica, con gran orgullo para mí. Dos grandes mujeres de las que yo aprendo día a día, y por supuesto quiero agradecer a mi marido Pepe Borja, por su constante apoyo y cariño desde siempre. Todos ellos son el motor de mi vida, sin el cual no podría haber llegado hasta aquí.

A todos ustedes, muchas gracias por venir y por escucharme.

Cuando consideraba el tema con el que me podía dirigir a esta ILUSTRE Academia, no tuve duda, pues LA ADHERENCIA TERAPEUTICA es un tema que me preocupa, de hecho, la NO Adherencia es un problema de salud pública, y así lo manifiesta la OMS, ya que tiene graves consecuencias clínicas, económicas y sociales, y a día de hoy supone un reto para los sistemas sanitarios de todo el mundo.

La adherencia pues, es un tema al que he dedicado parte de mis investigaciones, formaciones y colaboraciones. Investigaciones en la propia farmacia mediante el estudio de los registros de las actuaciones realizadas (proyecto de mi tesis), detectando que 9 de cada 10 incidencias que se producen en dispensación con receta y en automedicación, son por la falta de información del paciente, bien sobre el medicamento o sobre su enfermedad., siendo la información un pilar fundamental para la adherencia.

Estudiando también, con la llegada de la receta electrónica, por qué los pacientes no recogen su medicación, o bien dirigiendo trabajos de tesis o TFG sobre el tema (concretamente sobre la adherencia en los anticoagulantes orales). Participé como coordinadora en la elaboración de la **GUIA ADHe+**, guía para la detección y mejora de la adherencia desde la farmacia comunitaria, impulsada por SEFAC. También gracias a SEFAC, he tenido la oportunidad de participar desde el grupo de adherencia, en la elaboración del protocolo del Servicio de adherencia que se ha realizado con FORO.

El tema de la adherencia es un tema que viene de antiguo, ya Hipócrates en sus *Decorum* hablaba de incumplimiento, y desde entonces se ha intentado abordar desde varios puntos de vista, que ampliaremos en el discurso.

A continuación, paso a leer el discurso.

La ADHERENCIA del paciente: más allá del siglo XXI

El rol del farmacéutico comunitario

INDICE

Preámbulo

Parte 1: LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA

1. La adherencia terapéutica
 - 1.1 Definición
 - 1.2 Adherencia, cumplimiento, concordancia, persistencia
 - 1.3 Magnitud de la NO adherencia (NA)
 - 1.4 La NO adherencia: un problema de salud pública
 - 1.5 La adherencia terapéutica, clave para una sanidad sostenible
 - 1.6 Factores que influyen en la falta de adherencia
 - 1.7 Componentes de la adherencia
 - 1.8 Tipos de NO adherencia
 - 1.9 Paciente NO adherente NO iniciador
2. Detección del paciente NO adherente
 - 2.1 Perfiles de pacientes no adherentes
 - 2.2 Métodos para medir la adherencia

Parte 2: EL ROL DEL FARMACÉUTICO COMUNITARIO EN LA
MEJORA DE LA ADHERENCIA

1. Evolución del farmacéutico comunitario
2. El farmacéutico del siglo XXI

Parte 1: LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA

1. La adherencia terapéutica

1.1 Definición

La OMS define la adherencia terapéutica como “*el grado en el que la conducta de un paciente en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida, se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario*”.¹

1.2 Adherencia, cumplimiento concordancia, persistencia

Vigile (...) las fallas de los pacientes, que a menudo los hacen mentir sobre la toma de las cosas prescritas.

Por no tomar bebidas desagradables, purgantes u otras, a veces mueren.

Hipócrates, Decorum

La no adherencia es un problema que viene desde la antigüedad, ya Hipócrates dejó testimonio en este *decorum* hace 2000 años, refiriéndose al incumplimiento. Desde entonces han surgido diferentes conceptos en torno a este problema²:

La definición de la OMS ya mencionada se basa en la propuesta de Haynes et al.³ para el término cumplimiento, siendo la principal diferencia con este que la **adherencia** requiere del consentimiento del paciente con las recomendaciones recibidas, y expresa una colaboración activa entre el profesional sanitario y el paciente en la toma de decisiones que afectan a su propia salud. Por el contrario, el término cumplimiento implica una conducta de sumisión y obediencia a una orden, más propia de una relación paternalista entre los profesionales de la salud y el paciente.

Paralelamente, la *Royal Pharmaceutical Society of Great Britain* introduce el concepto de **concordancia** como alternativa a los dos anteriores. La concordancia se define como el proceso de comunicación entre el paciente y el profesional de la salud que lleva a un acuerdo mutuo, a través de un proceso de negociación y de decisiones compartida⁴.

La **persistencia**, en cambio, tiene que ver con la duración del tratamiento desde su inicio hasta la última dosis, previa a la interrupción. La persistencia es un tema estudiado especialmente en lo que al tratamiento antirretroviral se refiere. En este sentido, el metanálisis estadounidense de Marks et al.⁵ concluye que, de los pacientes conocedores de tener virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), solo el 69% acude al sistema sanitario, y de estos solo el 59% se mantiene en él, razón por la que algunas guías de adherencia dan recomendaciones para monitorizar tanto la adherencia como la captación y retención del paciente en el sistema sanitario⁶.

Por tanto, es decisivo que para que un paciente sea adherente debe ser a su vez cumplidor y persistente.

1.3 Magnitud de la NO adherencia (NA)

Según la encuesta realizada por el Observatorio de la Adherencia Terapéutica⁷ en España a 6150 pacientes con patologías crónicas en toda España en 2017, mediante test *Morinsky Green* (validado para la población española) la no adherencia en patologías crónicas se estima en torno a un **48,4%**⁷.

La adherencia es uno de los principales condicionantes de la efectividad de los tratamientos. **La NA causa complicaciones** tanto médicos como psicosociales, reduce la calidad de vida de los pacientes, desperdicia recursos sanitarios y supone una carga muy importante en las enfermedades crónicas para los pacientes.

Los niveles de adherencia varían entre patologías debido a que los determinantes generales impactan de manera distinta en cada condición. Además, existe gran variabilidad dependiendo del estadio o de la gravedad de la enfermedad. Pero en todos los casos, el grado de adherencia y la efectividad de los tratamientos están íntimamente relacionados. Generalmente, la adherencia a los tratamientos suele ser menor en los procesos crónicos que en los agudos².

A priori, no hay un consenso claro sobre el umbral óptimo de adherencia o el nivel de adherencia necesario para alcanzar los resultados terapéuticos adecuados, y dependerá de la evidencia disponible en cada patología. En muchos tratamientos crónicos, y especialmente por falta de datos, se considera aceptable una adherencia superior al 80 %⁸.

Según la encuesta del gabinete de Sociología y Comunicación⁹ en 2016 a 1400 pacientes crónicos sobre adherencia terapéutica en España, existe una falta de adherencia notable en los pacientes con depresión (28%). En contraposición, en patologías como el cáncer o en la enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) el grado de adherencia es alto, con valores superiores al 70%. Por otra parte, los pacientes con hipertensión (52%), diabetes (56%) y EPOC (41%) presentan, en general, valores bajos de adherencia. La irregularidad del curso clínico, la complejidad de los tratamientos y algunos aspectos socio-culturales y psicológicos asociados a estas enfermedades, determinan

en muchos casos la falta de adherencia. Además, en estas patologías son muy importantes los tratamientos no farmacológicos asociados, los cuales a menudo implican cambios en los hábitos de vida, siendo la mayoría de veces una barrera para la adherencia. Hablamos de cambios de dieta, la necesidad de realizar ejercicio y los controles frecuentes de algún parámetro de su enfermedad (toma de presión arterial, medida de la glucosa en sangre, etc.). De hecho, en el caso de *diabetes mellitus* la tasa de no adherencia se sitúa entre el 30% y el 51% entre pacientes con DM2 que toman antidiabéticos orales¹⁰, y cerca del 25% en pacientes insulinizados¹¹.

Si tenemos en cuenta que las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en España, según los datos estadísticos del INE 2018¹², mejorar la adherencia al tratamiento de la hipertensión y diabetes tendría importantes repercusiones positivas en una mejora sanitaria y de sostenibilidad económica del Sistema Nacional de Salud. Es por ello que los profesionales sanitarios, estemos en el ámbito que estemos, tenemos un importante papel educacional, destacando al farmacéutico comunitario que, por su cercanía y accesibilidad, puede ejercer un papel fundamental.

Se ha comprobado que la adherencia en el tratamiento del asma es muy deficiente, pudiendo llegar tan solo al 28% en los países desarrollados¹. La razón, en la mayoría de casos, es la complejidad en el uso de los inhaladores. En este caso, además, implica poblaciones especialmente vulnerables, como los niños y adolescentes. La falta de adherencia en el tratamiento del asma aumenta las exacerbaciones, reduce la calidad de vida de los pacientes y, además, supone un sobrecoste en el tratamiento por la necesidad de hospitalizaciones y visitas a urgencias.

Un caso particular lo constituyen las enfermedades infecciosas, con un 54%, en las que el paciente tiende a abandonar el tratamiento cuando empieza a sentirse bien, con el consiguiente problema de las resistencias.

En todos estos pacientes, la información ofrecida desde la farmacia comunitaria es importante, pues la dispensación es el último es-

labón en la entrega del medicamento al paciente, para poder informar sobre el mismo, su tratamiento y su correcto manejo.

1.4 La NO adherencia: un problema de salud pública

La falta de adherencia, tal como reconoce la Organización Mundial de la Salud (OMS), es uno de los principales problemas de salud a nivel mundial, con consecuencias muy significativas tanto a nivel clínico como económico, especialmente en el tratamiento de las enfermedades crónicas, siendo además en su mayoría evitables, por lo que representa un importante reto para el sistema sanitario.

Desde el punto de vista clínico, una buena adherencia está relacionada con mejoras en la calidad y la esperanza de vida de los pacientes. Sin embargo, en el documento del Plan Nacional Estadounidense de 2007 («*Enhancing Prescription Medicine Adherence: a National Action Plan*») se expone que uno de cada tres pacientes no retira la medicación prescrita; uno de cada dos pacientes olvida tomar su medicación; tres de cada diez pacientes dejan de tomar la medicación una vez iniciado el tratamiento, y uno de cada cuatro pacientes toma una dosis inferior a la que le ha prescrito su médico (lo que implica una adherencia inadecuada), que conlleva a un **peor control de la enfermedad** y, por lo tanto, a la aparición de un **mayor número de complicaciones**. Todo ello se traduce, a su vez, en un **mayor gasto sanitario**¹³.

Desde el punto de vista económico, el mismo documento refleja que, en EEUU, se estima que la baja adherencia supone un coste anual de aproximadamente 177.000 millones de dólares en gasto sanitario directo e indirecto. Por otro lado, un estudio realizado en la Unión Europea refleja un coste estimado de 125.000 millones de euros anuales, y unas 200.000 muertes prematuras de ciudadanos europeos cada año¹⁴. Una reflexión sobre este mismo estudio para España, cifra en 11.250 millones de euros el coste de la NA, y en unas 18.400 muertes que podrían evitarse, si la adherencia fuera la adecuada^{15,16}.

El envejecimiento poblacional agrava este problema. Según varios estudios realizados en España la adherencia al tratamiento observada en pacientes mayores de 65 años fue del 51,7%^{17,18}

España ocupa el cuarto puesto en longevidad de los 182 países incluidos como desarrollados y el séptimo a nivel global¹⁹. En este sentido, según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), la esperanza de vida media en hombres es de 80 años y de 85,6 en las mujeres y, según las proyecciones y estimaciones de futuro, se espera que esta cifra aumente en el año 2063 hasta los 90,9 años en hombres, y los 94,3 años en mujeres, respectivamente. Además, el 17,2% de la población total en nuestro país se corresponde con la población envejecida y un 5,1% tiene más de 80 años, cifra que se espera que se duplique en 40 años²⁰.

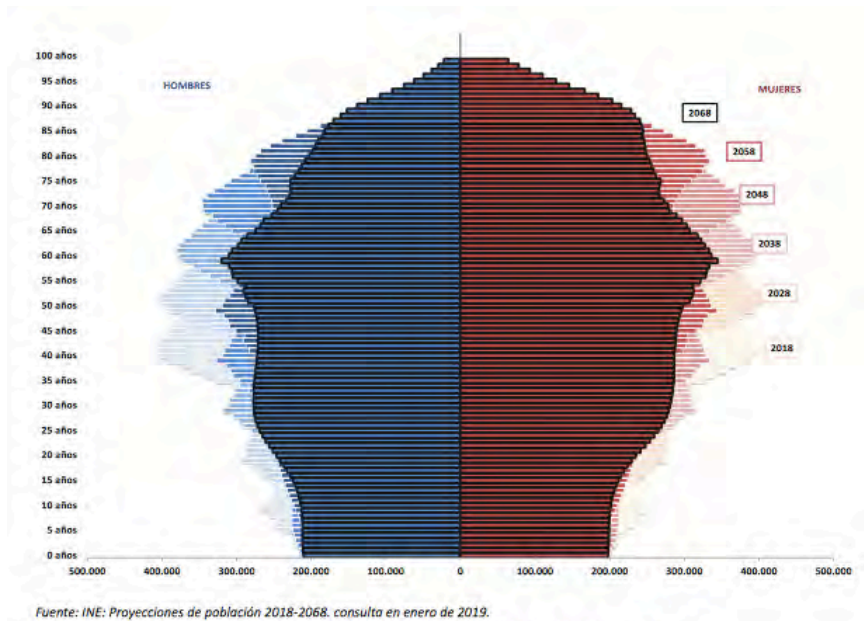
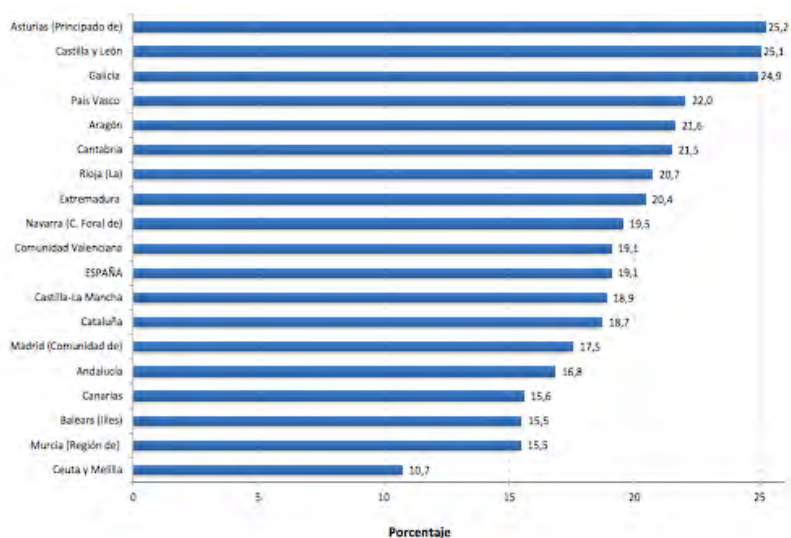


Figura 1: Proyecciones de población por sexo y edad (2018-2068)²¹

En la *Figura 1* se reflejan los cambios en la pirámide poblacional y el aumento de la población octogenaria de 2018 a 2068. Este aumento se debe principalmente a dos factores: la disminución de las tasas de fecundidad en la población general, y la disminución de las tasas de mortalidad -que conlleva, en muchas ocasiones, un incremento de las enfermedades crónicas o de larga duración-. Como consecuencia, estas enfermedades precisan de un control adecuado y cercano por parte del paciente y de los profesionales sanitarios.



Fuente: INE: Padrón Continuo a 1 de enero de 2018. Consulta en enero de 2019

Tabla 1: Porcentaje de personas de 65 y más años, por comunidades autónomas (2018)²¹

Según el Ministerio de Sanidad, en Atención Primaria, hasta el 40% de los pacientes pluripatológicos atendidos presentan tres o más enfermedades crónicas y, de éstos, el 94% está polimedicado, por lo que es muy importante que estos pacientes sigan una buena estrategia de adherencia terapéutica para asegurar el buen control de la enfermedad²².

Desde el punto de vista de los recursos sanitarios, los pacientes con patologías crónicas suponen el consumo del 80% de las consultas en los centros de Atención Primaria y representan el 60% de las estancias hospitalarias, especialmente en lo que se refiere a ingresos no programados²³.

Como conclusión, destacamos que la falta de adherencia tiene consecuencias clínicas, económicas y sociales muy importantes y en aumento, a la vez que la sociedad se hace más longeva, lo que da valor a la labor de mejora de la misma.

1.5 La adherencia terapéutica, clave para una sanidad sostenible

La adherencia terapéutica es un arma eficaz en la lucha contra el exceso de gasto sanitario. Por esta razón, el aumento de la adherencia, especialmente en los pacientes crónicos, es uno de los objetivos de los sistemas de salud de todo el mundo.

El cumplimiento de los tratamientos prescritos produce una importante reducción del gasto sanitario debido a que se dan menos intervenciones caras, como el uso de los servicios de urgencias cuando hay exacerbaciones, las hospitalizaciones frecuentes y prolongadas, y el coste de los servicios de cuidados intensivos.

De hecho, *Farmaindustria* ha desarrollado un modelo de *Márkov*²⁴ para la enfermedad cardiovascular, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la *diabetes mellitus* tipo 2 y la depresión mayor, con el objetivo de estimar los impactos sanitarios (menor incidencia de eventos adversos y muertes evitadas) y los impactos económicos (costes sanitarios directos evitados) derivados de incrementos en la adherencia.

Algunos resultados son:

- Una mejora de 10 puntos porcentuales en adherencia en diabetes permitiría una disminución de 52.000 eventos, un ahorro de 367 millones de euros a la sanidad a 20 años.
- Una mejora de 10 puntos porcentuales en adherencia en enfermedad cardiovascular supondría 8.700 muertes menos y un ahorro sanitario de 75 millones de euros a 15 años.
- Unas mejoras de 10 puntos en la adherencia en enfermedades pulmonares obstructivas lograrían evitar 190.000 exacerbaciones, con un gasto sanitario directo evitable de 80 millones de euros, a dos años.
- Una mejora de 10 puntos porcentuales en adherencia en depresión permitiría una disminución de 25.000 recaídas, un ahorro de 15 millones euros a la sanidad a seis meses.

Estas estimaciones no tienen en cuenta el potencial ahorro indirecto en costes no sanitarios, como gastos de asistencia social, compras privadas de material sanitario, bajas laborales, gastos en adaptaciones del hogar, etc.

Por tanto, el aumento de enfermedades crónicas y el envejecimiento de la población constituyen retos para el sistema sanitario que solo pueden resolverse mediante una mayor adherencia terapéutica en los pacientes, con la COLABORACIÓN de todos los miembros de la red asistencial y el apoyo de la administración.

Por ello la profundización en el estudio de la mejora de la adherencia terapéutica es importante para el paciente, para la sociedad y para el futuro de la sanidad.

Uno de los programas más ambiciosos que se han lanzado recientemente ha sido el *Plan de adherencia al tratamiento*²², impulsado por la Asociación Nacional Empresarial de la Industria Farmacéutica (*Farmaindustria*), en el que han participado quince sociedades científicas médicas, farmacéuticas y de enfermería, además de la Federación de Asociaciones Científico-Médicas de España (FACME), del Foro Es-

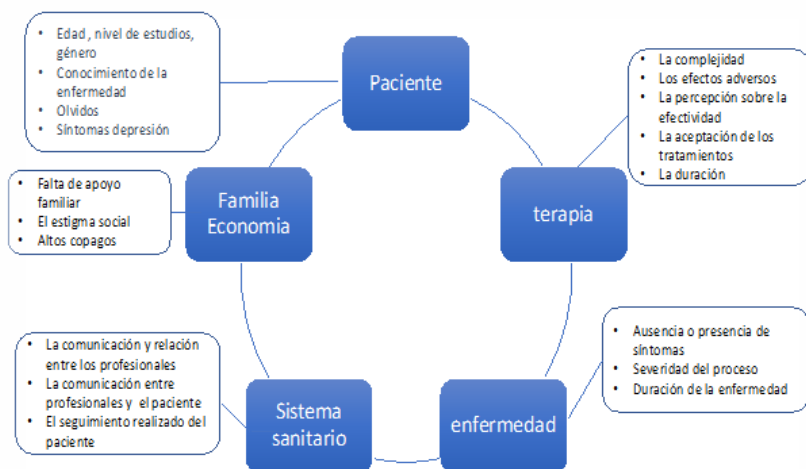
pañol de Pacientes y de la Plataforma de Asociaciones de Pacientes. El texto determina **cinco grandes pilares a construir: concienciar y sensibilizar** a la población sobre la importancia de la adherencia; establecer un **programa de adherencia** terapéutica desde los distintos sistemas de salud; **reducir la complejidad** del régimen terapéutico; incrementar la **autogestión y empoderamiento del paciente** con el apoyo de las asociaciones de pacientes y de las nuevas tecnologías, e implementar un sistema de información del cumplimiento terapéutico.

Estos 5 pilares se apoyan en el 'Pilar 0': optimizar el proceso de la prescripción médica para favorecer la adherencia, dedicando a cada paciente el tiempo necesario, alcanzando así un buen acuerdo terapéutico entre médico y paciente, e **individualizando los tratamientos**.

1.6 Factores que influyen en la falta de adherencia

Las situaciones en las que se puede observar una falta de adherencia al tratamiento farmacológico son diversas. De hecho, se trata de un problema complejo influido por múltiples factores. La clave para abordarlo sería poder identificar cuáles son estos factores, lo que permitiría elegir estrategias individuales para corregirlo. Según la OMS estos factores se agrupan en 5 grupos¹:

- A. Relacionados con el paciente
- B. Factores socioeconómicos
- C. Relacionados con el tratamiento
- D. Relacionados con enfermedad
- E. Relacionados con el sistema sanitario



Principales factores que influyen en la adherencia terapéutica. Fig adaptada Dilla et al.

Guía ADHe+

Figura 2: Factores relacionados con la falta de adherencia,^{25,26}

A. Factores relacionados con el paciente

Los pacientes con **edades** comprendidas entre los 41 y 50 años muestran valores más bajos de adherencia. Por el contrario, los pacientes mayores de 81 años reflejan la mayor adherencia terapéutica, quizá por influencia de la institucionalización²⁷. Así mismo, cuanto **más instruido** está el paciente es a la vez menos adherente²⁸, pues son más críticos.

Con respecto al sexo, en los últimos estudios en España, no parece haber diferencia entre ambos⁷.

Los **olvidos** son, sin duda, la causa más frecuente de la NA. De hecho, un 30,7% de los pacientes atribuyen al olvido su falta de adherencia⁷. La **depresión** y **vivir solos** disminuye la adherencia³³, y el **conocimiento de la enfermedad** la aumenta.

La falta de conocimiento de los pacientes sobre su enfermedad y los tratamientos prescritos, así como sobre la importancia de cumplir

con ellos, aparece como uno de los principales condicionantes de la falta de adherencia. Respecto a los medios más utilizados por los pacientes para obtener información sobre las patologías, según la encuesta realizada por el Observatorio de Adherencia 2018⁷, estos reconocen al médico como el principal informador, seguido el farmacéutico.

B. Factores socioeconómicos

En cuanto a los factores socioeconómicos, el **apoyo social y emocional**, un **entorno familiar** cohesionado, y no vivir solo, han demostrado incrementar las tasas de adherencia, mientras que los **conflictos familiares** las disminuyen³³.

C. Los factores relacionados con el tratamiento

El número de fármacos, dosis, y los condicionantes horario y calendario influyen en la adherencia, sobre todo si interfieren en la actividad diaria^{29,30}.

Se tiende abandonar los tratamientos que tienen **efectos secundarios** o que se perciben como poco eficaces. **La larga duración** del tratamiento es un factor negativo, estando fuertemente asociada la baja adherencia a la cronicidad, también lo es la existencia de **fracasos previos** al tratamiento y los cambios frecuentes de tratamiento^{30,31}.

Muestran **mayor adherencia los tratamientos farmacológicos que los no farmacológicos**, sobre todo cuando estos suponen cambios en los hábitos de vida (dietas, ejercicios³²).

D. Factores relacionados con la enfermedad

La gravedad, la presencia de síntomas y la presencia de discapacidad³³.

La **larga duración** de la enfermedad es un factor negativo, tal como hemos comentado anteriormente³⁰.

E. Relacionados con el equipo sanitario

La mejor disponibilidad de **acceso y continuidad del sistema asistencial**, la relación de **confianza**, las **comunicaciones con el profesional sanitario** aumentan la adherencia y sobre todo la **información**, factor fundamental porque muchas veces es la única herramienta que tenemos los profesionales sanitarios para conseguir la adherencia terapéutica de los pacientes^{34,35}. Así mismo, es importante aprovechar la valoración positiva que tienen los pacientes de la comunicación con el farmacéutico, para mejorar la información de los mismos⁷.

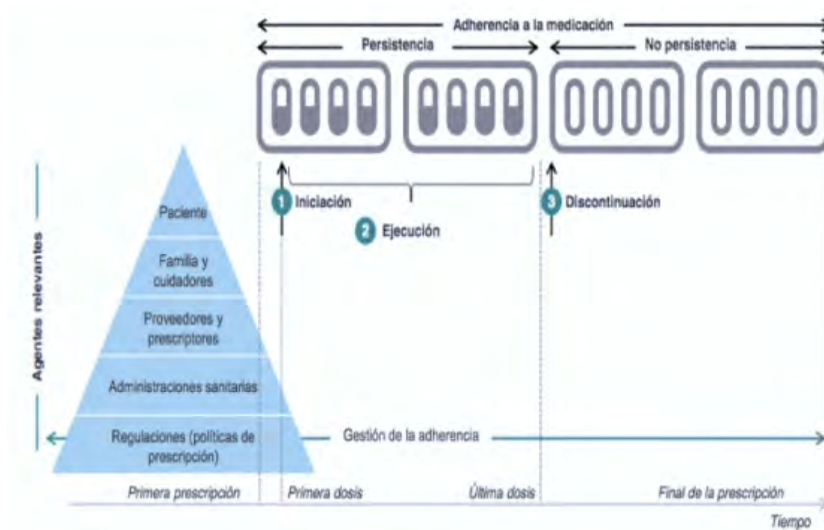
1.7 Componentes de la adherencia

La falta de adherencia puede darse en tres momentos del proceso terapéutico³⁶(*Figura 3*):

- **Iniciación:** Cuando el paciente toma la primera dosis del medicamento prescrito.
- **Ejecución:** Grado en el que la pauta real de un paciente se corresponde con la prescrita por el médico. Abarca desde la primera dosis a la última que toma el paciente.
- **Discontinuación:** Marca el final de la terapia. Ocurre cuando, antes de finalizar el tratamiento prescrito, se omite la siguiente dosis y ya no hay más tomas.

Es importante resaltar que la falta de adherencia puede ocurrir en cualquiera de las fases o en varias a la vez. Además del cuándo inicia o finaliza, y del cómo lo usa, es muy importante saber durante cuánto tiempo lo usa, ya que también va a afectar a los resultados clínicos del tratamiento. Ello ha llevado a la introducción del concepto de **persisten-**

cia o tiempo durante el cual el paciente continúa con el tratamiento. Siguiendo con el esquema anterior, abarcaría desde la iniciación hasta la discontinuación (Figura 3).



Fuente: Vrijens B, et al., 2012

Figura 3: Componentes de la adherencia

1.8. Tipos de NO adherencia

De las varias clasificaciones de tipos NO adherencia, nos centraremos en dos: la que se basa en la intencionalidad y la que lo hace en el valor temporal.

SEGÚN LA INTENCIONALIDAD

- **NA intencionada:** el paciente es consciente de la acción, pudiendo esta decisión estar influenciada por actitudes, expectativas y creencias del paciente.

- A no intencionada: el paciente se convierte en NA de manera inconsciente, debido a ciertas limitaciones.

SEGÚN FACTORES TEMPORALES

Se definen varias categorías de NA teniendo en cuenta el momento y cómo se produce³⁷ (Figura 4).

No iniciación o falta de adherencia primaria, donde una vez prescrito el nuevo tratamiento, el usuario no llega a iniciarlo.

Iniciación tardía cuando el usuario retrasa el inicio de la medicación prescrita.

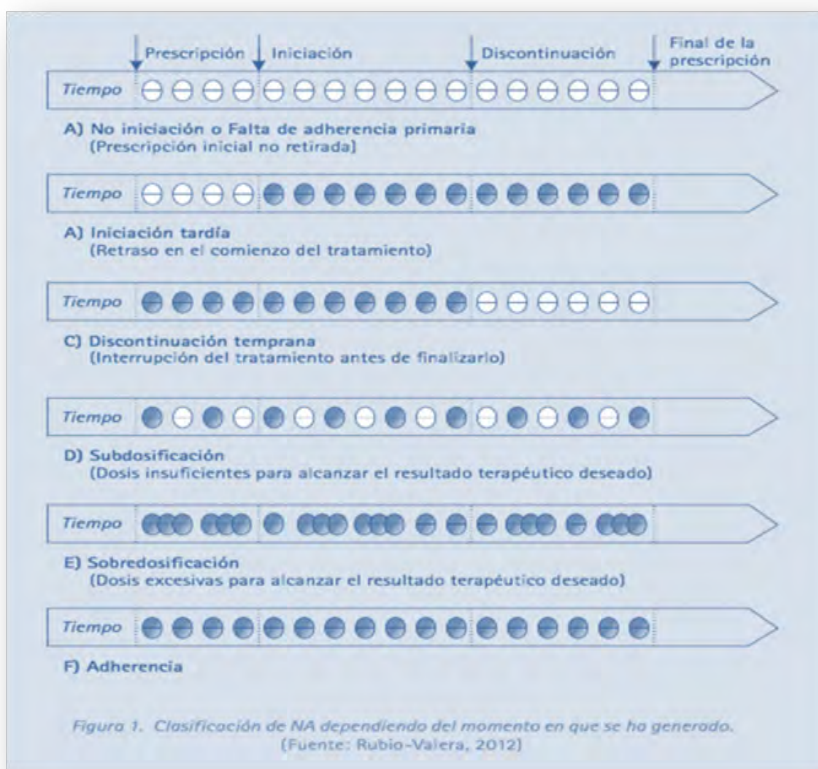


Figura 4: Clasificación de la NA dependiendo del momento en que se ha generado²⁴

Discontinuación temprana o anticipada, pues el usuario deja de tomar o interrumpe la medicación antes del plazo establecido por el médico.

Subdosificación, si el usuario toma menos dosis para alcanzar el resultado terapéutico deseado. Puede ser que se hayan dejado alguna toma puntual o que la dosis tomada durante todo el tratamiento sea menor.

Sobredosificación, cuando el usuario ha tomado más medicación de la prescrita por el médico.

Adherencia, el usuario ha tomado correctamente la medicación según la prescripción médica, tanto en dosificación, regularidad y duración establecida.

1.9 Paciente no adherente NO iniciador

Las estimaciones de prevalencia sin inicio varían entre 6% y 28% en Atención Primaria y se asocia con resultados clínicos más pobres, más días de baja por enfermedad y costos más altos^{38,39}. Un estudio reciente en Cataluña detectó que menos del 17,62% de las nuevas recetas emitidas en el sistema público catalán de Atención Primaria no se dispensan en el mes siguiente a la receta. Esta tasa disminuye ligeramente a 16,05% cuando el período de seguimiento es de 3 meses. El estudio, concretamente, estimó que la no iniciación se encontraba en torno al 10% en medicamentos indicados para patología crónica⁴⁰, y todo ello se asocia con resultados clínicos más pobres, más días de baja por enfermedad y costos más altos.

Sobre las motivaciones⁴¹ que podrían llevar al paciente a no iniciar un nuevo tratamiento, éstas son muy similares a las de los pacientes NA, ya que realizan una valoración riesgo-beneficio resultado de la percepción que tienen sobre la patología y el tratamiento prescrito. Esto puede estar influido por su relación con el médico, la connotación emocional y/o las relaciones externas (Figura 5).

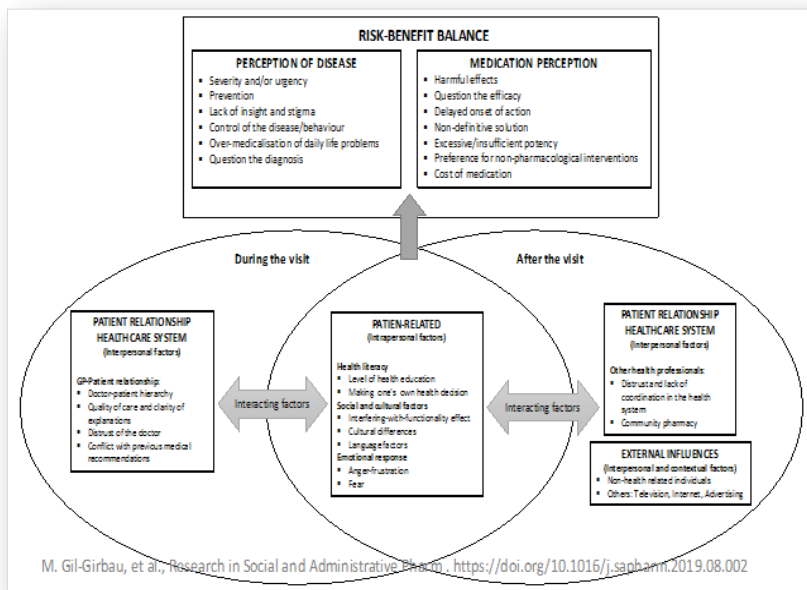


Figura 5: Factores que influyen en el NO iniciador³⁵

Recientemente un estudio exploratorio, cualitativo explicativo, llevado a cabo con pacientes con perfiles distintos (trastornos agudos, crónicos sintomáticos y asintomáticos y mentales) a los que se les realizó entrevistas semiestructuradas individuales con un método de análisis comparativo constante, reflejó resultados de no iniciación similares para todos los grupos terapéuticos⁴².

La iniciación es un fenómeno poco estudiado por lo que no están actualmente muy definidas las estrategias de actuación. Pero parece que puede ser especialmente importante en patologías específicas y, sobre todo, en pacientes polimedcados y crónicos⁴².

2. Detección del paciente NO adherente

2.1 Perfiles de pacientes NO adherentes

Muchos factores han sido estudiados para predecir la adherencia, sin embargo, las intervenciones diseñadas no han sido efectivas⁴³. Y es que la adherencia es un problema complejo, en el que además de los factores que hemos visto, influye el perfil del paciente, que le hace tomar una determinada actitud frente al tratamiento prescrito. Por este motivo, desde hace tiempo se han venido haciendo otras aproximaciones cognitivas y no cuantitativas de la adherencia que han ido clasificando a los pacientes según diversas tipologías (Tabla 2).

Todas las clasificaciones tratan de relacionar factores psicológicos del paciente con su capacidad de autogestión de la enfermedad, según diferentes modelos psicológicos.

De hecho, hay autores que apuestan por la teoría de que el paciente realiza un balance entre sus creencias positivas acerca de la

Estudios	Clasificación de pacientes
Koocher et al 1990	Conocimientos inadecuados/Resistencia psicosocial/Educados no adherentes
Lask et al 1994	Rehusadores/Indecisos/ Denegadores
Pound et al 2005	Aceptadores pasivos/Aceptadores activos/Modificadores activos/Rechazadores pasivos/Rechazadores activos
Bader et al 2006	Adherentes tradicionales/Adherente/No adherentes tradicionales/No adherente
Aikens et al 2005 Mann et al 2009	Ambivalentes/Indiferentes/Aceptadores/Escépticos
Encuesta de adherencia terapéutica en España 2016	Clásicos/Responsables(modélicos)/Dependientes/Críticos/Inconscientes(abso lutos)
Guía ADH +	Clásicos/Modélicos/Confundidos/Desconfiados/Que banalizan

Tabla 2: Clasificación de pacientes en relación a su adherencia

edicación (necesidad de tomarla) y las creencias negativas de esta (preocupaciones por su toma), y el resultado de dicho balance tiene mucho más poder predictivo sobre su comportamiento que los factores socio-demográficos o clínicos.^{44,45}

De entre los modelos psicológicos cabe destacar el modelo del autocontrol de **Leventhal**⁴⁴. El análisis de Leventhal (1992) se centra en las representaciones cognitivas de la enfermedad que elabora cada persona: en ellas quedan recogidos los factores que el enfermo juzga importantes, como la causa de la enfermedad, su evolución y duración previstas, los rasgos definitorios en función de su experiencia con ella, etc. Estos factores integran un modelo mental que es capaz de predecir comportamientos de salud, como la adherencia terapéutica. De hecho, esta teoría ha sentado las bases para que, en 1999, **Horne y Weinman**⁴⁵ desarrollaran su “*Marco de la Necesidad- Preocupación*”, según el cual los pacientes realizan un balance beneficio/riesgo sobre la necesidad de tomar la medicación para mantener su salud y sus preocupaciones sobre los efectos secundarios de su toma. Esta es una de las teorías más aceptadas en la actualidad en el manejo de la adherencia terapéutica. De hecho, en el metanálisis llevado a cabo por Horne et al.⁴³ demostraron que la relación entre necesidad y adherencia fue significativa en el 51,0% de los estudios que incluyeron, mientras que la

Perfil Paciente	Características Generales	Estrategia Adecuada	RECOMENDACIONES			Apoyo social y familiar
			Técnicas	Conductuales	Educativas al personal sanitario	
CONFUNDIDO 10.3% Suelen ser >65	Desorientados sus mtos, normalmente polimedicaados.	Es necesario crear mecanismos para el seguimiento y control de los tratamientos y cuidados de salud.	Dosis simples Menos frecuencia Formas retardadas APP, alarmas recuerdo horarios SFT	SPD Recuerdo horarios Recuerdo pauta TOD Seguimiento presencial o telefónico	Cursos a sanitarios Tratar riesgo/beneficio Ajuste dosis Revisar relación prof/paciente	Ayuda domiciliar Terapia familiar Grupos de apoyo.
CRITICO 8.6% Suelen ser Adultos-jóvenes	Son exigentes. No satisfechos con la atención médica y mtos Quieren gestionar su proceso	Es necesario mejorar la percepción de los profesionales de salud y de los medicamentos		SPD Recuerdo horarios Recuerdo pauta TOD		Ayuda domiciliar Terapia familiar Grupos de apoyo
QUE BANALIZA 11.5% Suelen ser <45 Formación media alta Solo 1 enf	Banalizan su problema de salud Son inconstantes Modifican las recomendaciones	Requieren formación sobre los riesgos de la enfermedad y la eficacia del tratamiento		SPD Recuerdo pauta TOD	Cursos a sanitarios Tratar riesgo/beneficio Dar información Ajuste dosis Revisar relación prof sanitario/paciente	

Tabla 3: Perfiles de pacientes no adherentes (Guía ADHe+), características y recomendaciones:

preocupación lo fue en el 57,0% de los casos. De las diferentes clasificaciones de pacientes, cabe comentar la realizada en la Guía ADHe+, 26 guía impulsada por SEFAC, en la que después de valorar rigurosamente toda la información al respecto, realiza una clasificación de 5 tipos de perfiles:

- Pacientes adherentes: Clásicos y Modélicos
- Pacientes no adherentes: Confundidos, críticos, que banalizan

Estos perfiles pueden ser detectados POR EL FARMACÉUTICO COMUNITARIO durante la dispensación, según protocolo de la Guía ADHe+, teniendo en cuenta la actitud frente a sus medicamentos, lo que nos permite poder abordar al paciente de una forma más adecuada/personalizada para mejorar su adherencia (*Tabla 3*). Dicha actitud depende de múltiples factores, tal y como hemos visto, y no facilitan muchas veces la labor.

El paciente que, debido a sus dificultades para adherirse al medicamento, necesitara una intervención más profunda, se le ofrecería el **SERVICIO PROFESIONAL FARMACÉUTICO DE LA ADHERENCIA**, a través del cual se intentaría identificar mejor las causas de la no adherencia y se intervendría proponiendo soluciones, en relación tanto a los medicamentos y productos que toma para su salud, como a los hábitos higiénico dietéticos y estilos de vida, coordinándose con el resto de profesionales sanitarios, si fuese necesario, para conseguir los resultados esperados en su salud.

Podemos prever las actitudes del paciente frente al medicamento si conocemos sus razones para no tomar su medicación. En este caso, es el farmacéutico dispensador quien debe preguntar al paciente ante un rechazo. Existe un amplio repertorio de posibles respuestas, determinadas por los múltiples factores que ya hemos comentado y que pueden estar relacionados con el propio paciente, la terapia, la enfermedad, el sistema sanitario, o bien con otros factores socio-económicos^{26,46,47} y que según la bibliografía⁴⁸ se pueden tipificar en las que aparecen en la *Tabla 4*.

La prevalencia de estas opiniones /actitudes las tenemos reflejadas en la *Tabla 5*. Una actitud negativa o la falta de motivación para comprometerse con el seguimiento de los tratamientos, así como con el buen control de la patología, representan barreras importantes para la adherencia.

Punto de vista del paciente	Actitud subyacente
“Se me olvida y me importa” “Se me olvida y no me importa”	Olvidos voluntarios e involuntarios
“Me sienta mal”	No tolerancia a los efectos secundarios
“Es caro”	Bajos recursos económicos
“Me asusta el prospecto” “Demasiado fuerte” “Seré esclavo de la pastilla”	Falta de información y miedo a efectos adversos
“No sé usarlo”	Falta de información Regímenes complejos de dosificación
“Ya tomo muchos”	Paciente pluripatológico/polimedcado
“No lo necesito” “No estoy enfermo”	Negación de la condición médica
“No creo que me funcione” “No creo en el medicamento”	Creencias culturales o religiosas
“No me siento capaz” “Estoy deprimido, cansado, apenado...”	Síntomas depresivos

Tabla 4: Puntos de vista del paciente/actitud subyacente



Tabla 5: La prevalencia de esas opiniones/actitudes ante la enfermedad y los tratamientos

2.2. Métodos para medir la adherencia⁴⁹

No siempre es fácil saber si el paciente está tomando la medicación correctamente, y tampoco existe un método ideal, por lo que se recomienda combinar varios métodos, para obtener información con la mayor exactitud posible, y siempre tenemos que tener en cuenta que cuando hay fracaso terapéutico es necesario evaluar la falta de adherencia al tratamiento.

A la hora de seleccionar un método, hay que tener en cuenta el objetivo que buscamos. Si queremos medir la adherencia longitudinal, es necesario disponer de métodos de medida que nos calculen la adherencia en un intervalo de tiempo amplio (por ejemplo, los registros de dispensación de farmacia y los dispositivos electrónicos tipo MEMS). Si queremos una medida puntual de adherencia (por ejemplo, lo que ha ocurrido el mes previo, como puede ser en un inicio o cambio de tratamiento), nos será de mayor utilidad un cuestionario. Si, por el contrario, queremos conocer características de la no adherencia, necesitaremos

MÉTODO	DEFINICIÓN	FORTALEZA	LIMITACIÓN
Directos			
Métodos biológicos	Los niveles de medicación se miden a través de monitorización de concentraciones plasmáticas	Método estándar	Caro Método invasivo Síndrome de la bata blanca
Recogida de datos clínicos y analíticos por observación directa	La medicación es controlada por los profesionales que la han administrado (inyectables y pacientes hospitalizados)	Método estándar Se conoce exactamente la dosis y el tiempo en que fue administrado.	Caro Necesita validación externa Conflictos éticos
Indirectos			
Diario	El paciente anota en un diario, la medicación que va tomando	Económico Se puede aprovechar para profundizar con el paciente cuando se detecta la mala adherencia	Necesaria validación externa. Seguros del paciente.
Recuento de comprimidos	Se cuentan los comprimidos que quedan en el envase.	Económico. Método estándar.	Seguros del profesional. Seguros del paciente.
Dispositivos electrónicos (MEMSA)	Tarro pildorero con dispositivo electrónico que contabiliza las pastillas.	Método estándar. Patrones de adherencia en el tiempo.	Caro. No aplicable a otras formas farmacéuticas Seguros del paciente. Posibles fallos tecnológicos.
Registro de dispensación con bases de datos.	Bases de datos de farmacias, hospitales, centros de atención primaria, urgencias.	Mide nº de unidades omitidas. Mejor que los cuestionarios.	Seguros de información (sobrante, suspensión de tratamiento, no lo toma realmente)
Cuestionarios*	Mediante cuestionarios auto o hetero reportados.	Bajo coste. Fácil de implementar. Aportan los motivos.	Muchos cuestionarios con baja fiabilidad. Seguros de memoria y de respuesta.

Tabla 6. Clasificación de métodos de medida de la adherencia terapéutica^{26, 49}

cuestionarios con preguntas cualitativas, que evalúen el tipo de olvido, la tolerancia, los olvidos puntuales o número de días sin tomar la medicación, etc.

Los **métodos** para la valoración de la adherencia se han clasificado tradicionalmente como **directos e indirectos**.

En cuanto a los **métodos directos biológicos**, se trata de métodos precisos, pero de un elevado coste, por lo que se emplean principalmente para el control de medicamentos con un rango terapéutico estrecho o en algunos ensayos clínicos muy controlados.

De entre los **métodos indirectos**, los cuestionarios para medir la adherencia son el método más comúnmente empleado, ya que resultan sencillos, requieren pocos recursos, son asequibles y son adaptables a las características de cada paciente/centro. En una revisión reciente⁸, se encontraron hasta 43 escalas validadas de adherencia autorreferida. Estas escalas pueden medir:

- Comportamientos relacionados con la toma de medicamentos, como las dosis olvidadas o la frecuencia de recogida de medicación.
- Barreras a la adherencia, como la tendencia a olvidar, razones específicas de la enfermedad, complejidad del régimen o efectos secundarios de los medicamentos.
- Creencias asociadas con la adherencia, como las preocupaciones personales sobre la seguridad de la medicación o la necesidad de seguir el régimen prescrito.

Los cuestionarios más utilizados son:

- **Test de Batalla:** hace referencia fundamentalmente a los conceptos que el paciente tiene acerca de su enfermedad. Las preguntas son las siguientes:

... si es una enfermedad para toda la vida

... si se corrige con dieta y tratamiento farmacológico y

... si sabe cómo le afecta

- **Test de Morisky-Green** (*4-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4)*): es uno de los que más se utilizan, hace referencia a la toma de tratamiento farmacológico, y las preguntas son las siguientes:

- *¿Olvido alguna vez tomar los medicamentos?*
- *¿Los tomo a las horas indicadas?*
- *¿Dejo de hacerlo cuando me encuentro bien?*
- *¿Dejo de hacerlo porque aparecen efectos secundarios?*

Para considerar al paciente adherente, las respuestas a las 4 preguntas tienen que ser correctas, es decir: no, si ,no ,no .

- **Test Haines Sacket**: es un test de autocumplimiento. Es el más sencillo para utilizar en Atención Primaria, y el más empleado. Nos permite, con una pregunta abierta, obtener información. Le planteamos al paciente:

"hay pacientes que tienen problemas para seguir el tratamiento en tomar los comprimidos ...¿tiene alguna dificultad en hacerlo ??"

y de esta forma, nos permite indagar sobre las consecuencias sobre las causas que les hacen no seguir las recomendaciones que les hemos puesto

- La herramienta más utilizada actualmente para evaluar las creencias del paciente acerca de su medicación es el cuestionario **BMQ de Horne y Weinman**⁴⁵ (*the Beliefs about Medicines Questionnaire*): Consta de dos cuestionarios, el **BMQ-General** (sobre las creencias del paciente respecto a la medicación en general), y el **BMQ-Específico** (sobre las creencias del paciente acerca de la medicación prescrita por su médico). Las extensiones de estos cuestionarios los hacen inviables para su uso en la farmacia comunitaria, en el contexto de una dispensación habitual.

Las recomendaciones de la **International Association of Providers of AIDS Care (IAPAC)**⁶ aconsejan los cuestionarios y los registros de dispensación de farmacia de forma rutinaria, y no así las concentraciones de fármaco, el recuento de medicamento sobrante y los ME. No obstante, un estudio piloto de detección de adherencia en farmacia comunitaria⁵⁰, siguiendo el protocolo de la guía ADHe+26, en el que se profundizaba en esas prescripciones no recogidas, se detectó que el sistema de registros de dispensación su pravalora cuantitativamente la no adherencia, ya que del 47% que no recoge el paciente y que sistema contabiliza como no adherente, existe un 57% de no recogidas por otras razones no relacionadas con la adherencia, como son no recogidas de medicamentos que son “a demanda” en un 39% (dolor, antialérgicos) o medicamentos con una última prescripción oral o escrita no actualizada, como reducción de dosis o anulación de tratamiento.

Por lo que la dispensación es una oportunidad de detección de no adherentes mediante una pequeña entrevista y así conocer la verdadera magnitud. A su vez, la guía ADHe+ aconseja abordar al paciente en la medicación que recoge, para saber si es adherente mediante el test de Haynes, y, se detectaron 13% pacientes no adherentes que recogen medicación y el sistema los contabiliza como adherentes.

Parte 2

ROL DEL FARMACEUTICO COMUNITARIO EN LA MEJORA DE LA ADHERENCIA

1. Evolución del farmacéutico comunitario

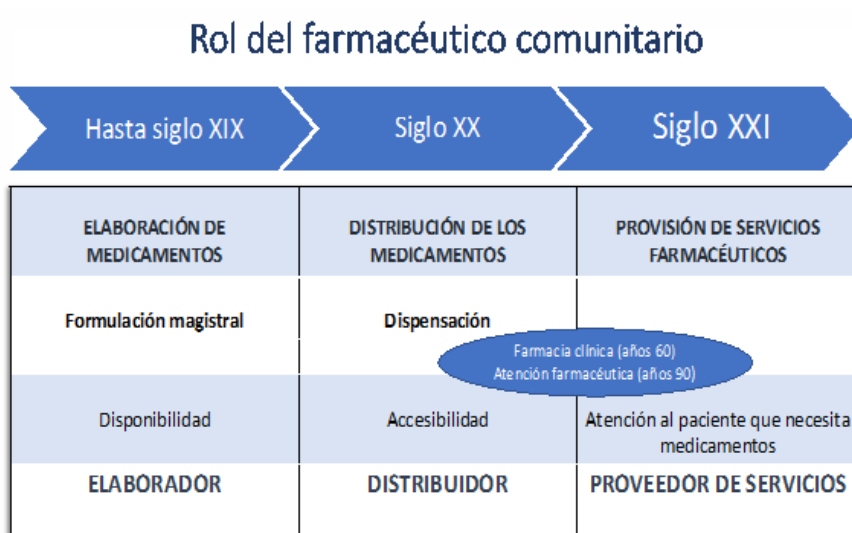


Figura 6. Evolución del rol del farmacéutico comunitario

El rol del farmacéutico comunitario ha ido cambiando a lo largo de los años, pasando de mero elaborador a dispensador, hasta llegar a la figura de proveedor de Servicios Profesionales Farmacéuticos (SPF), tal y como lo entendemos hoy en día.

Las transformaciones han sido fruto de la adaptación del farmacéutico a las necesidades asistenciales de la sociedad. Necesidades que han ido creciendo, sobre todo, en paralelo al aumento de la cronicidad de las enfermedades y el envejecimiento de la población.

La legislación española, *ley 29/2006 de 27 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios*, considera que la farmacia es un establecimiento privado de interés público, sujeto a la planificación sanitaria que establezcan las Comunidades Autónomas.

De acuerdo con la *ley 16/1997 de regulación de los servicios de oficinas de farmacia*, estas deben prestar a la población una serie de servicios (reflejados en la *Tabla 7*), orientados tanto al medicamento como al paciente.

Servicios de LA FARMACIAS COMUNITARIAS

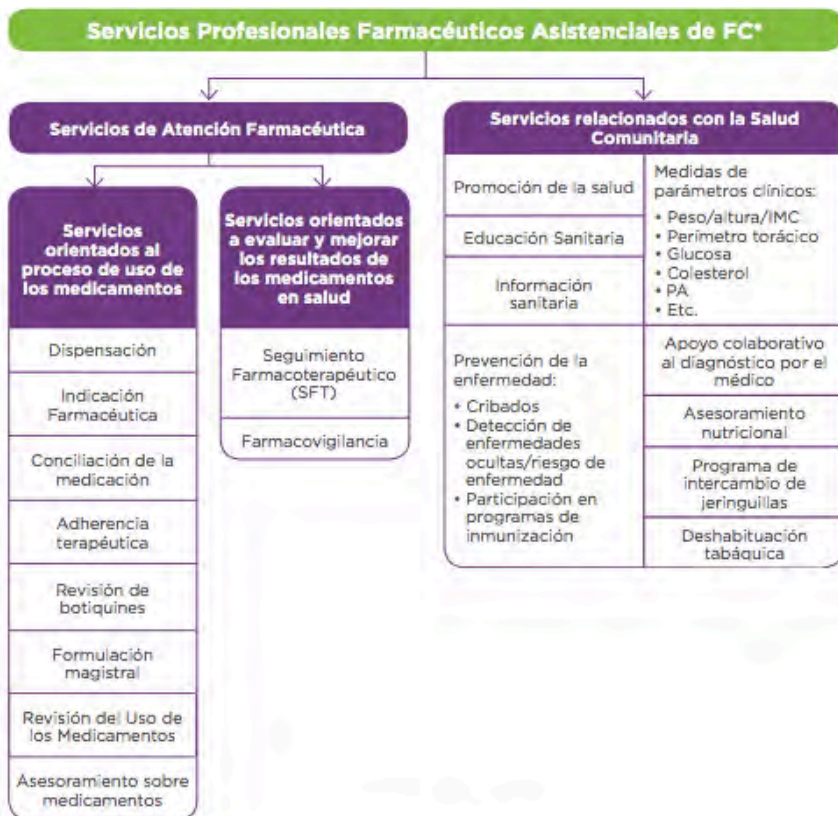
Ley 16/1997, de 25 abril, de Regulación de los servicios de Oficinas de Farmacia

<ul style="list-style-type: none"> • ADQUISICIÓN • CUSTODIA • ALMACENAMIENTO De materias primas Especialidades farmacéuticas Y productos sanitarios	<ul style="list-style-type: none"> • DISPENSACIÓN • FORMULACIÓN MAGISTRAL 	<ul style="list-style-type: none"> • CONSULTA FARMACÉUTICA • FORMACION EN USO RACIONAL DEL MEDICAMENTO 	<ul style="list-style-type: none"> • SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO
Actividades orientadas al MEDICAMENTO	Actividades orientadas al PACIENTE		

Tabla 7: Servicios básicos según ley 16/1997

La trascendencia del envejecimiento y el aumento de las enfermedades crónicas, ha hecho que los farmacéuticos de todo el mundo evolucionen, como hemos comentado, hacia una farmacia más asistencial, con la prestación de nuevos servicios profesionales farmacéuticos.

En este sentido y según la definición de Foro de Atención Farmacéutica en Farmacia Comunitaria española, los SPF asistenciales son aquellas actividades sanitarias prestadas desde la farmacia comunitaria por un farmacéutico, quien emplea sus competencias profesionales para la prevención de la enfermedad y la mejora de la salud de la población.



*Esta clasificación no excluye otros servicios que pueden ser contemplados.

Figura 7: Clasificación de los SPF asistenciales de la farmacia comunitaria consensuados en Foro AF-FC 2016³¹

El nuevo marco de atención para las enfermedades crónicas suscita modelos integrados, en los que la adherencia debe trabajarse desde la multidisciplinaridad para llevar a cabo un plan de acción co-

mún. La detección y prevención de la falta de adherencia terapéutica es una actividad que todos los profesionales sanitarios deben incluir en sus rutinas de trabajo⁵².

El farmacéutico comunitario ocupa un lugar destacado en esta secuencia de acontecimientos y desempeña un papel esencial en la promoción y el control de la adherencia. Las contribuciones fundamentales de los farmacéuticos incluyen la entrevista en la dispensación de medicamentos, la educación y el asesoramiento de los pacientes y sus cuidadores, tanto en relación a su enfermedades, tratamientos, incluyendo la ayuda necesaria para realizar los tan costosos, cambios de hábitos de vida, el suministro de sistemas personalizados de dosificación, generación de recordatorios para que tomen los medicamentos y vuelvan a renovar las recetas, la revisión del uso de los medicamentos para identificar y resolver las dificultades con el uso de los medicamentos, el seguimiento farmacoterapéutico en los pacientes para la detección de problemas relacionados con los medicamentos, causa de muchos abandonos de la medicación.

En este sentido, el acto de dispensación de la medicación es un momento especialmente adecuado para detectar necesidades en el paciente y, en su caso, ofrecer y desarrollar servicios profesionales farmacéuticos específicos, como es el *Servicio de Adherencia*.

Foro AF-FC define el **Servicio de Adherencia Terapéutica** como el SPFA en el que el farmacéutico, ante las potenciales dificultades que pueda presentar un paciente en el uso de su terapia, identifica las causas, y mediante su intervención, en su caso en coordinación con otros agentes sanitarios, colabora con el paciente para que siga las recomendaciones sobre el adecuado proceso de uso de los medicamentos y productos de salud, con los hábitos higiénico-dietéticos y/o con el estilo de vida, para conseguir los resultados esperados de su tratamiento⁵³".

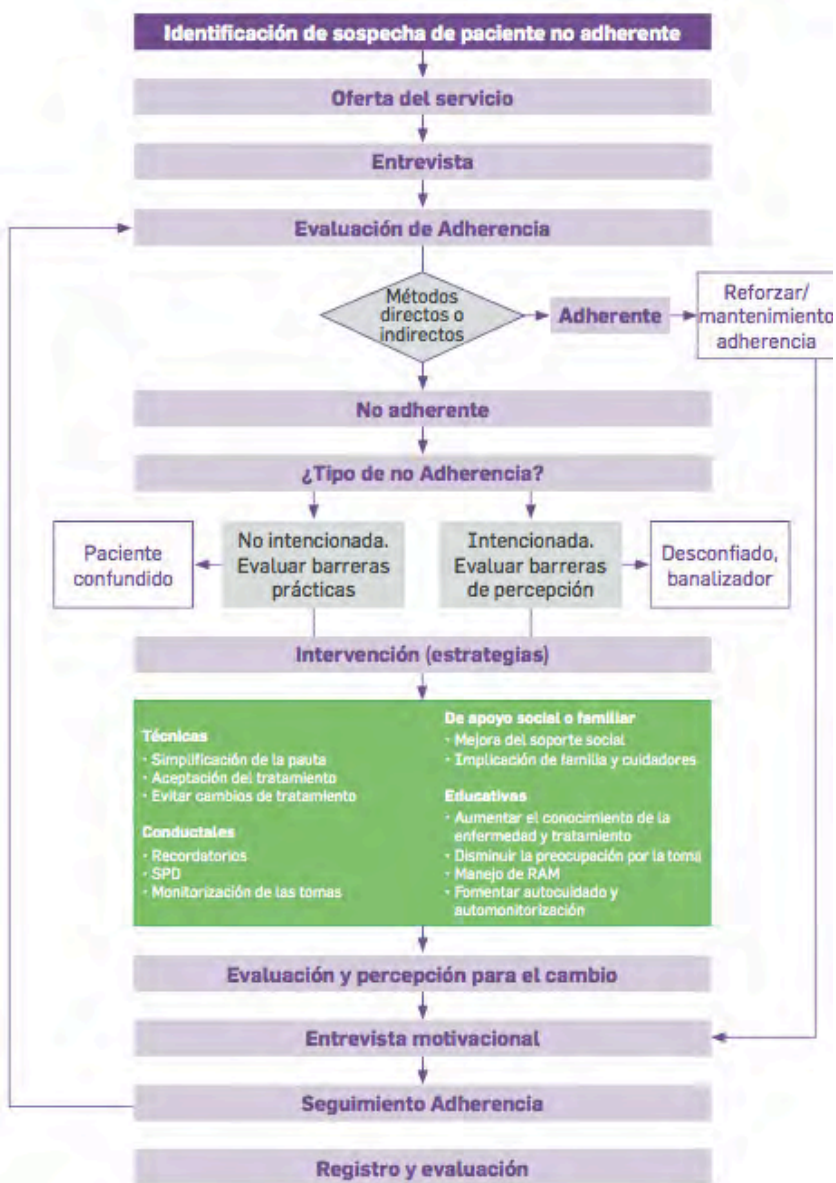


Figura 8: El protocolo de actuación desde la FC, elaborado por Foro AF-FC53

El diagrama de flujo, como vemos, empieza por la identificación de la sospecha de la no adherencia, su evaluación, clasificación del perfil y finalmente llevar a cabo, si lo requiere, una intervención, y/o un seguimiento de la adherencia.

La clasificación según perfiles puede ser realizada POR EL FARMACÉUTICO COMUNITARIO, durante la dispensación, según protocolo guía ADHe+26, como ya hemos comentado en el punto 2.1 de la primera parte.

Ej el perfil de paciente confundido suele decir frases como: -se me olvida, no se utilizarlo-, en ellos la mejora de la adherencia pasa por Medidas Técnicas (reducción pauta, cambio forma farmacéutica) conductuales (como SPD), información del uso del medicamento y, a veces, recomendar más apoyo familiar.

Tenemos que tener en cuenta que el tipo de ayuda que puede requerir un paciente no adherente en concreto, dependerá de factores relacionados con su actitud. Por esta razón, según el perfil del paciente, podemos elegir estrategias personalizadas específicas que pueden llevarse a cabo. Podemos intervenir directamente o derivando a otros servicios, siempre sin olvidar que el abordaje de la adherencia no es fácil y que muchas veces requiere también de la coordinación con los otros agentes de salud que giran en torno al paciente, incluso familiares.

De todas las herramientas utilizadas den farmacia comunitaria para abordar la adherencia, vamos a explicar más detalladamente algunas de ellas, su implantación y desarrollo.

SPD⁵⁴: Un SPD es un Sistema Personalizado de Dosificación que administra la medicación y ayuda a mejorar la adherencia al tratamiento. Son elaborados por farmacéuticos en las farmacias comunitarias, siguiendo una serie de procedimientos estrictos de trabajo para que la seguridad quede garantizada.

El Servicio contribuye a mejorar la adherencia al tratamiento farmacológico, y a un uso de los medicamentos más seguro y eficiente por parte del paciente, contribuyendo a prevenir y resolver problemas relacionados con la medicación, asegurando su correcta utilización, y garantizando el correcto reacondicionamiento de los medicamentos en un dispositivo multicompartmental de un solo uso, que asegura la

máxima calidad y seguridad.

En el artículo 86.1 del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, queda claro que, la elaboración de SPD es un acto postdispensación y supone un servicio que el farmacéutico va a desempeñar bajo su responsabilidad personal.

El Servicio profesional farmacéutico de seguimiento del tratamiento con preparación de sistemas personalizados de dosificación SPD, está a día de hoy implantado en la mayoría de las farmacias comunitarias, pero solo en algunas CCAA son prescritos y remunerados por la administración:

- **Aragón** fue la CCAA pionera en ‘reconocer’ este servicio y regular los requisitos para prestarlo—vía decreto 93/2015—El servicio está, a día de hoy, implantado en las farmacias, pero aún no está puesta en marcha su prestación.
- En **País Vasco**, dentro del plan de salud 2013-2020, se ha impulsado el servicio de SPD, habiendo un incremento de la preparación de éstos considerable⁵⁵.

	Sistemas Personalizados de Dosificación						
	2013	2014	2015	2016	2017	Incremento 2017/2016	Incremento 2017/2016
Farmacias participantes	238	281	304	336	372	10,71%	30,67%
Nº SDP preparados	29.158	33.980	37.897	38.321	40.915	6,77%	40.32%

Tabla 8: Evolución del servicio de SFT con preparación de SPD en País Vasco

- **Cantabria** es la CCAA pionera en implantar y remunerar este servicio. El Ayuntamiento de Astillero, de Cantabria, a través de la Concejalía de Servicios Sociales, tienen un convenio de colaboración con el Colegio de Farmacéuticos de Cantabria que permite a los usuarios del servicio de atención domiciliaria (SAD) disponer de un sistema personalizado de dosificación (SPD). Se inició en 2015 y continúa en 2019⁵⁶.
- La Diputación Provincial de **Soria**, después de los buenos re-

sultados del piloto en 2018, apuesta por la instauración de un servicio profesional de mejora de adherencia terapéutica a pacientes dependientes del ámbito rural, como es el Servicio SPD, contando con una partida en sus presupuestos⁵⁷.

- El Colegio de Farmacéuticos (COF) de **Sevilla** anunció en 2018 la firma de un convenio de colaboración con el Ayuntamiento de Utrera que tiene como objetivo facilitar el acceso de los pacientes de esta localidad de la provincia de Sevilla al Sistema Personalizado de Dosificación de Medicamentos (SPD)⁵⁸.

Servicio de revisión del uso de la medicación (RUM)⁵⁹: Es una revisión estructurada por parte del farmacéutico, con el paciente, del grado de conocimiento que este tiene de sus medicamentos y del uso que hace de los mismos, ofreciendo asesoramiento sobre su correcta utilización, mejorando por consiguiente la adherencia. No es un servicio, de momento, financiado en España

Seguimiento farmacoterapéutico (SFT)⁶⁰: Foro de Atención Farmacéutica define este servicio como “el servicio profesional que tiene como objetivo la detección de problemas relacionados con medicamentos (PRM), para la prevención y resolución de resultados negativos asociados a la medicación (RNM). Este servicio implica un compromiso, y debe proveerse de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente”. Este servicio está implantado en algunas farmacias, pero no financiado por SNS u otras entidades aseguradoras sanitarias.

En cuanto a SPF, orientados a mejorar la adherencia a los hábitos de vida saludables:

- Servicio de **Deshabitación tabáquica**. El servicio de cesación tabáquica es el servicio profesional realizado, en la farmacia comunitaria, por un farmacéutico capacitado, encaminado a concienciar, apoyar y acompañar al fumador en el abandono del consumo de tabaco. Este servicio no está actualmente financiado en España por el SNS u otras entidades

aseguradoras sanitarias. Existe un programa de capacitación para realizar este Servicio CESAR, promovido por SEFAC⁶¹.

- Servicio de **Nutrición**. El Servicio de Nutrición es un servicio implantado en farmacias comunitarias, con el que se puede ayudar al paciente a los cambios de hábitos dietéticos necesarios para una prevenir o mejorar la enfermedad. Es necesario la existencia de una persona formada en grado de nutrición en la farmacia. En algunas CCAA, solo puede ser el titular.
- Servicio de **Educación/Información Sanitaria**^{62,63}. El farmacéutico, como profesional sanitario de máxima accesibilidad para el ciudadano, desempeña un papel clave en la información a la población sobre medicamentos y temas relacionados con la salud.

Entre los objetivos de este Servicio está el proporcionar información científica y contrastada sobre medicamentos y temas de salud, de manera comprensiva, precisa y adaptada a las necesidades de cada individuo, con el fin de mejorar conductas y hábitos, que puedan mantener o mejorar el estado de salud de los pacientes.

Para un adecuado abordaje de la adherencia, es importante que todos los profesionales sanitarios conozcan realmente el significado de la misma y se impliquen en la mejora de ella. Una encuesta realizada por el *Observatorio de la Adherencia Terapéutica (OAT)*, a 21.968 farmacéuticos comunitarios, reflejó que el 88,2% de los farmacéuticos considera que tiene claro el concepto de adherencia; el 50,2% realizan un seguimiento de la adherencia con sus pacientes; y, con respecto a los crónicos, un 65% de los farmacéuticos encuestados afirmó realizarles Atención Farmacéutica a estos pacientes³².

Comprobar que el paciente está retirando la medicación, de acuerdo con la prescripción realizada por su médico, es el primer paso durante la dispensación para la detección de una falta de adherencia. Ante la sospecha una no adherencia a un medicamento, la encuesta reflejaba que el 85,3% de los farmacéuticos encuestados, respondieron que sí que preguntan directamente al paciente si se toma la medicación, intentando corroborar dicha duda.

Programas iniciados en España para mejorar la Adherencia

Destacamos a continuación los proyectos de adherencia nacionales que han sido premiados por el *Observatorio de la Adherencia Terapéutica (OAT)* en su II Edición 2018⁶⁴,

AdherenciaMED es un proyecto de investigación en fases, en el que se desarrolla y evalúa un Servicio Profesional Farmacéutico asistencial enfocado a la mejora, mantenimiento y refuerzo de la adherencia terapéutica en pacientes en tratamiento farmacológico para la hipertensión, asma, o enfermedad pulmonar obstructiva.

La primera fase (octubre 2017-abril 2018) tenía como objetivo diseñar y evaluar el impacto clínico, económico y humanístico de un Servicio de Adherencia, en comparación con la atención habitual, cuyos resultados mostraron que el servicio es coste –efectivo, pudiendo dar un beneficio de 500€ por euro invertido y un aumento de la adherencia en un 22,8% en seis meses.

La segunda fase (mayo-octubre 2018) tuvo como objetivo desarrollar y evaluar un programa de implantación del Servicio de Adherencia diseñado, cuyo resultado fue que el 75% de las farmacias lograron la implantación a los 6 meses.

El promotor del estudio es el CGCOF junto con el *Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada*, y cuenta con el apoyo del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, y la colaboración de la Fundación *Pharmaceutical Care*, la *Sociedad Española de Farmacia Comunitaria (SEFAC)* y el *Laboratorio Cinfa*.

SPD-Valor. Ha resultado ganador sobre todo por los resultados obtenidos en salud. Su objetivo es evaluar la efectividad clínica y el impacto sobre el control de la presión arterial de la indicación y preparación del servicio de un sistema personalizado de dosificación (SPD) en farmacia comunitaria, en comparación con la dispensación estándar en pacientes hipertensos polimedicados mayores de 55 años, en tra-

tamiento por HTA, que no alcanzan cifras objetivo de presión arterial y con baja adherencia al tratamiento farmacológico.

Los resultados mostraron una reducción tanto para la presión arterial sistólica (PAS) como para la presión arterial diastólica (PAD) en el grupo SPD.

Se trata de un estudio impulsado por SEFAC, en colaboración con *Mylan*.

Proyecto conSIGUE: Programa para la implantación y futura sostenibilidad del Servicio de SFT en la Farmacia Comunitaria. Su Objetivo principal es evaluar la eficacia, implantación y efectividad del Servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT) a pacientes mayores, crónicas y polimedicados, en las farmacias comunitarias.

Programa en varias fases que se inició en 2009 y cuya tercera fase finalizó el año 2018. Sus resultados demuestran que la prestación del Servicio de SFT desde las farmacias comunitarias es altamente coste-efectiva, tanto para el paciente (en términos de salud), como para el sistema sanitario (en términos de ahorro económico).

Es una iniciativa del *Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos*, con la colaboración científica de la *Universidad de Granada* junto con la *Universidad Tecnológica de Sídney* y la colaboración de *laboratorios Cinfa*.

ANM (Asistencia en Nuevos Medicamentos): es un servicio que se ofrece desde la farmacia comunitaria, cuyo objetivo fundamental es la asistencia integral al paciente en el proceso de uso de un nuevo medicamento con el fin de mejorar la adherencia y optimizar la farmacoterapia.

Para llevar a cabo el servicio, el farmacéutico realizará dos entrevistas basadas en *healthcoaching* al paciente: el servicio proporcionará herramientas personalizadas para cada paciente, cada medicamento y el posible problema de salud detectado a través de una aplicación informática. Este nuevo servicio de la farmacia se orienta a patologías

como Asma y EPOC, hipertensión, pacientes anti agregados y anti coagulados, y diabéticos.

Se llevó a cabo un pilotaje en 2017, y en 2018 se diseñó el proyecto definitivo con la colaboración de la *Escuela Andaluza de Salud Pública*. Impulsado por El *Consejo Andaluz de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CACOF)*.

PCAF (en Cataluña): Programa de Atención Farmacéutica en Pacientes complejos.

Su objetivo es evaluar la efectividad de una intervención protocolizada de AF y SFT con uso de SPD, en la mejora de la adherencia en pacientes frágiles polimedicados.

Se trata de un proyecto de intervención multidisciplinar en gestión de pacientes crónicos complejos, en el que han participado equipos de atención primaria y farmacéuticos comunitarios.

Los resultados obtenidos parecen alentadores, y el hecho de que suponga un ahorro económico justificaría que se incorpore en la cartera de servicios concertados, con una retribución.

Impulsado por *Consell de Col·legis Farmacèutics de Catalunya*.

Proyecto piloto del Departamento de Salud de Euskadi: Su objetivo es mejorar el uso de los medicamentos y los resultados en salud de los pacientes crónicos y polimedicados mediante una atención farmacoterapéutica integral.

Se desarrolla a través de un convenio de colaboración con los Colegios Oficiales de Farmacéuticos.

A través de las TICs (Tecnologías de la Información y Comunicación) busca potenciar el papel asistencial de las farmacias comunitarias como establecimientos sanitarios, así como fortalecer los canales de comunicación entre los profesionales sanitarios de los distintos niveles asistenciales.

Por otro lado, el proyecto mide el impacto en el consumo de recursos sanitarios, y detecta incidencias relacionadas con los medicamentos y con la adherencia al tratamiento.

Ha obtenido el *Premio OAT 2018* de todas las categorías, al mejor proyecto para la mejora de la adherencia.

Si abrimos una ventana al resto de países podemos ver cómo la implantación de los servicios de ayuda a la adherencia está mucho más desarrollados, estando en la mayoría de casos también financiados, a menudo en base al pago por servicios prestados. La financiación de los servicios farmacéuticos para promover la adherencia es proporcionada, la mayoría de veces, por los gobiernos, a menudo con cargo a un presupuesto general de salud. 2017.⁶⁵⁻⁶⁹

:

NMS (*New Medicine Service*): Es el servicio estrella, y sirve para la mejora de la dispensación de nuevos medicamentos en enfermedades crónicas. Consta de una entrevista en la 1ª dispensación y otra a las 3-4 semanas, que puede ser telefónica.

El objetivo es dar información sobre la enfermedad y el medicamento, detectar PRM, revisar efectos adversos y promover la adherencia.

Está implantado en varios países: en Inglaterra desde 2011 (dirigido a pacientes con asma, EPOC, diabetes, hipertensión o que toman medicación anti plaquetaria/anticoagulante); más tarde fue implantado en Noruega (2017), en Irlanda (2017), y en Dinamarca (desde 2016 y además es obligatorio ofrecerlo en la farmacia.

Una evaluación formal de coste-efectividad en Inglaterra mostró que el NMS mejoró la adherencia en comparación con la práctica normal, y que esto “*se tradujo en una ganancia en salud y un coste inferior*”⁶⁷.

MedsCheck y Diabetes MedsCheck: en Australia (Servicio dentro de las medidas específicas para la prestación de servicios de adherencia, en vigor desde 2017).

Son Servicios de farmacia clínica colaborativa, donde se realiza una entrevista personal con revisión de medicación y una visita de seguimiento. Se puede proponer SPD.

Revisión farmacoterapéutica, implantado en Dinamarca en 2010.

Revisión farmacoterapéutica en domicilio: implantado en Australia (Servicio dentro de las medidas específicas para la prestación de servicios de adherencia, en vigor en 2017).

Es una revisión clínica completa de los medicamentos de un paciente en su propio hogar, realizada por un farmacéutico acreditado, previa remisión del médico de cabecera del paciente.

Disponible para los pacientes que viven en un entorno comunitario, que están en riesgo creciente de experimentar problemas relacionados con la medicación,

Servicio de control de la poli medicación, en Suiza (desde 2010).

Abarca revisión de la medicación, interacción con alimentos, y problemas de adherencia.

MUR: Servicio de la revisión del uso de la medicación.

Implantado en Inglaterra desde 2005, y en Italia en 2015⁶⁸.

SISCare (programa internacional de enfermedades crónicas), Suiza (2011).

Es un servicio para mejorar la seguridad y eficiencia de los regímenes de medicamentos. Implica entrevistas motivacionales, monitoreo de la adherencia y gestión de riesgos. Solo para ciertas enfermedades: VIH, esclerosis múltiple, diabetes *mellitus* tipo2, enfermos con cáncer que con tratamientos orales contra y en el síndrome metabólico.

El **Servicio de SPD** está implantado en Dinamarca, lo paga el paciente y se le reembolsa. En Australia desde 2017.

En Suiza está implantado, desde 2004, para más de 3 medicamentos y también está financiado, pudiéndolo recomendar el farmacéutico. En este país tienen además el **servicio de pastillero electrónico para polimedicados**: se trata de un servicio nuevo, con un novedoso dispositivo electrónico de suministro de medicamentos, diseñado para ayudar a los pacientes mayores polimedicados, y sobre todo en opiáceos y VIH y trastornos psiquiátricos.

Servicio de evaluación de la técnica de inhalación, implantado en Dinamarca (desde 2006), está diseñado para personas con asma y EPOC, que reciben instrucción y una demostración de la técnica de inhalación. Aunque el servicio está dirigido a los usuarios que lo utilizan por primera vez, también está disponible para otros usuarios.

Dispensación escalonada en Australia: es un Servicio dentro de las medidas específicas para la prestación de servicios de adherencia, en vigor en 2017.

Es un Servicio utilizado mayoritariamente para la realización de deshabituciones.

Dispensación continua: también en Australia, es otro Servicio dentro de las medidas específicas para la prestación de servicios de adherencia, en vigor en 2017. Servicio para cuando hay una necesidad

inmediata de ese medicamento y no es práctico obtener una receta (urgencias). El prescriptor debe estar de acuerdo.

Iniciativa en curso de “farmacéutico de familia”: en Bélgica, desde 2017, los farmacéuticos supervisan los medicamentos utilizados por los pacientes con enfermedades crónicas y ofrecen asesoramiento sobre su uso correcto, con registros sistemáticos de la medicación.

Demostrar impacto de farmacogenómica (PGx): En los Países Bajos, la *Royal Dutch Pharmacists Association (KNMP)* se inició un piloto en farmacias comunitarias con el objetivo de demostrar el impacto de farmacogenómica (PGx). Se trata de pruebas realizadas por farmacéuticos comunitarios en pacientes individuales.

Tras el desarrollo de pautas basadas en evidencia, y después de haber recibido la capacitación adecuada, los farmacéuticos recolectaron e interpretaron los resultados de las pruebas de PGx, discutieron la optimización de la terapia con otros proveedores de atención médica, y aconsejaron sobre los cambios en la farmacoterapia de los pacientes. Esto condujo a intervenciones tales como ajustes de dosis y cambios de terapia⁶⁹.

“NetCare”: En Suiza, es un servicio de atención primaria y farmacias comunitarias.

El triaje inicial tiene lugar en la farmacia por el farmacéutico, usando un árbol de decisión. Posteriormente, el paciente es tratado por el farmacéutico: tiene una consulta por video en la farmacia con un médico o lo deriva a un médico para una consulta tradicional o para cuidados intensivos. Los algoritmos del árbol de decisión son validados por los médicos, y los pacientes reciben una llamada de seguimiento tres días después del tratamiento para evaluar el servicio.

Los farmacéuticos, en el proyecto netCare, reciben capacitación específica para aprender a usar los árboles de decisión antes de proporcionar el servicio. Los resultados mostraron que el 73% de los casos fueron atendidos por el farmacéutico, el 20% por teleconsultas con mé-

dicos, y el 7% restante remitidos para cuidados agudos o una consulta personal con un médico. El servicio es reembolsado por el seguro de salud.

2. El farmacéutico comunitario del siglo XXI⁷⁰⁻⁷³

A modo de conclusión, y tras todo lo expuesto anteriormente, podemos resumir la visión del rol del farmacéutico comunitario, más allá del siglo XXI, de la siguiente manera:

Seguiremos estando al lado del paciente. NUESTRO compromiso seguirá siendo conseguir el uso seguro, efectivo y racional de los medicamentos, para continuar asegurando que el paciente recibe el medicamento correcto, en el momento adecuado, junto con el asesoramiento necesario.

El nuevo paradigma en el manejo de las enfermedades crónicas llevará a la **optimización de recursos, como es la integración del farmacéutico comunitario en Atención Primaria** y otros niveles asistenciales, para poder así realizar una labor verdaderamente multidisciplinar. Esta última es la clave del éxito para obtener tanto una mejora de la adherencia como de la optimización de la farmacoterapia, puesto que el aislamiento actual que refleja el sistema de salud, así como las estructuras de financiación, limitan el alcance de las intervenciones.

La trascendencia del envejecimiento y el aumento de las enfermedades crónicas llevará a TODAS las farmacias, en la medida de sus posibilidades, a la **prestación de servicios profesionales farmacéuticos, reconocidos por la administración y valorados por los pacientes, incluida la atención sociosanitaria y domiciliaria, y la teleasistencia.**

Se diseñarán y desarrollarán nuevos SPF, adaptados a las necesidades de la población y a los avances tecnológicos y científicos, como son las innovaciones en farmacogenómica, herramienta para realizar evaluaciones completas de medicamentos y poder, de esta manera, recomendar los medicamentos y ajustar las dosis adecuadas, de

acuerdo con las necesidades individuales del paciente, mejorando la adherencia y minimizando los efectos adversos.

Estaremos trabajando más intensamente en **farmacovigilancia**, ya que la integración de los datos del mundo real sobre farmacovigilancia, adherencia y efectividad de los medicamentos en la práctica, ayudan a mejorar la protección y el asesoramiento sobre el uso seguro de medicamentos

Así, en la agenda de futuro destaca la apuesta por una potente farmacia asistencial, por una amplia colaboración con las Administraciones sanitarias en el ámbito de la salud pública, y por una creciente atención a los servicios de promoción de vida saludable y de bienestar personal.

Para todo ello, la legislación debe apoyar y fomentar la práctica farmacéutica de acuerdo con la capacidad y conocimientos del farmacéutico, aceptando la presencia y participación del farmacéutico comunitario en estrategias del SNS, barómetros y observatorios sanitarios.

Para finalizar, debemos poner el acento en que en este gran problema de falta de adherencia estamos todos los presentes implicados: como sanitarios, como familiares o cuidadores y/o como pacientes, por lo que espero que esta lectura haya contribuido a la mejora de la misma.

Bibliografía

1. Sabaté E. Adherence to long-term therapies: Evidence for action]. Geneva: World Health Organization; 2003. (Citado agosto 2019) Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.%20Pdf?sequence=1>
2. Rafii F, Fatemi N, Danielson E, Johansson C, Modanloo M. Compliance to treatment in patients with chronic illness: A concept exploration. Iran J Nurs Midwifery Res. 2014; 19(2):159-67
3. Haynes RB, Sackett DL, Gibson ES, Taylor DW, Hackett BC, Roberts RS, et al. Improvement of medication compliance in uncontrolled hypertension Lancet. 1976; 1(7972):1265-8
4. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. From compliance to concordance: Achieving shared goals in medicine taking. London. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain and Merck Sharp & Dohme. 1997
5. Marks G, Gardner LI, Craw J, Crepez N. Entry and retention in medical care among HIV-diagnosed persons: a meta-analysis. AIDS 2010; 24:2665-78.
6. Amiko KR, Zuniga JM, Wilson IB, Gross R, Young B. Provider guidance for linking patients to antiretroviral therapy adherence interventions: Recommendations from an IAPAC advisory committee on adherence monitoring and support. J Int Assoc Provid AIDS Care 2013; 12:79-83
7. Cortes E. Estudio Nacional de Adherencia. Datos Nacionales y CCAA Cataluña. 2018 Grupo OAT (Citado octubre 2019) disponible: <https://www.oatobservatorio.com/wp-content/uploads/2019/05/Estudio-Nacional-OK.pdf>
8. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, et al. Interventions for enhancing medication adherence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 11. Art. No.: CD000011. DOI: 10.1002/14651858.CD000011.pub4.
9. Sociología y Comunicación Plan de Adherencia al Tratamiento: Uso responsable del medicamento. MADRID: Fundación Farmaindustria; 2015. (Citado octubre 2019) Disponible: https://www.sefac.org/sites/default/files/sefac2010/private/documentos_sefac/documentos/farmaindustria-plan-de-adherencia.pdf
10. J.M. González-Clemente, B. Font, R. Lahoz, G. Llauradó, G. Gambús, Grupo de investigadores del Estudio INERCIA. Inercia clínica en pacientes con diabetes mellitus tipo2 no insulinizados en tratamiento con hipoglucemiantes orales. Estudio INERCIA. Med Clin (Barc), 2014; 142(11):478-484
11. M.C. Carratalá-Munuera, V.F. Gil-Guillen, D. Orozco-Beltrán, J. Navarro-Pérez, F. Caballero-Martínez, F. Álvarez-Guisasola, et al. Barriers associated with poor control in Spanish diabetic patients. A consensus studies. Int J Clin Pract. 2013; 67:888-894

12. Estadística de defunción según causa de muerte. INE 2018. (Citado septiembre) 2019 Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175.
13. National Council on Patient Information and Education. Enhancing Prescription Medicine Adherence: a National Action Plan. 2007. (Citado agosto de 2019). Disponible en: <https://bemedwise.org/docs/enhancingprescriptionmedicineadherence.pdf>
14. Conthe P, Márquez Contreras E, Aliaga Pérez A, Barragán García B, Fernández de Cano Martín MN, González Jurado M, et al. Adherencia terapéutica en la enfermedad crónica: estado de la situación y perspectiva de futuro. Rev Clin Esp 2014; 214:336-44. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2014.03.008>
15. Biofarma Flash track. News letter 3: Impacto económico de la no adherencia en los costos farmacéuticos 2013. (Citado septiembre 2019) <https://www.antares-consulting.com/uploads/Tpublicaciones/2b4bd1b3f6c1cc790f69b63e4967770da8058dfe.pdf>
16. Cutler RL, Fernandez-Llimos F, Frommer M, et al. Economic impact of medication non-adherence by disease groups: a systematic review. BMJOpen 2018;8:e016982. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016982
17. A.J. Núñez Montenegro et al. Adherencia al tratamiento en pacientes polimedcados mayores de 65 años con prescripción por principio activo. Atención Primaria 2014;46(5): 238-245
- 18.R. Tuesca-Molina, P. Guallar-Castillón, J.R. Benegas-Benegas, A. Graciani-Pérez Regadera. Determinantes del cumplimiento terapéutico en personas mayores de 60 años en España. Gaceta Sanitaria, 2006; 20:220-227
19. Klaus Schwab, World Economic Forum. The Global Competitiveness Report 2018 [Citado septiembre 2019]. disponible en: http://www.cdi.org.pe/pdf/IGC/2018/The_Global_Competitiveness_Report_2018.pdf.
20. Esperanza de vida: Instituto Nacional de Estadística.; actualizado 2019 (Citado septiembre 2019). Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=1414>
21. Informes envejecimientos en red. N° 22. marzo 2019 (citado noviembre19) Disponible: <http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/enred-indicadorsbasicos2019.pdf>
22. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia para el abordaje de la cronicidad en el Sistema Nacional de Salud. Informe de evaluación y líneas prioritarias de actuación. 2019[Citado septiembre 2019]. Disponible en: http://www.msbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Evaluacion_E_Cronicidad_Final.pdf
23. Generalitat Valenciana; Conselleria de Salut. Estrategias para la atención de pacientes crónicos de la Comunidad Valenciana. 2014 (Citado septiembre 2019). Disponible en: <http://publicaciones.san.gva.es/publicaciones/documentos/V.2792-2014.pdf>
24. Farmaindustria. Plan de Adherencia al Tratamiento. Uso responsable del medicamento. 2016 (Citado: agosto de 2019). Disponible en: https://www.sefac.org/sites/default/files/sefac2010/private/documentos_sefac/documentos/farmaindustria-plan-de-adherencia.pdf

25. Dilla T, Valladares A, Lizán L, Sancristán J. Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora. *Aten Primaria* 2009; 41:342-8.
26. Prats Más R (coordinadora), García Zaragoza E, Gil Girbau M, Murillo Fernández et al. *GUIA ADH+ Dispensación, adherencia y uso adecuado del tratamiento: Guía práctica para el farmacéutico comunitario*. Barcelona 2017
27. Mann D, Woodard M, Muntner P, Falzon L and Kronish I. Predictors of non-adherence to statins: A systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2010; 44:1410-21. <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1P150>
28. Rudi Sola S, Fernández-Pacheco García-Valdecasas M. Factores y barreras a la adherencia. Coord: Olatz Ibarra B, Moreno Verdugo M. *Lo que debes sobre la adherencia al tratamiento*. Sefh 2017 ISBN: 978-84-697-7198-3
29. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001 Aug; 23(8):1296-310
30. González-Bueno J, Vega MD, Rodríguez A, Toscano MD, Pérez C, Santos B. Intervenciones para la mejora de la adherencia al tratamiento en pacientes pluripatológicos: resumen de revisiones sistemáticas *Atención Primaria*. 2016;48(2):121-130 DOI [10.1016/j.aprim.2015.02.012](https://doi.org/10.1016/j.aprim.2015.02.012)
31. Lumbreras B, López-Pintor E. Impact of changes in pill appearance in the adherence to angiotensin receptor blockers and in the blood pressure levels: a retrospective cohort study *BMJ Open* 2017;7: e012586. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012586
32. Palacios Guerrero LM. Ponencia: Análisis de la adherencia de la visión de la farmacia. OAT.2018. (citado octubre 2019) Disponible: https://www.oatobservatorio.com/wp-content/uploads/2018/11/03.02.Sandoz.Luis_Ponencia-Análisis-Visión-Farmacia-OK.pdf33
33. Kardas P, Lewek P. and Matyjaszczyk M. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. *Front. Pharmacol*. 2013. 4, 91. doi: 10.3389/fphar.2013.00091
34. Rolfe A, Cash Gibson L, Car J, Sheikh A, McKinsty B. Interventions for improving patients' trust in doctors and groups of doctors. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 3. Art. No.: CD004134. DOI: 10.1002/14651858.CD004134.pub3.
35. Jové AM, Fernández A, Hughes CM, Guillén-Solà, Rovira M, Rubio-Valera M. Perceptions of collaboration between general practitioners and community pharmacists: findings from a qualitative study based in Spain. *J Interprof Care*, 2014; 28(4): 352–357.
36. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppar T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73: 691–705
37. Rubio-Valera M. *Pharmacist interventions in depressed patients [tesis doctoral]* Barcelona: tesis doctorales en red; 2012. (citado en septiembre 2019). Disponible: <http://www.tdx.cat/handle/10803/95993>
38. Fischer MA, Stedman MR, Lii J, Vogeli C, Shrank WH, Brookhart MA, et al. Primary medication non-adherence: analysis of 195,930 electronic prescriptions. *J Gen Intern Med*

2010; 25: 284–90.

39. Shin J, McCombs JS, Sanchez RJ, Udall M, Deminski MC, Cheetham TC. Primary nonadherence to medications in an integrated healthcare setting. *Am J Manag Care* 2012; 18: 426–34.

40. Aznar-Lou, Fernández A, Gil-GirbauM, Fajó-Pascual, Moreno-PeralP, Peñarrubia-MariaMT, et al. Initial medication non-adherence: prevalence and predictive factors in a cohort of 1.6 million primary care patients. *Br J Clin Pharmacol*. Epub 2017 Jun; 83(6):1328-1340. <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.13215>

41. Gil-GirbauM, Aznar-Loul, Peñarrubia-Maria M, Fernández A, Fajó-PascualM, Moreno-Peral P et al. El problema de la no-iniciación del tratamiento farmacológico: resultados preliminares de un estudio cualitativo. En Libro de Ponencias: VII Congreso Nacional de Farmacéuticos comunitarios (SEFAC). Zaragoza 2016. Farmacéuticos Comunitarios. 2016 May 26; 8 (Suplento 1)

42. M. Gil-Girbau, et al., *Research in Social and Administrative Pharmacy*, (Citado octubre 2019) disponible: <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2019.08.002>

43. Horne R, Chapman SC, Parham R, Freemantle N, Forbes A, Cooper V. Understanding patients' adherence-related beliefs about medicines prescribed for long-term conditions: a meta-analytic review of the Necessity-Concerns Framework. *Plos One*. 2013;8(12): e80633.

44. Leventhal, H, Diefenbach M, Leventhal EA (1992). Illness cognition: Using common sense to understand treatment adherence and affect cognition interactions. *Cognitive Therapy and Research*, 16, 143–163

45. Horne R, Weinman J. Patient's beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosom Res*. 1999 Dec; 47(6): 555-67

46. Prats R, Botella J, Dols D, Baixauli V, Climent MT ¿Por qué los pacientes no retiran todos los medicamentos y productos sanitarios que les son prescritos por el médico? *Farmacéuticos Comunitarios*. 2019 Jun 28; 11(2):14-21 DOI: 10.5672/FC.2173-9218. (2019/Vol11).002.03

47. Baixauli VJ, Prats R, Aparicio C, Colomer V. Causas de las incidencias por no conformidad en la dispensación de la receta electrónica. *Farmacéuticos Comunitarios*. 6 (Suplemento 148)

48. Oyekan E, Nimalasuriya A, Martin J, Scott R, Dudl RJ, Green K. The B-SMART Appropriate Medication-Use Process: A Guide for Clinicians to Help Patients—Part 1: Barriers, Solutions, and Motivation. *Perm. J*. 2009;13 (1): 62-6

49. Pages-Puigdemon N, Vlaverde-Merino I. Métodos para medir la adherencia terapéutica. *Ars Pharm*. 2018; 59(3): 163-172

50. Prats R, García-Zaragoza E, Gil M, Murillo L, Salar L, Vergoños A. Detección de falta de adherencia mediante una entrevista de evaluación. PCNE. 6thWorking Symposium of the Pharmaceutical Care Network Europe. Fuengirola 2018. *Int J Clin Pharm*.2018;40:488. <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0609-9>

51. Foro de Atención Farmacéutica-Farmacia Comunitaria (Foro AF-FC). Guía práctica para los

Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales en la Farmacia Comunitaria. 2019. Madrid: Consejo General de Colegios de Farmacéuticos; 2019.

52. Conthe P, Márquez Contreras E. Documento de Consenso. Una aproximación multidisciplinar al problema de la adherencia terapéutica en las enfermedades crónicas: estado de la situación y perspectivas de futuro; 2012. (visitado agosto 2019). Disponible en: <https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/adherencia-terapeutica-enfermedades-cronicas.pdf>

53. Servicio de Adherencia Terapéutica. Foro de Atención Farmacéutica-Farmacia Comunitaria (Foro AF-FC). Guía práctica para los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales en la Farmacia Comunitaria. 2019. Madrid: Consejo General de Colegios de Farmacéuticos; 2019.

54. Varios autores. Documento Buenas Prácticas en Farmacia comunitaria. Servicio de elaboración y provisión de Sistemas Personalizados de Dosificación (SPD) 2018. Internet. (citado agosto 2019) Disponible en: <https://www.portalfarma.com/Profesionales/Buenas-practicas-profesionales/Documents/BBPP-14-SPD.pdf>

55. Comisión Directora Plan de Salud. Plan de salud 2013-2020. Informe de evaluación 2017.2018. Gobierno Vasco. Internet. Publicado 29 mayo 2018 (Citado octubre 2019) Disponible en: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones/informes_estudio/es_pub/adjuntos/informe-anual-plan-salud-2017.pdf

56. Redacción: El COF de Cantabria renueva el convenio con Astillero para uso de medicación a domicilio. Internet. Correo Farmacéutico. Publicado 6 febrero, 2019. (citado septiembre 2019). Disponible: <https://www.correofarmaceutico.com/profesion/farmacia-comunitaria/el-cof-de-cantabria-renueva-el-convenio-con-astillero-para-uso-de-medicacion-a-domicilio.html>

57. García del Río R. Otro Ayuntamiento apuesta por la farmacia comunitaria en la realización de SPD. Correo Farmacéutico. (internet) 11/2018 (citado octubre 2019). Disponible: <https://www.correofarmaceutico.com/profesion/farmacia-comunitaria/otro-ayuntamiento-apuesta-por-la-farmacia-comunitaria-en-la-realizacion-de-spd.html>

58. COF de Sevilla y Ayuntamiento de Utrera facilitarán el acceso al SPD. Diariefarma (internet) 12/4/2018 (citado octubre 2019). Disponible: <https://www.diariefarma.com/2018/04/12/cof-sevilla-ayuntamiento-utrer-facilitaran-acceso-al-spd>

59. Programa REvisa (Internet). Capacitación para implantar servicios de cesación tabáquica en la farmacia comunitaria. (citado 16/8/2019). Disponible en <https://www.campussefac.org/revisa/inicio>

60. Buenas Prácticas en Farmacia comunitaria. Servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico. Consejo general de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Internet. (Citado septiembre 2019) Disponible en: <https://www.portalfarma.com/Profesionales/Buenas-practicas-profesionales/Documents/BBPP-03-Servicio-SFT.pdf>

61. Programa CESAR [Internet]. Capacitación para implantar servicios de cesación tabáquica en la farmacia comunitaria. [Acceso 16/8/2019]. Disponible en <http://www.sefac.org/cesar/>

62. Buenas Prácticas en Farmacia comunitaria en España. Difusión de información sobre medicamentos y temas relacionados con la salud. Consejo general de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2016 (Citado septiembre 2019) Disponible en: <https://www.portalfarma.com/>

[Profesionales/Buenas-practicas-profesionales/Documents/BBPP-05-Difusion.pdf](#)

63. V.J. Baixauli Fernández La consulta farmacéutica y la consulta de información de medicamentos como actividades de atención farmacéutica *Pharmaceutical Care España* 2008; 10(1): 22-31

64. II EDITION PREMIOS OAT 2018. GRUPO OAT(citado septiembre 2019).Disponible en: https://www.oatobservatorio.com/eventos/ii-premios/?utm_source=webacp&utm_medium=bannercuadrado&utm_campaign=premios2018

65. Federación Internacional Farmacéutica (FIP). Uso de medicamentos en personas mayores: El papel de la farmacia en la promoción de la adherencia. La Haya, Federación Internacional Farmacéutica, 2018.(Citado septiembre 2019)Disponible: <https://www.portalfarma.com/profesionales/farmaciaiinternacional/fip/Paginas/espaciofip.aspx>

66. PGEU. Guaranteeing continued access to medicines. ANNUAL REPORT 2018 Citado octubre 2019.Disponible en: <https://pgeu-annual-report.eu>

67. Elliott RA, Tanajewski L, Gkountouras G, et al. 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.

68. Manfrin et al. A cluster randomised control trial to evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of the Italian medicines use review (I-MUR) for asthma patients. *BMC Health Services Research*. 2017; 17:300. doi: 10.1186/s12913-017-2245-9

69. Spipiah V, Lim CX, Hotham E. Community pharmacists and their role in pharmacogenomics testing: an Australian perspective drawing on international evidence. *Aust J Prim Health*. 2018 Jan;24(6):441-447. doi: 10.1071/PY18047.

70 FIP.Sección de Farmacia Comunitaria de la FIP. Visión 2020. (Citado octubre 2018). Disponible en: octubre https://www.fip.org/files/fip/CPS/Vision_2020_Spanish.pdf

71. SEFAC. "15 retos para el presente y futuro de la farmacia comunitaria". Edditec. 2016. ISBN: 978-84-939832-9-1 (Citado octubre 2019) Disponible en: https://www.sefac.org/sites/default/files/sefac2010/private/documentos_sefac/documentos/15retos.pdf

72. PGEU GPUE. PHARMACY 2030. A VISION FOR COMMUNITY PHARMACY IN EUROPA. (citado octubre 2019) Disponible en: <https://www.pgeu.eu/pharmacy-2030/>

73. Diariofarma. Informe Farmacia Asistencial. CGCOF (internet)(Citado septiembre 2019) Disponible en: <https://www.pharmaceutical-care.org/archivos/3061/Informe%20Farmacia%20Asistencial%20Diariofarma.pdf>



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

MICROBIOTA INTESTINAL: EL ÓRGANO OLVIDADO

Santiago Vega García

Leído el 2 de diciembre de 2019

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL ACADÉMICO DE NÚMERO

ILMO. SR. D. AGUSTÍN LLOPIS GONZÁLEZ

Ilma. Sra. Presidenta e Ilmos. Sres. Presidentes de los Colegios Oficiales de Farmacéuticos de la Comunitat Valenciana.

Excmos. e Ilmos. Señoras y Señores Académicos.

Excmas e Ilmas. Autoridades.

Compañeros y amigos.

Señoras y Señores.

La recepción de un nuevo académico es siempre un acto de especial relieve y de los más importantes entre los muchos que desarrolla la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana. Es costumbre de

las Academias y Reales Academias que el discurso de ingreso de los nuevos Académicos Correspondientes lo lleve a cabo un Académico de Número, y en este sentido quiero que mis primeras palabras sean de agradecimiento a los Excmos e Ilmos. Señores Académicos de la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana por brindarme la oportunidad de proceder en este sentido con el nuevo académico don Santiago Vega García.

Santiago Vega García, nace en Santoña (Cantabria) en 1962, se licencia en Veterinaria por la Universidad Complutense de Madrid, doctorándose por esta misma universidad con una tesis sobre el virus de la «Diarrea Vírica Bovina», obteniendo la calificación de Sobresaliente «cum laude» (1999), Diplomado en Sanidad por la Escuela Nacional de Sanidad Carlos III de Madrid (1996), Certificado de aptitud pedagógica por la Universidad Complutense de Madrid (2006), Master Universitario en Dirección y Gestión de Centros y Proyectos Socio-sanitarios por la Universidad CEU-Cardenal Herrera de Valencia (2010) y Máster en Sanidad y Producción Porcina por la Universidad de Lleida (2011).

Su trayectoria y vocación docente universitaria se inicia contractualmente en el curso 1997/1998 como profesor titular de la Universidad CEU Cardenal Herrera donde ha impartido docencia en la licenciatura en Veterinaria y Diplomatura en Enfermería, en ambos casos desarrollando la asignatura de Microbiología, además ha sido profesor de Epidemiología, Medicina Preventiva y Policía Sanitaria y de Enfermedades Infecciosas en la Licenciatura de Veterinaria, profesor del Master de Salud Pública y Gestión Sanitaria de la Escuela Valencia de Estudios para la Salud (2003-2004) y del Master en Seguridad Alimentaria de la Universidad CEU Cardenal Herrera (2014-2015), y en el Modulo Jean Monet organizado por la Comisión Europea (2001-2004). Profesor en el programa de doctorado en «Ciencia Animal» de la Universidad Politécnica de Valencia (1999-2002), y programa de doctorado de «Ciencias de la Salud» de la Universidad CEU Cardenal Herrera (2002-2008). Actualmente en el nuevo Grado en Veterinaria participa en la docencia de las asignaturas de Introducción a la Veterinaria, Agentes biológicos de interés veterinario, Gestión de explotaciones, Sanidad y Producción de Porcino y Clínica Equina I y II, tutor del *Practicum*, tutor de Trabajos final de Grado y tutor de Trabajos de final de Master. En enero de 2019 es promocionado a la categoría de catedrático de universidad en el área de Sanidad Animal.

Posee la Evaluación Positiva para la contratación de profesorado en las universidades valencianas, en la figura de profesor CONTRATADO DOCTOR/PROFESOR DE UNIVERSIDAD PRIVADA (2004). *Venia docendi* concedida por la Universidad Politécnica de Valencia (1997), para impartir docencia en el área de conocimiento «Sanidad Animal».

En lo relativo a la innovación docente ha participado en 12 proyectos de innovación docente financiados por distintas instituciones. Miembro de la Red de Expertos de la Universidad CEU Cardenal Herrera en «Educación y Veterinaria».

En cuanto a su **experiencia investigadora**, ha disfrutado de una Beca de Formación y Especialización Técnica y Científica para Licenciados en Veterinaria del Gobierno de Madrid en el Laboratorio Regional Agrario (1992-1996). Ha centrado su actividad investigadora en dos líneas bien definidas como son por un lado la investigación en virología, concretamente en los virus de la Diarrea Vírica Bovina, Enfermedad de Border, ambos pertenecientes al género *Pestivirus*, *Virus West Nile* y *Pneumovirus* aviares. Como segunda línea tiene el estudio de aquellas enfermedades relacionadas con la Salud Pública, Leishmaniosis, Leptospirosis, Salmonelosis, Campilobacteriosis y Ehrlichiosis, y posibles Zoonosis como la Hepatitis E, actualmente pertenece al grupo de investigación que se aglutina entorno a la línea «Mejora de la seguridad alimentaria en el sistema productivo y en sus productos derivados», esta actividad productiva se ha plasmado en: 63 artículos científicos y de divulgación, entre otros en las revistas “PlusOne”, “Archives of Virology”, “Journal Veterinary Medicine”, etc. Ha presentado 143 comunicaciones a congresos nacionales e internacionales. Ha sido miembro del Comité organizador de 50 Congresos, Jornadas, Reuniones de Investigación o similares. Ha dirigido 13 tesis doctorales, 4 de ellas con Mención europea y una de ellas reconocida con el Premio Extraordinario de doctorado, y 18 tesinas y Diplomas de Estudios Avanzados (DEAs). Ha participado en 36 proyectos y contratos de investigación financiados por agencias públicas o empresas privadas, destacando su participación en un proyecto europeo *Life09-Trachemys* (2009) y en un proyecto del Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA), en el marco del Programa de I+D+i del Ministerio de Economía y Competitividad español y la Agencia Estatal de Investigación (2017-2020). Ha escrito 9 libros, monografías o capítulos de

libros científicos, 2 de ellos en inglés y 1 en turco. Tiene depositadas 11 secuencias de Genes en el Gene Bank NCBI. Valoración positiva de 2 Sexenios de Investigación por el comité asesor de la CNEAI (2000-2008) y (2010-2015). 2 Premios de Iniciación a la Investigación Gregorio Mayans i Siscar.

En lo relativo a la **experiencia profesional**, es Perito Veterinario del Ilustre Colegio Oficial de Veterinarios de Valencia (2006-actualidad) y Experto de la Comisión del Medicamento Veterinario de la Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana (2008-Actualidad). Ha trabajado como responsable de Organización y Desarrollo del Departamento de Medios de Cultivo del Instituto Llorente S.A. de Madrid (1986-1988). Ha organizado y desarrollado el Laboratorio de Campañas de Saneamiento Ganadero del Laboratorio Regional Agrario de la Comunidad de Madrid (1997). Ha realizado estancias pre-doctorales en el departamento de Virología del *Central Veterinary Laboratory* de Weybridge (Reino Unido) (1994), en el Laboratorio de Sanidad Animal (1990), Departamento de Microbiología de los Alimentos y Laboratorio de Salud Pública de la Diputación Regional de Cantabria (1994) y en el departamento de Virología del Laboratorio de Sanidad Agraria de la Generalitat de Cataluña (1998), desarrollando diferentes técnicas de diagnóstico en virología veterinaria; en su etapa post-doctoral en el *Istituto Superiore di Sanità, Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare de Roma* (Italia) (2010), *Università de Pisa* (Italia) (2005), *Università de Bologna* (Italia) (2008), *Università Degli di Perugi* (Italia) (2010), *Faculty of Veterinary Science of Budapest* (Hungría) (2010), etc.

Labor de **gestión universitaria**, ha sido durante tres años Secretario Académico (1997/2000) de las titulaciones de Veterinaria primero a la que se sumaría Farmacia después, ambas pertenecientes al Centro Universitario San Pablo-CEU-Veterinaria, Coordinador del Programa de Doctorado en «Ciencia Animal» de la Universidad Politécnica de Valencia y el programa «Ciencias de la Salud» de la Universidad CEU Cardenal Herrera, y Decano (2000-2008) de la Facultad de Ciencias Experimentales y de la Salud, inicialmente constituida por las titulaciones de Veterinaria y Farmacia, a las que posteriormente se añadirían Odontología, Enfermería y Fisioterapia. Ha sido Decano de la Facultad de Veterinaria de la Universidad CEU-Cardenal Herrera desde 2008 hasta diciembre de 2017, y miembro de las Conferencias de Decanos Europeas y Na-

cionales de las distintas titulaciones de Ciencias de la Salud, llegando a ser Secretario de la Conferencia Española de decanos de Facultades de Veterinaria. En todos estos años ha pertenecido como miembro de pleno derecho en diversas Comisiones de la Universidad, procesos de Autoevaluación de los estudios de Veterinaria por la Agencia Nacional de Evaluación de la Calidad y Acreditación (ANECA), *Agència Valenciana d'Avaluació i Prospectiva (AVAP)* y la *European Association of Establishments for Veterinary Education (EAEVE)*, de la que obtuvo la acreditación de la facultad el 28 de noviembre de 2017 cuando todavía era el decano de la facultad, siendo la única facultad privada de Europa en obtener esta acreditación, evaluador de la (ANECA) (1997-1999) (2014-2016), delegado por el Rector en los cinco proyectos de diseño de plan de estudios y título de grado en Fisioterapia, Farmacia, Odontología, Veterinaria y Enfermería (2003-2004). Coordinador del Título propio de Especialista Universitario en Atención Farmacéutica y Farmacia Asistencial, organizado por la Universidad CEU Cardenal Herrera, en colaboración con la *Conselleria de Sanitat* de la *Generalitat Valenciana*, la Escuela Valenciana de Estudios para la Salud, la Sociedad Española de Farmacia Comunitaria, la Sociedad de Farmacia Comunitaria de la Comunidad Valenciana y el Jardín Botánico (2002-2008), y del Título propio de Especialista Universitario en Análisis Clínicos, organizado por el Muy Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Valencia (2003-2008).

Miembro de la *European Network of Physiotherapy in Higher Education (ENPHE)* (2004-2008), *Association for Dental Education in Europa (ADEE)* (2004-2008), *European Association of Faculties of Pharmacy (EAFP)* (2004-2008), *European Association of Establishments for Veterinary Education (EAEVE)* (2001-2017).

Es académico correspondiente de las Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana (2015), de la Academia de Ciencias Veterinarias de la Región de Murcia (2018), y de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de Andalucía Occidental (2018). Finalmente destacar que ha sido durante 3 años Director de los Cursos de Verano de Santoña (Cantabria), organizados en colaboración con la Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED), la Consejería de Cultura del Gobierno de Cantabria, la Caixa y el Instituto de Historia y Cultura Naval (1988-1990).

**DISCURSO DE RECEPCIÓN COMO
ACADÉMICO CORRESPONDIENTE**

**MICROBIOTA INTESTINAL:
EL ÓRGANO OLVIDADO**

Santiago Vega García

Excelentísimo Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana

Excelentísimos e Ilustrísimos Señores académicos

Ilma. Sra Presidenta e Ilmos. Sres. Presidentes de los Colegios Oficiales de farmacéuticos de la Comunitat Valenciana

Miembros de otras Academias

Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades

Familiares, compañeros, amigos.

Señoras y Señores

Quiero que mis primeras palabras sirvan para expresar mi más profunda gratitud a todos los miembros de ésta muy honorable Corporación, por el honor que me dispensan al acogerme en esta Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana; honor, que sin duda, debo al afecto con que me distinguen los señores Académicos que me han considerado digno de pertenecer a ella y a la confianza que depositan

en mi persona, confianza que supone para mí una inmensa satisfacción, inevitablemente unida a una ilusionante y obligada responsabilidad de no defraudarla. Me gustaría que mi contribución a la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana confirme en todos ellos el acierto de este inmerecido respaldo.

En paráfrasis de una introducción que tiene por autor al admirado **Don Francisco de Quevedo y Villegas**, «*meciera yo ser digno de represión pública si...*», en mi caso, no mostrase un devoto agradecimiento a la Ilustre Academia que me acoge en su seno, a los académicos que me han propuesto como miembro, y a los que sostuvieron con su aquiescencia la propuesta.

Quiero por ello expresar también mi más profundo agradecimiento a quienes integran la Junta Directiva de esta Academia, personalizado en su Presidente, el **Excmo. Sr. Dr. D. José Luis Moreno Frigols**, gran personalidad de la farmacia valenciana, cuyo prestigio farmacéutico y científico es emblemático, fruto de profundos conocimientos farmacéuticos, pero también de una gran inquietud intelectual, y del que admiro no sólo su saber académico, sino también su gran visión global de la farmacia y su profunda cultura universal, y a los **Dres. D. Fernando Rius Alarcó, D. Agustín Llopis González, y D. Javier Hernández Haba**, que avalaron mi propuesta.

De manera significativa, quisiera agradecer al **Ilmo. Sr. Dr. D. Agustín Llopis González** su presentación y aval de mi candidatura, y por su discurso de presentación en este Acto Académico de Toma de Posesión como Académico Correspondiente.

Además, deseo expresar mi gratitud a aquellos que se encuentran en esta sala acompañándome en un momento tan importante y, también, a aquellos que aun no estando, me acompañan en la distancia porque me han ayudado e inspirado para estar hoy aquí.

Lo mejor de la vida es la confianza, el saber que siempre tienes a tu lado a personas que te escuchan, que te entienden y que comparten contigo todas tus inquietudes, dándote lo mejor que tienen cada día, y eso sois todos los aquí presentes, motivo por el cual quiero compartir con vosotros este momento de alegría y satisfacción personal.

Como decía al principio, **Gratitud** fue en lo que pensé en primer lugar cuando me hicieron la propuesta de ingreso en la Academia. *Denken ist danken*: «pensar es agradecer», decía Heidegger. Este ha sido, efectivamente, mi primer sentimiento, al pensar y meditar en el significado del acto que íbamos a celebrar hoy: un sentimiento de gratitud, que en estos momentos no les oculto que me conmueve y emociona.

Es realmente difícil tratar de no ponerse nervioso ante un acto tan trascendente como es el ingreso como Académico Correspondiente en esta Academia. Esta responsabilidad se magnifica aún más –si cabe– cuando ha de hacerse ante autoridades, colegas de profesión y amigos, con el añadido de que, en varios de ellos, se unen dos o más de estas características en la misma persona.

Tras más de veinte años dedicados a la docencia en Salud Pública y Medicina Preventiva he considerado oportuno referirme, en mi exposición, a «*Microbiota intestinal: el órgano olvidado*». En la elección del tema concreto de este discurso de ingreso han jugado un papel fundamental una serie de consideraciones que me gustaría mencionar, ya que lo más importante es que sea relevante para ustedes. Había varias posibilidades en cuanto a la elección del tema, todas ellas relacionadas con la Veterinaria y Ciencias Afines, Medicina, Biología, Farmacia, Química, ... pues las líneas divisorias entre las Ciencias no existen o no deberían existir, apostando claramente por una unidad científica, en la línea del concepto, «*One World, One Health*», concepto en el que este que les habla ha empeñado buena parte de su tiempo y esfuerzo en trabajar porque ese objetivo fuera una realidad, y porque además sea conocido por el público en general, los estudiantes y los profesionales de las Ciencias de la Salud. Debería ser este un discurso atrayente y novedoso, algo que estuviese interrelacionado con otras Ciencias, como señalaba antes, y, sobre todo, que aportara información y conocimiento a la sociedad en general. Debo reconocer que ha entrañado enormes dificultades la elección del tema para cumplir con el deber, ser científico, pero también asequible para aquellos no versados. Debe suscitar el interés general y que no entre en profundidades que no puedan ser seguidas, además de ser interesante. Al final, tras resolver las dudas en cuanto a qué tema elegir, como señalaba antes, me decidí a escribir sobre la Microbiota intestinal, una microbiota intestinal que contiene 100 billones de bacterias, lo que supone una cifra diez veces superior

al número de células de nuestro cuerpo. Hay más de 3 millones de genes microbianos en nuestra microbiota intestinal, es decir, 150 veces más genes que en el genoma humano. La microbiota intestinal, en su totalidad, puede llegar a pesar 2 kg. **Una buena microbiota es sinónimo de una buena salud.** Tenemos que cuidarla, porque cuando la maltratamos nuestra salud se resquebraja. Hay muchos ejemplos que relacionan la microbiota con la enfermedad: desde alergias, diabetes, obesidad y enfermedades autoinmunes, hasta alzhéimer, párkinson, autismo, e incluso cáncer. En esta conferencia pretendemos conocer mejor nuestra microbiota y presentarla como un órgano más de nuestro cuerpo, con una influencia beneficiosa sobre nuestra salud, y como no, sobre nuestras carencias de salud.

Pero antes de empezar con mi disertación, quiero, en primer lugar, dar las gracias a toda mi familia, de manera profunda y emotiva. Nada hubiera sido posible ni tendría sentido sin haber contado con el apoyo de mi familia, a los que no están, por lo que fueron y nos han dejado. Su recuerdo me acompañará siempre, sus enseñanzas y ejemplo, hacen norma de conducta, y su penosa ausencia deja ese permanente vacío. Aquí quiero tener un especial recuerdo para **mi padre, Santiago**, al que he comprendido cuando ya se había ido, y que curiosamente me inculco el amor a la farmacia, no siendo farmacéutico, desde pequeño, pero había servido durante su servicio militar en la oficina de farmacia del cuartel de Tetuán, en África, quedando para siempre en él la impronta de querer ser farmacéutico. Y no siendo farmacéutico, mantenía la ilusión de estudiar la carrera de farmacia cuando se jubilará. El destino quiso que luego fuera decano de la facultad de Farmacia de la Universidad CEU Cardenal Herrera, que impulsara el crecimiento de la misma, y que incorporara sus estudios a la Conferencia de decanos de Farmacia de España y a la *European Association of Faculties of Pharmacy* (EAFP). Y a mi **abuela Josefa**, sin su abnegación diaria, sus privaciones personales y sus «rarezas», nunca hubiera podido alcanzar el final de mis estudios de veterinaria. A los que están por su apoyo, cariño y compañía. Especialmente a **mi madre M^a Teresa**, que hoy no ha podido acompañarme en este acto, muy a su pesar, por la distancia y por su edad avanzada, que junto con mi padre nos educaron en la creencia de que con trabajo y esfuerzo se puede lograr cualquier objetivo, ellos supieron crear un entorno familiar, lleno de cariño y dedicación, me enseñaron el valor de la perseverancia, el esfuerzo y la honestidad,

me transmitieron la riqueza de la fe, y el valor de decir siempre la verdad, permaneciendo en todo momento a mi lado y han hecho de mi lo que hoy soy. A mis **hermanos** por haberme dado su apoyo y ánimo en cualquier circunstancia. A mis **hijos Marcos y Mónica**, que suponen una alegría constante y el aliciente diario para seguir trabajando por un futuro mejor, y que son un motor constante en mi vida. Mónica, muchas gracias por ser como eres, espontanea, un poco alocada, sin dobleces, y la mayor alegría de este padre, porque como siempre me dices, hay que ser siempre optimistas porque «**la vida son dos días, y uno llueve**». Marcos, es la mejor persona que he conocido, y por ello en ocasiones fácilmente influenciable, pero eso es lo que te hace especial, eso es lo que hace que te quiera hasta el dolor. A **Invictus**, que al igual que Argos, el perro de Ulises, no desfallece día a día en su espera, y como escribiera Lord Byron en el epitafio a su perro **Boatswain**,

«poseyó la belleza sin la vanidad, la fuerza sin la insolencia, el valor sin la ferocidad, y todas las virtudes del hombre sin sus vicios. Este elogio, constituiría una absurda lisonja si estuviera escrito sobre cenizas humanas».

También quisiera aprovechar este momento para agradecer desde esta Tribuna a todas aquellas personas que han sido importantes en mi formación, realizando un recuerdo general para evitar que la emoción me haga olvidarme de algunas de ellas. Sin embargo, si quiero mencionar a una de ellas que ejerció una positiva influencia en mi etapa formativa: el **Profesor Dr. D. Ricardo de la Fuente**, por haberme brindado la posibilidad de realizar mi Tesis Doctoral bajo su supervisión. Mi paso por su grupo de investigación, ha influido de manera decisiva en mi formación científica.

Mención especial cabe hacer a aquellos compañeros de trabajo que coinciden en el día a día en el desarrollo de la actividad docente, investigadora, y de gestión. Primeramente, quisiera agradecer la profunda amistad que me une a la **Prof. Clara Marín Orenga** cómplice absoluta en todas las aventuras de gestión e investigación en las que nos hemos ido embarcando desde hace muchos años y que compartimos con paciencia, mucho esfuerzo y entusiasmo. Agradecimiento también, por tener la fortuna de contar con un grupo magnífico de colegas y colaboradores en el laboratorio, aquellos que conformamos en su con-

junto el Grupo de «Mejora de la Seguridad Alimentaria en el sistema productivo y en sus productos derivados». A todos ellos gracias por su vocación y entrega; por ayudarme (sobre todo en tareas de gestión) y por su compromiso honesto de sacar el trabajo adelante, con ilusión y vocación. También agradecer la amistad con la que me honran los profesores.

Mi trabajo en la Facultad de Veterinaria me ha permitido llegar a conocer de manera más intensa a muchos compañeros. Todos ellos han sido importantes para mí y enriquecen mi «día a día» por diversos motivos.

No quiero dejar de dar las gracias a todas esas personas que se obstinan en poner dificultades en mi vida, son y han sido el contrapunto que despierta en mí el afán de superación.

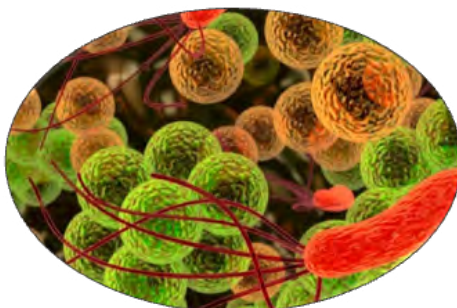
Y he dejado para el final, a sabiendas de lo que hacía, al alimento, la motivación, el leitmotiv de cualquier profesor universitario, sus estudiantes, algunos presentes hoy en este acto y a los que quiero dar las gracias por estar hoy aquí. A ellos les he entregado lo más valioso que tenía, mi tiempo y mis conocimientos:

«Ningún ladrón, por hábil que sea, puede robar uno de los conocimientos, y es por ello que el conocimiento es el mejor y más seguro tesoro a adquirir». (Frank Baum)

Todos sois piezas del puzle que es mi vida, me gusta pensar que están todas bien encajadas, y que con las oscilaciones propias del día a día, hemos construido una existencia apacible y positiva.

Sé que he sido parco en manifestar mi gratitud. Como **Hamlet**, en la tragedia, afirmo sin un ápice de falsa humildad:

«Mendigo como soy, también soy pobre en agradecimientos».



MICROBIOTA INTESTINAL: EL ÓRGANO OLVIDADO

Microbiota intestinal, información relevante:

- La microbiota intestinal desempeña un papel muy importante en nuestras vidas y en el funcionamiento de nuestro organismo.
- La **composición** de la microbiota intestinal es **única para cada individuo** y puede caracterizarnos a cada uno de nosotros, como lo hace **nuestra huella dactilar**.
- Se calcula que el **volumen de bacterias en el colon** es de unas 1 011 por gramo. Considerando que el volumen del colon es de unos 0,4 l o kg (400 g), se concluye que hay en torno a **3,8 x 1 013 (38 billones)**.
- **Hay** más de 3 millones de genes microbianos en nuestra microbiota intestinal, es decir, **150 veces más genes que en el genoma humano**.
- La microbiota intestinal, en su totalidad, **puede llegar a pesar 2 kg**.
- **Más de 1.000 especies de bacterias conocidas pueden hallarse en la microbiota intestinal** del ser humano. Sin embargo, solo entre 150 y 170 predominan.

INDICE

INTRODUCCIÓN

DE LA MICROBIOTA INTESTINAL AL MICROBIOMA

MICROBIOMA

¿Cómo podemos describir a un ser humano?

Factores que influyen en la composición del microbioma

Un complejo ecosistema con un delicado equilibrio

Interconexión entre los diferentes microbiomas

IMPLICACIÓN EN SALUD Y ENFERMEDAD

Aspectos funcionales de la microbiota intestinal humana normal

Proyecto de microbioma humano, el mayor mapa microbiano jamás realizado hasta la fecha

Microbiota intestinal que controla la ansiedad

Enfermedades relacionadas con alteraciones del microbioma

¿Qué sucede cuando enfermamos?

Terapia bacteriana. Traslación de materia fecal

¿Cuál es el vínculo entre microbiota intestinal y alergia?

Estrategias para intervenir en la estructura del microbioma y su funcionalidad y por lo tanto en el mantenimiento de la salud y prevención y mejora de la enfermedad

Estos son los 3 alimentos que peor le sientan al segundo cerebro

RETOS TECNOLÓGICOS

Retos para la traslación a la aplicación clínica

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES PARA AVANZAR EN EL ESTUDIO DEL MICROBIOMA Y EN SU APLICACIÓN A LA MEDICINA PERSONALIZADA DE PRECISIÓN

BIBLIOGRAFÍA

Artículos de investigación

Artículos de divulgación para mayor consulta

¿Quieres saber más sobre el tema?

Vídeo o Animaciones

Juego Interactivo

Webs

En prensa o revistas

INTRODUCCIÓN

DE LA MICROBIOTA INTESTINAL AL MICROBIOMA

Mucho tiempo ha pasado, y mucho se ha avanzado, desde que, en **1683**, **Anton van Leeuwenhoek** escribiera sobre unos «animáculos» que había observado en el tracto gastrointestinal al microscopio, fabricado por el mismo, sin saber que era la primera vez que alguien describía el aspecto de una bacteria. Casi dos siglos más tarde, en **1861**, **Louis Pasteur**, el brillante bacteriólogo francés, descubriría las bacterias intestinales anaerobias. Al propio Pasteur se le atribuye el pensamiento

«el papel de lo infinitamente pequeño en la naturaleza es infinitamente grande.»

Ilya Metchnikov, un científico ucraniano galardonado con el Premio Nobel en 1908 y profesor del Instituto Pasteur de París, ya había propuesto que las llamadas bacterias ácido lácticas brindaban beneficios a la salud y, de alguna forma, eran capaces de promover la longevidad. Sugería que la llamada «**autointoxicación intestinal**» y el envejecimiento resultante podrían suprimirse modificando la microbiota intestinal y reemplazando los microbios proteolíticos, tales como *Clostridium*, que producen sustancias tóxicas como fenoles, indoles y amoníaco a partir de la digestión de las proteínas, por microbios útiles como los *Lactobacillus*.

El término **microbioma** lo acuñó, en 2001, **Joshua Lederberg**, biólogo molecular estadounidense que fue uno de los tres investigado-

res que obtuvieron en 1958 el Premio Nobel de Medicina. Se lo otorgaron por sus estudios genéticos en bacterias. Lederberg afirma que:

«los microorganismos simbióticos y nosotros formamos una gran unidad metabólica, reconociendo que aquellas bacterias que se localizan en nuestro organismo, en realidad, nos están protegiendo.»

Durante los últimos años, dos grandes proyectos llevan a cabo la tarea de descifrar la estructura y funcionalidad de la microbiota humana, así como su relación con estados de enfermedad: el Proyecto MetaHIT (*Metagenomics of the Human Intestinal Tract*; www.metahit.eu), financiado por la Unión Europea, y el *Human Microbiome Project* (<http://hmpdacc.org>), subvencionado por el *National Institute of Health* de Estados Unidos.

La gran mayoría de las bacterias, más del 90%, residen en el colon, habiéndose estimado previamente en torno a unas 10^{14} , es decir, unos 100 billones. Estudios mucho más recientes y con unas técnicas mucho más precisas, han concluido que el volumen de bacterias en el colon es de unas 10^{11} por gramo. Considerando que el volumen del colon es de unos 0,4 l o kg (400 g), se concluye que hay en torno a $3,8 \times 10^{13}$ (38 billones) de bacterias en el colon en un «hombre de referencia», entendiendo por este a un hombre de entre 20 y 30 años, con un peso en torno a los 70 kg y una altura de unos 170 cm, tal como se recoge en la literatura. Revisando la literatura, no parece que las concentraciones bacterianas del colon se modifiquen de forma significativa a lo largo del tiempo, de niño a anciano.

En cuanto al número de células humanas, se ha estimado, de forma global, que en un hombre adulto estándar existen unas $3,0 \times 10^{13}$, unos treinta billones, el 84% de las cuales (25×10^{12}) son eritrocitos. Podría pensarse que el hombre es un transportador de bacterias.

Con estos números actualizados, la ratio entre bacterias y células humanas es de aproximadamente 1.3 (en un varón de 70 kg), casi 1:1, que debe reemplazar los valores 10:1 o 100:1 que se indicaban en la literatura hasta que se ha dispuesto de mediciones más precisas.

Por otro lado, se ha estimado que la masa/peso total de las bacterias del colon es, aproximadamente, la mitad del peso de este, es

decir, unos 200 g (50 a 100 g en peso seco), considerando que el colon tiene un peso próximo a los 400 g. Dicho peso viene a representar un 0,3% del peso corporal total, muy inferior al 1-3% (1 a 2 kg del peso corporal total era la masa bacteriana) que se pensaba hasta hace un tiempo.

El **microbioma** está definido, principalmente, por **dos filotipos** (grupo taxonómico definido por el grado de similitud entre secuencias de ADN del gen 16S, y no por características fenotípicas) de bacterias, *Firmicutes* y *Bacteroidetes* (estos últimos suponen el 90% de la microbiota intestinal) y, en menor medida, *Actinobacterias*. Los primeros incluyen un gran número de géneros, siendo los más importantes los *Lactobacillus* y *Clostridium*. Las *Bacteroidetes* incluyen bacterias pertenecientes al género *Bacteroides* y al *Prevotella*. El género principal perteneciente al filo *Actinobacteria* en el intestino humano es *Bifidobacterium*.

Un importante avance en el conocimiento de la microbiota intestinal se produjo en **2011**, al definirse los **enterotipos** en los sujetos adultos, entendiéndose por tales las diferentes agrupaciones de la microbiota intestinal de acuerdo a estados de equilibrio. Cada uno de los enterotipos se diferencia por la variación en cada uno de los tres géneros bacterianos predominantes: *Bacteroides* (**enterotipo tipo 1**), *Prevotella* (**enterotipo tipo 2**) y *Ruminococcus* (**enterotipo tipo 3**), probablemente relacionados con patrones dietéticos de larga evolución. El enterotipo tipo 1 se ha asociado con una dieta rica en proteínas y grasa y el tipo 2 está más asociado al consumo de hidratos de carbono

Esta categorización parece independiente del sexo, edad, nacionalidad o índice de masa corporal. En los sujetos europeos, el enterotipo tipo 1 es el más prevalente, con un 56%, seguido del tipo 2, con un 31%.

MICROBIOMA

Si bien en ocasiones se usan indistintamente los términos microbiota y microbioma, el término **microbiota** hace referencia al conjunto de microorganismos (bacterias, hongos, arqueas, virus y parásitos) que residen en nuestro cuerpo, mientras que el término **microbioma** es más amplio y hace referencia a todo el hábitat, incluyendo estas comunidades microbianas, sus genes y metabolitos, así como las condiciones ambientales que los rodean en cada una de las localizaciones (*Figura 1*).

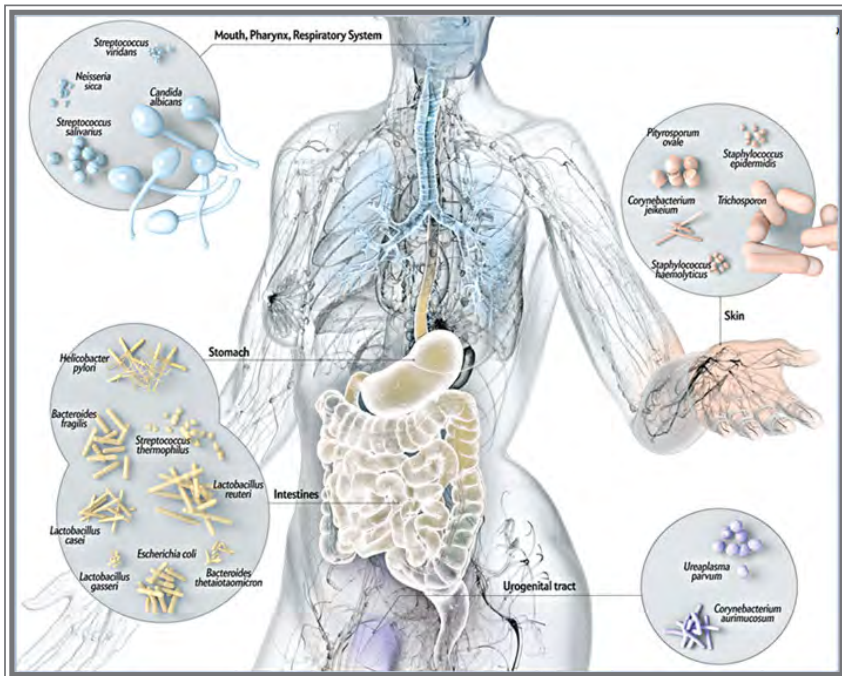


Figura 1. Localizaciones de la microbiota humana. (<https://www.scientificamerican.com/article/microbiome-graphic-explore-human-microbiome/>)

Estos ecosistemas microbianos complejos y adaptados a las particularidades de cada localización o nicho se encuentran en el tracto gastrointestinal, el genitourinario, la cavidad oral, la nasofaringe, el tracto respiratorio y la piel, entre otros. Entre todas estas localizaciones destaca el **microbioma intestinal** (anteriormente llamado microflora intestinal) por ser el más complejo, diverso y numeroso, siendo hasta el momento el más estudiado. Así pues, podemos hablar de microbioma de forma global o referido a cada una de sus localizaciones concretas.

El microbioma es considerado como un «**órgano**» imprescindible para la vida y con clara influencia en la salud y la enfermedad. Estas comunidades microbianas tienen un comportamiento **simbiótico y mutualista** con las células humanas manteniendo un importante diálogo con nuestro sistema inmune.

Una persona que goza de buena salud tiene en general una relación de **mutualismo** con su microbioma; es decir, tanto la persona como el microbioma se benefician de vivir juntos. Si vemos partes más específicas del microbioma, como por ejemplo el del intestino, las bacterias disfrutan en él principalmente de una relación de **comensalismo**, donde ellas se benefician de los alimentos que ingerimos sin causarnos daño alguno. Cuando nos enfermamos a causa de un organismo externo, durante el periodo que dure la enfermedad estos invasores también forman parte de nuestro microbioma, y mantienen con él una relación de **parasitismo**.

De lo anterior se concluye que el microbioma es dinámico, va cambiando y creciendo junto con nosotros, y una enfermedad grave puede modificarlo por completo y para siempre, sin que esto conlleve a desenlaces fatales.

Varias funciones esenciales conferidas por el microbioma, como la transformación de componentes de alimentos no digeribles en metabolitos absorbibles, la síntesis de vitaminas esenciales, la eliminación de compuestos tóxicos, el fortalecimiento de la barrera intestinal o la regulación del sistema inmune, demuestran su importancia. Además, presenta particularidades y características propias inherentes en cada individuo, pudiendo variar en función del sustrato genético, la dieta, la exposición temprana, la geografía y la interacción con el medio ambiente.

A pesar de que desde hace siglos se conocía que los animales -incluido el ser humano- eran portadores de muchos microorganismos, apenas se les prestó atención. Dado que la gran parte de los microorganismos que forman parte del microbioma no son cultivables en los medios tradicionales, los avances tecnológicos, incluyendo las técnicas de **secuenciación masiva** o las herramientas de **análisis masivo de datos** (técnicas meta-ómicas) han supuesto una revolución en el conocimiento de la microbiota. En los últimos años y gracias a estas nuevas técnicas que nos permiten estudiar las comunidades microbianas sin necesidad de cultivarlas, se ha constatado que en realidad dependemos de ellos para nuestro correcto desarrollo y mantenimiento de la salud.

Estudios recientes sugieren que, más que la composición microbiana, la importancia del microbioma radica en su funcionalidad dado que diferentes especies microbianas pueden llevar a cabo funciones metabólicas equivalentes y una misma especie, diferentes funciones.

En los últimos años numerosas evidencias científicas relacionan al microbioma y su potencial metabólico con diversos estados patológicos, originando nuevas estrategias terapéuticas para controlar y regular este ecosistema. Por tanto, el estudio del microbioma, es actualmente un campo de rápido avance científico partiendo de la premisa de que una microbiota «sana» es necesaria para alcanzar un estado de salud adecuado.

En el marco de la **Medicina Personalizada de Precisión (MPP)**, las diferencias interindividuales en la composición del microbioma podrían servir como base para la instauración de estrategias de estratificación, la búsqueda de biomarcadores de riesgo, diagnóstico y pronóstico, el diseño de planes terapéuticos personalizados, así como el desarrollo de nuevos tratamientos basados en estrategias de modulación o modificación del microbioma.

Como ejemplo de ello, de acuerdo a los últimos hallazgos se ha demostrado que las alteraciones del microbioma por influencias ambientales, exposición a antibióticos, infección o estrés, podrían inducir efectos a largo plazo en la fisiología y el comportamiento del individuo derivando en una variedad de trastornos, que incluyen desde enfermedades locales como la **Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)** o el

cáncer colorrectal (CCR) hasta enfermedades sistémicas como enfermedades metabólicas, alérgicas y asma o enfermedades del sistema nervioso central, incluyendo enfermedades neurodegenerativas como son la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la esclerosis múltiple.

Este revolucionario hallazgo coincide con el impulso que el gobierno de Estados Unidos (EE. UU) ha dado a la investigación en este campo, con un plan estratégico de cinco años (2018-2023), que financiará estudios no solo sobre las **implicaciones de la microbiota para la salud, sino también para la bioseguridad, el medio ambiente o el desarrollo de nuevas técnicas forenses** para resolver crímenes. Este nuevo plan se suma al que en 2007 inició una carrera científica para conocer mejor a nuestros compañeros microbianos, catalogando la totalidad de genes de ese conjunto de organismos.

Si bien queda camino por recorrer, las evidencias actuales en cuanto a la implicación del microbioma en la salud humana y su potencial en el diseño de nuevos productos o estrategias diagnósticas y terapéuticas, anticipan que la incorporación de medidas preventivas, diagnósticas y terapéuticas basadas en el microbioma, junto con otras ciencias ómicas, contribuirá a la configuración de la atención médica personalizada y de precisión del futuro.

¿Cómo podemos describir a un ser humano?

Una manera sencilla sería haciendo un inventario de lo que compone a una persona: tenemos 206 huesos, más o menos 36 dientes, ocho metros y medio de intestino, dos pulmones, un corazón, un cerebro y con todo más de la mitad de nuestro organismo no es humano. **Sólo el 43% de las células que forman el cuerpo humano son de nuestra especie.** El resto son organismos microscópicos, que viven en lugares como nuestra piel o en importantes colonias que conforman la **microbiota intestinal.**

Durante mucho tiempo se llegó a pensar que el 90% de nuestras células eran bacterias. Los últimos cálculos, en cambio, sitúan este porcentaje en un 47%. Puede parecer poco, pero el hecho de poseer la misma cantidad de bacterias que de células humanas es como afirmar que somos «mitad humano, mitad bacteria». El ser humano, por lo tanto, no es una unidad independiente, sino una comunidad dinámica e interactiva de células humanas y microbianas. Una especie de «superorganismo».

De acuerdo con un estudio realizado por más de 80 universidades y 200 investigadores, los seres humanos estamos hechos de más microbios que de células humanas. A pesar de que estos datos nos muestran la importancia de los microbios en nuestra salud, los conocimientos en este campo han sido escasos hasta 2007, cuando el organismo de Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos inició un estudio de 5 años de duración denominado **Proyecto de Microbioma Humano** (*Human Microbiome Project*, **HMP** en sus siglas en inglés).

También en las últimas décadas hemos confirmado que la diversidad de microbios de nuestro organismo es enorme, y que la composición difiere en cada persona, con muchos factores que influyen en su evolución. Se estima que en un cuerpo sano habitan más de 10 000 especies bacterianas diferentes, de las cuales menos del 1% corresponderían a potenciales patógenos. En general, nuestras comunidades microbianas se componen de algunos tipos bacterianos (muy pocos) muy abundantes y frecuentes, junto con muchas bacterias distintas pero representadas en pequeño número.

Formada sobre todo por bacterias —pero también por arqueas, hongos o virus— la microbiota puede variar mucho de un individuo a otro, aunque es más parecida entre individuos de la misma familia y también de la misma región o población. Así, todo apuntaba a que venía determinada fundamentalmente por los genes, que definen las condiciones particulares de cada entorno colonizado por los microorganismos. Y serían esas condiciones internas, como la acidez de los jugos gástricos o el pH de la piel, las responsables de que determinados microbios se adapten mejor y proliferen con mayor éxito. Pero ahora sabemos que **el 98% de la composición del microbioma de cada persona viene determinado por factores externos**, principalmente la dieta y el estilo o hábitos de vida.

Es la microbiota, una enorme población muy personal, con una composición tan particular que creíamos, como hemos señalado anteriormente, que estaba escrita en los genes de cada individuo. Sin embargo, un estudio acaba de desmontar esa creencia y **podría traer una revolución médica**, pues ese universo microbiano que llevamos dentro afecta a casi cualquier aspecto de nuestra la salud: de las alergias a enfermedades mentales; del peso corporal al cáncer.

Investigadores del **Instituto Weizmann de Ciencias**, en Israel, han concluido que la genética del huésped humano juega un papel muy minoritario, casi residual, en la composición de cada microbiota. Esto supone —en palabras del profesor Eran Segal, uno de los autores de este macroestudio— que:

«nuestra microbiota podría ser una poderosa vía para mejorar la salud. No podemos cambiar nuestros genes, pero ahora sabemos que podemos actuar, e incluso remodelar, la composición de diferentes colonias de bacterias que se hospedan en nuestro organismo.» (Figura 2)

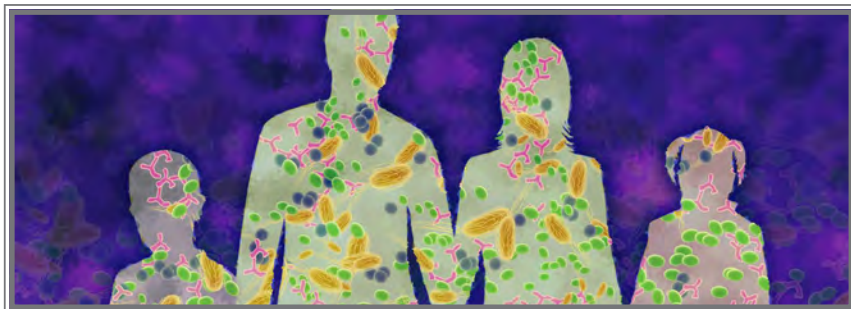


Figura 2. Según un reciente estudio, la microbiota afecta a casi cualquier aspecto de nuestra salud. (<https://www.bbvaopenmind.com/ciencia/biociencias/microbioma-la-proxima-frontera-la-medicina/>)

Factores que influyen en la composición del microbioma

El microbioma evoluciona a lo largo de la vida de cada persona y a pesar de las variaciones interpersonales y las fluctuaciones a lo largo de la vida, varios estudios han encontrado patrones similares de modificación del microbioma. Estas modificaciones en la composición del microbioma se relacionan tanto con **factores intrínsecos**, es decir propios del individuo, como la genética y el sistema inmunológico, como con **factores extrínsecos** como la dieta, la exposición a antimicrobianos y otros fármacos, factores ambientales o el intercambio/interacción con otros microbiomas (Figura 3).

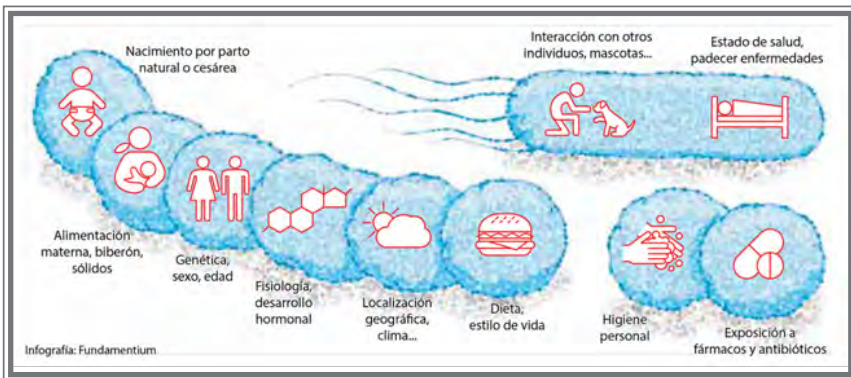


Figura 3. Factores que influyen en la composición de la microbiota.

En cuanto a las variaciones del microbioma en las distintas etapas etarias, los recién nacidos presentan una microbiota inestable y con poca diversidad influenciada por la propia microbiota intrauterina de la madre. Durante la gestación nos mantenemos libres de cualquier contacto con cualquier otro organismo que no sea nuestra madre; debemos esperar hasta el momento del parto para tener el primer contacto con las bacterias que nos colonizarán. Aun antes de ver la luz, durante el paso por el canal de parto, entramos en contacto con algunos de los microorganismos con los que conviviremos a lo largo de nuestra vida.

La presencia de microbiota en la placenta, que después puede detectarse en el meconio del recién nacido, ha supuesto un hallazgo importante, aunque muy debatido, ampliando los conocimientos rela-

cionados con el desarrollo del sistema inmunológico durante la vida intrauterina. Este hallazgo establece la posibilidad de que el sistema inmune de este nuevo individuo se esté modulando en cierta medida por la microbiota de la madre antes del nacimiento, sentando así las bases para la instauración de una microbiota sana tras el parto y durante la infancia.

El **tipo de nacimiento** es otro de los factores que condicionan la microbiota del recién nacido ya que durante el parto natural se produce una transferencia de microbiota vaginal de la madre al niño que no ocurre en los nacimientos por cesárea. En quienes nacen por cesárea el microbioma se inocula a través de la piel de nuestra madre; esto, sin embargo, parece dar lugar en algunos casos a un sistema inmune más débil, pues las bacterias que nos colonizan son diferentes a las del canal de parto y hacen más complicada la interacción con el sistema inmune, que recibe información de todos los microorganismos con los que entra en contacto para hacerse más robusto. Cuando el parto es vaginal,

el recién nacido estará colonizado principalmente por los microorganismos del canal vaginal que son principalmente **lactobacilos**, un tipo de bacterias ácido lácticas que son necesarias para el desarrollo de unas respuestas inmunológicas correctas frente a posibles infecciones. Mientras que, si el parto es por cesárea, el neonato estará colonizado por microorganismos de la piel de la madre, del entorno hospitalario y de la microbiota autóctona de los profesionales sanitarios que asistan el parto (*Klebsiella*, *Enterobacter* y *Clostridium*). (Figura 4).

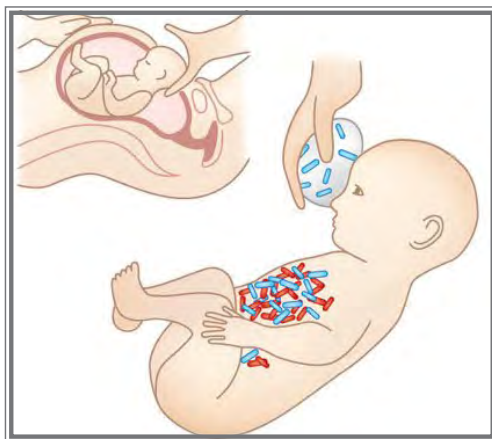


Figura 4. Restauración de la microbiota en niños nacidos por cesárea. La Dra. María Domínguez Bello de la Escuela de Medicina de la Universidad de Nueva York y sus colaboradores han publicado los primeros resultados de su estudio de intervención en el que se demuestra que inocular microbiota vaginal de la madre en la boca, la cara y el cuerpo de los recién nacidos por cesárea puede restaurar parcialmente su microbiota. (<https://andreuprados.com/restauracion-la-microbiota-nins-nacids-cesarea/>)

En la línea de lo señalado, el desarrollo del sistema inmune comienza antes del nacimiento y se desarrolla fundamentalmente durante los dos primeros años de vida. El desarrollo de una inmunidad de mucosa efectiva durante el periodo postnatal es fundamental para la protección frente a infecciones y el control de la exposición a alérgenos. A su vez, la interacción del **Sistema Inmune Asociado al Intestino** (GALT, del inglés *gut-associated lymphoid tissue*) con la microbiota intestinal es necesaria para una buena maduración del sistema inmune local y sistémico. Fisiológicamente este contacto postnatal con la microbiota vaginal materna es lo esperado y deseable y no es de extrañar que si el bebé nace por cesárea y no se expone a estas bacterias beneficiosas tendrá un mayor riesgo de desarrollar desórdenes inmunológicos (alergias y enfermedades autoinmunes) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18266879>) y metabólicos (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25126780>). Lamentablemente, cada vez hay más partos por cesárea en todo el mundo y en algunos países llegan a superar el 50% del total de nacimientos. En España (https://www.eldiario.es/sociedad/Sanidad-Espana-cesareas_0_237627037.html), los partos por cesárea ascienden hasta el 30%, muy por encima del 15% que recomienda la Organización Mundial de la Salud.

Por último, el **tipo de alimentación** juega también un papel importante en la configuración de esta primera microbiota ya que la lactancia materna es otra vía por la cual la madre transfiere microbiota al recién nacido. Se ha demostrado la existencia de una vía enteromamaria que permite la transmisión de microbiota desde las mucosas del intestino y la boca hasta las glándulas mamarias, transfiriéndose a través de la leche materna al recién nacido.

Durante los **primeros 85 días**, nuestro intestino es habitado casi por completo por bacterias del grupo *Firmicutes*, la mayoría de ellas son *lactobacilos* que se alimentan de la leche materna.

A partir de las primeras fiebres del bebé (aproximadamente del **día 92 al 118**), la comunidad de nuestro intestino cambia y el grupo de las *Actinobacterias* se vuelve dominante; éstas son capaces de sintetizar antibióticos y de soportar mejor el inicio del cambio de dieta. Conforme se van incorporando más elementos a la dieta, principalmente plantas con alto contenido de fibra, leguminosas y granos, el grupo de los *Bacteroidetes* - acostumbrados a este tipo de dieta y presentes desde hace tiempo en el intestino (quizá ingeridos junto con alguna de

nuestras primeras comidas) - se convierte en mayoría y la mantendrá durante el resto de nuestra vida.

Todos estos factores condicionan la composición y la diversidad de la microbiota de manera que el establecimiento y desarrollo de la microbiota intestinal en el período neonatal temprano constituye uno de los pasos más críticos y determinantes para la salud posterior del individuo. A partir de los 2–3 años se produce una maduración de la microbiota intestinal que permanece estable a lo largo de la edad adulta si bien ciertos factores pueden modificarla (*Figura 5*).

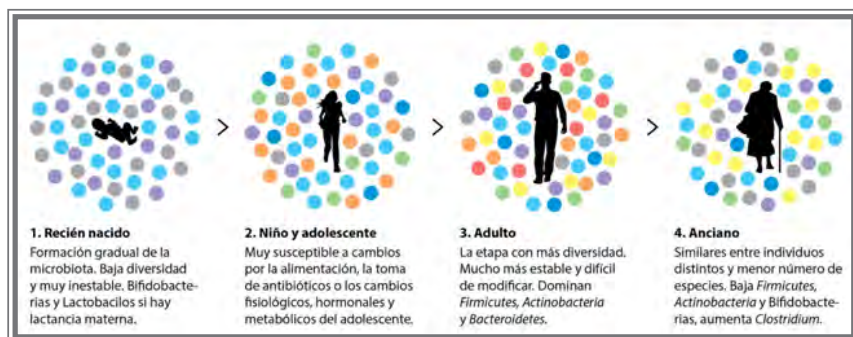


Figura 5. Evolución de la Microbiota intestinal a lo largo de la vida.

El **proceso de envejecimiento** va acompañado de cambios en la microbiota que inducen alteraciones fisiológicas capaces de modificar la homeostasis del sistema inmune y el estado inflamatorio contribuyendo a un aumento del riesgo de enfermedad y fragilidad. La disminución general del estado de salud acompañada de desnutrición y una creciente necesidad de medicamentos como antiinflamatorios y antimicrobianos condicionan los cambios en el microbioma que no tienen por qué estar necesariamente causados de manera exclusiva por el propio envejecimiento.

Lo anterior es sólo un ejemplo de lo compleja que puede ser la colonización bacteriana de un ser humano y cómo su cantidad y diversidad van cambiando junto con nosotros. Aunque ciertas partes de nuestro cuerpo nunca sean colonizadas, como el corazón y el cerebro, algunas bacterias son capaces de enviar señales que llegan a nuestro cerebro, influyendo en la sensación de hambre e incluso en el estado de ánimo, a partir de moléculas parecidas a las hormonas.

No obstante, las especies que albergamos (y el número de ellas) no solo cambian con la edad, sino que se ven influenciadas según seamos hombre o mujer, por nuestra genética, el tipo de dieta, el clima y la localización geográfica; así como por la exposición a fármacos, los tratamientos con antibióticos, la ocupación o la interacción con otros individuos.

Por todo ello, el estudio del microbioma representa un importante avance para la comprensión de su implicación e influencia en el desarrollo inmunológico de cada individuo a lo largo de la vida. También se ha comprobado su relación con el estado neurológico.

Un complejo ecosistema con un delicado equilibrio

A nivel individual, como veíamos antes, es justo al nacer, al exponernos al mundo exterior, cuando cada persona comienza a adquirir su microbiota, que se modela en gran medida durante los tres primeros años de vida (*Figura 6*). A partir de entonces tiende a estabilizarse. Pero seguirá cambiando a lo largo de toda la vida en función de factores externos como enfermedades, medicamentos, condiciones ambientales, el clima, situaciones de estrés, hábitos de higiene o cambios en la dieta. En este sentido, otro estudio recién publicado ha demostrado que adoptar una dieta rica en fibra induce la proliferación de determinadas cepas bacterianas que al interactuar con el organismo favorecen la producción de insulina y por tanto reducen los niveles de azúcar en sangre, con lo que disminuye el riesgo de padecer diabetes.

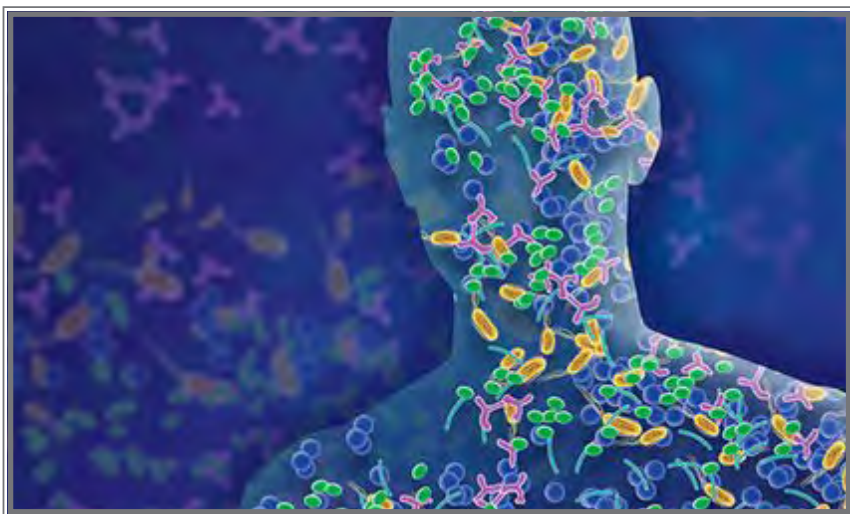


Figura 6. Al nacer, cada persona comienza a adquirir su microbiota, que se modela en gran medida durante los tres primeros años de vida. (Darryl Leja, NHGRI)

Pero que se pueda cambiar la microbiota no significa que sea sencillo. La microbiota de cada individuo constituye un ecosistema complejo con un delicado equilibrio. Cualquier cambio sutil puede sacudirlo y provocar a su vez toda una serie de cambios no deseados o inesperados. De ahí la importancia de estudiar el microbioma y de hacerlo como un todo. Tal y como lo explica **Tim Spector**, profesor de epidemiología genética:

«Es como un bosque. Podrías tener un helecho que te hace muy feliz, pero si no cuentas con una mayor diversidad en tu bosque, va a ser perjudicial para el sustrato».

Por eso resulta,

«Importante entender cómo el microbioma interactúa con su anfitrión humano antes de comenzar a manipularlo para tratar dolencias y enfermedades».

puntualiza **Lindsay Kalan**, bioquímica de la Universidad de Wisconsin-Madison.

De todas formas, los investigadores embarcados en su estudio se muestran esperanzados en que en un futuro se pueda actuar sobre la composición del microbioma y en consecuencia sobre la salud mediante alimentos **pre y probióticos**, así como modificando hábitos de vida y condiciones del entorno.



El microbioma de las primeras heces del bebé puede predecir el futuro sobrepeso a los 3 años. CHILDREN'S NATIONAL HEALTH SYSTEM. El microbioma en bebés recién nacidos es capaz de predecir el riesgo del niño posteriormente de tener sobrepeso, según revela una nueva investigación presentada en el Congreso Europeo de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas – ECCMI -. <https://www.infosalus.com/salud-investigacion/noticia-microbioma-primeras-heces-bebe-puede-predecir-futuro-sobrepeso-anos-20190415074834.html>

El equilibrio de la microbiota intestinal puede verse afectado con el paso de los años y, como consecuencia de ello, las personas mayores tienen una microbiota substancialmente diferente a la de los jóvenes adultos (*Figura 7*).

Mientras la composición general de la microbiota intestinal es similar en la mayoría de las personas sanas, también hay una parte que es totalmente personal y determinada por nuestro entorno y dieta. Al mismo tiempo, la microbiota intestinal puede adaptar su composición a los componentes de la dieta, ya sea de manera temporal o permanente. Por ejemplo, los japoneses pueden digerir las algas marinas que forman parte de su dieta diaria, gracias a enzimas específicas que su microbiota ha adquirido de las bacterias marinas.

Aunque la microbiota intestinal puede adaptarse a los cambios, en algunas situaciones puede aparecer una pérdida de balance en su

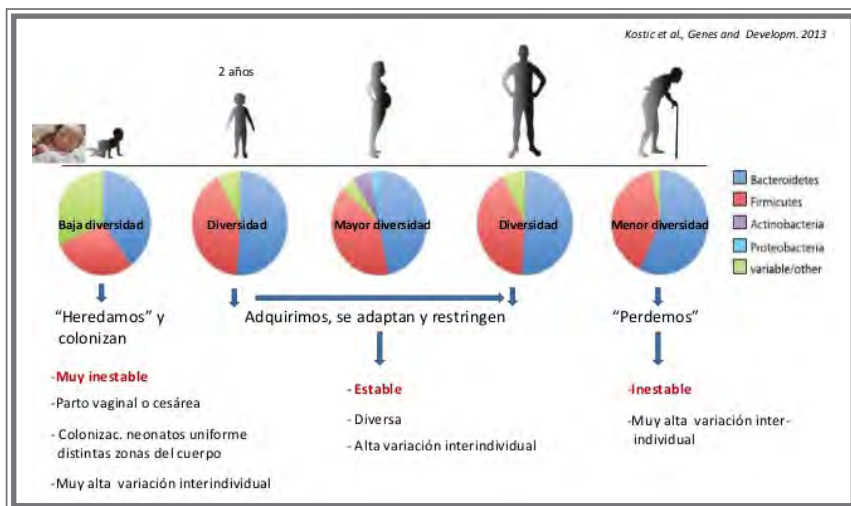


Figura 7. Evolución de la Microbiota intestinal a lo largo de la vida. Grupos bacterianos más prevalentes por grupos de edad. (Kostic et al., *Genes and Developm.* 2013.)

composición. Nos encontramos entonces frente a una **disbiosis**. La disbiosis puede estar relacionada con problemas de salud, tales como desórdenes funcionales del intestino, EII, alergias, obesidad o diabetes.

Múltiples estudios han demostrado los efectos beneficiosos en nuestra microbiota intestinal de los prebióticos y probióticos. Los **prebióticos** ayudan a mejorar el funcionamiento de la microbiota mientras permiten el crecimiento y la actividad de algunas bacterias buenas, actuando estos como «alimento» para las mismas. Presentes en algunos alimentos fermentados como el yogur, los **probióticos**, por su parte, ayudan a la microbiota intestinal manteniéndola equilibrada, íntegra y diversa (Figura 8).

Cómo puede modificarse

Tipos de estrategias:

- Modulan la microbiota existente
- Añaden nuevos microorganismos



Dieta personalizada

Cambios en la dieta modifican la microbiota de forma temporal. Se podrán personalizar dietas para conseguir cambios permanentes.



Probióticos

Ingestión de bacterias vivas. En el futuro, nuevos microorganismos podrán depredar a bacterias patógenas o portar moléculas bioactivas.



Antibióticos

Se debe pasar del uso indiscriminado que altera la microbiota a un uso personalizado basado en cada microbiota y sus resistencias.



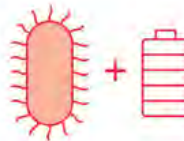
Prebióticos

Nutriente no digerible por el sistema digestivo humano pero que estimula y favorece el crecimiento y la actividad de las bacterias intestinales.



Trasplante de microbiota

Se puede sustituir la microbiota intestinal de un enfermo por la de donantes sanos, cultivos controlados o autotrasplante.



Simbióticos

Ingerir un microorganismo probiótico junto con un carbohidrato prebiótico para obtener un beneficio nutricional.

Infografía: Fundamentium

Figura 8. Métodos para modificar la microbiota intestinal.

<https://www.sebbm.es/revista/articulo.php?id=500&url=microbioma-humano-un-universo-en-nuestro-interior>

Gracias a los avances tecnológicos, el conocimiento sobre las bacterias que habitan el aparato digestivo se está convirtiendo en algo más nítido y claro. Aparte de otras técnicas, hoy en día los investigadores utilizan herramientas derivadas de la biología molecular para descubrir los misterios de la microbiota. A pesar de que todavía quedan muchas dudas por resolver y mucho que avanzar, la comunidad de expertos se muestra optimista en el hecho de que esta situación no se prolongará en el tiempo.

Interconexión entre los diferentes microbiomas

Las interconexiones entre los diferentes microbiomas presentes en un mismo individuo pueden enfocarse por dos vías: la primera hace referencia a las interconexiones entre las diferentes comunidades microbianas que forman el microbioma en una localización concreta y, la segunda, a las interconexiones entre los microbiomas alojados en las diferentes localizaciones del propio cuerpo humano.

En cuanto a las **primeras interconexiones** mencionadas, la mayor parte de la información acumulada hasta el momento se centra en el denominado **bacterioma** (microbioma bacteriano) pero hay evidencias de las relaciones existentes entre este y el **viroma** (microbioma vírico), p. ej. a través de **profagos** y **bacteriófagos** que de alguna manera modifican la funcionalidad bacteriana, y, en menor medida, de este con el **fungioma** (microbioma fúngico), ya que comparten espacio y por tanto forman parte de un mismo ecosistema.

El **segundo grupo de interconexiones** hace referencia a la relación entre los diferentes microbiomas presentes en **distintas localizaciones anatómicas** de un mismo individuo y que es posible, en muchos casos, gracias a la ausencia de barreras que impiden el paso de microorganismos de un lugar a otro. Existe una clara interconexión

entre el microbioma bucal y orofaríngeo, el microbioma intestinal y el microbioma respiratorio a través de mecanismos como la deglución, la aspiración o el reflujo. Los diferentes microbiomas están más conectados entre sí de lo que cabría esperar en un principio, aumentando por fenómenos de translocación en momentos concretos como es el caso de los pacientes críticos donde se ha demostrado migración de microorganismos entre el microbioma intestinal y el pulmonar o durante el embarazo, en especial en las etapas finales, ya que los cambios en el cuerpo de la mujer a nivel físico y hormonal fomentan que los fenómenos de translocación sean más frecuentes.

Estas interconexiones hacen que un desequilibrio puntual en una región anatómica en concreto, influya en todo el ecosistema microbiano de nuestro organismo.

IMPLICACIÓN EN LA SALUD Y ENFERMEDAD

Las particularidades del microbioma y la asociación de cambios en cuanto a su composición y funcionalidad con ciertas patologías, aún por terminar de definir, apuntan a la posibilidad de que el microbioma pudiera utilizarse en un futuro como estrategia de estratificación. Por un lado, permitiría clasificar a los pacientes con una misma patología en función del riesgo de que esta evolucione o se agrave y, por otro, permitiría individualizar los tratamientos farmacológicos, seleccionando aquellos que resulten más adecuados para cada paciente en función de su microbioma ya que estudios recientes sugieren la relación entre el microbioma y la respuesta a algunos fármacos (p. ej. a la inmunoterapia) o de la aparición de toxicidad en algunos tipos de quimioterapias.

Los posibles tratamientos relacionados con el trasplante (transferencia) de microbiota o la modificación del microbioma a través, por ejemplo, del empleo de antimicrobianos o probióticos deberán con-

siderar su interacción con el perfil genético del paciente, ya que es probable que la respuesta a los mismos se vea modulada o modificada por factores específicos del individuo que interactúen con el «nuevo» microbioma modificado. Por todo ello, será fundamental que futuros enfoques en el marco de la MPP incorporen características individuales de cada paciente en la selección del régimen de tratamiento óptimo para lograr los mejores resultados en salud.

El establecimiento de estrategias de modulación o modificación del microbioma parece que formarán parte de los tratamientos personalizados del futuro, lo que haría necesaria la caracterización del microbioma individual del paciente con el objetivo de poder realizar un seguimiento individualizado y observar como impactan dichas estrategias de modulación en el microbioma, permitiendo restaurar el microbioma sano propio del paciente y recuperando el estado de salud general. Algunas de estas estrategias estarían basadas en la nutrición personalizada, el diseño de probióticos personalizados o el autotrasplante de microbiota intestinal. Un ejemplo de esto podría ser en aquellos pacientes en los que, como consecuencia del tratamiento recibido, como es el caso de la radioterapia, su microbiota intestinal se ha visto afectada pudiendo restaurarse tras el tratamiento a partir de materia fecal congelada del propio paciente sano.

Aspectos funcionales de la microbiota intestinal humana normal

Esta tiene **funciones metabólicas y nutricionales**, de protección antimicrobiana, de mantenimiento de la integridad de la mucosa intestinal y de regulación de la respuesta inmune, y aunque cada uno de nosotros tiene una microbiota única, esta cumple las mismas funciones fisiológicas, con un impacto directo en nuestra salud (*Tabla 1*).

Respecto a las funciones metabólicas, habría que destacar:

1.- La **fermentación bacteriana anaerobia de los carbohidratos** de la fibra dietética conduce a la formación de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), que son el combustible respiratorio preferido de los colonocitos y tienen un efecto antiinflamatorio, al inhibir ciertas citoquinas proinflamatorias, e, interesantemente, pueden inducir la apoptosis de células malignas en el cáncer de colon.

2.- Los AGCC producidos por la fermentación de los carbohidratos son **acetato, propionato y butirato**, que son absorbidos por el colon. La mayor parte del **propionato** es metabolizado en el hígado, donde **actúa reduciendo los niveles séricos de colesterol y glucosa**. El **butirato** proporciona la **mayor fuente de energía para las células del epitelio colónico**. Los AGCC promueven la integridad de las uniones celulares en el colon, aumentan la velocidad de proliferación de las células epiteliales, aceleran la reparación epitelial en respuesta a la lesión y facilitan la diferenciación de las células epiteliales con los consiguientes **efectos contra el cáncer de colon**.

3.- La microbiota intestinal actualmente se ve como un nuevo factor implicado, cada vez más, en el **manejo del peso corporal**. Puede participar en el metabolismo energético a través de la energía obtenida de la dieta, en la regulación del almacenamiento de la grasa corporal, en la regulación de la lipogénesis, o en la regulación de la oxidación de los ácidos grasos. Las evidencias actuales sugieren que ciertos cambios en la microbiota intestinal, en concreto un aumento de los *Firmicutes* y disminución de los *Bacteroidetes*, juegan un papel importante en la génesis y mantenimiento de la obesidad en el humano, probablemente interactuando con factores genéticos. Además de otros muchos mecanismos, uno de los más importantes que parecen contribuir a la **obesidad incluye una mayor obtención de energía del colon a través de la fermentación de los carbohidratos no absorbibles**. Aparte, y en sentido contrario, parece ser que los cambios en la microbiota intestinal también pueden jugar un papel decisivo en la anorexia nerviosa, con la grave pérdida de peso que se produce, incluso en los trastornos mentales (ansiedad y depresión) que se asocian.

4.- La microbiota intestinal **sintetiza la vitamina K y varios componentes de la vitamina B**, incluida la vitamina B12, aunque es impro-

bable que esta última esté disponible directamente para el huésped humano, debido a la fisiología de la absorción de la misma, que requiere la unión al factor R en el estómago, la transferencia al factor intrínseco en el intestino delgado y la absorción del complejo en el íleon terminal.

En cuanto a la **inmunomodulación o regulación de la respuesta inmune**, en el sujeto sano la microbiota está en simbiosis homeostática con el huésped merced a una barrera epitelial intestinal funcional que contiene altas concentraciones de IgA secretora (IgA S). Esta última, producida por las células plasmáticas localizadas en las placas de Peyer y en la lámina propia, forma complejos con las bacterias comensales, con la microbiota, que están en la luz intestinal y presenta selectivamente los componentes bacterianos a las células dendríticas, las cuales inducen la producción de interleucina 10 (IL-10) antiinflamatoria, que contribuye al cambio de clase de la IgA S a IgA. Todo ello asegura una comunicación efectiva entre la microbiota y el sistema inmune, induciendo un ambiente tolerogénico hacia la microbiota, a la par que estimula la actividad del sistema inmune.

La composición de la microbiota **ayuda a mantener la homeostasis inmunológica**, llegándose a postular que la microbiota podría ser un órgano más del organismo humano.

Por otro lado, el metabolismo de la prolina, escribe en un comentario **Margaret Glasner**, del departamento de Bioquímica y Biofísica de la Universidad de Texas A&M,

«puede ser un nexo importante entre el microbioma del intestino y la salud humana, porque el metabolismo de ese aminoácido se asocia en humanos con el cáncer y con las respuestas celulares al estrés».

A todo ello hay que añadir la existencia de un **eje microbiota-intestino-cerebro**, que es un sistema bidireccional. En una dirección, el cerebro puede afectar indirectamente la microbiota intestinal mediante cambios en la secreción, motilidad y/o permeabilidad intestinal, o puede influenciar directamente la microbiota por vía neuronal mediante la liberación de sustancias por parte de las células enterocromafines y células inmunes. En la otra dirección, la microbiota intestinal se comu-

nica con el cerebro mediante la estimulación directa de ciertos receptores a través de aferentes vagales o de una vía humoral recientemente descrita. Todo ello puede alterar la morfología y la neuroquímica cerebrales, en concreto, los niveles de GABA y serotonina. Esta comunicación microbiota-cerebro está implicada en la percepción del dolor visceral y en la modulación de la respuesta inmune y de las emociones.

Funciones de la microbiota	Enfermedades relacionadas
<ul style="list-style-type: none"> • Evitar la colonización de patógenos • Mantener la barrera intestinal: uniones entre células, mucina... • Modular el sistema inmune • Maduración de linfocitos, inducir producción de IgA... • Balancear el proceso inflamatorio • Degradación sales biliares, proteínas, polisacáridos... • Producción de ácidos grasos de cadena corta • Producción de cofactores y vitaminas • Degradación de drogas y toxinas • Producción de neurotransmisores, neuromoduladores y hormonas 	<ul style="list-style-type: none"> • Obesidad, diabetes tipo 2 • Enfermedades autoinmunes, alergias, asma • Enfermedad inflamatoria intestinal • Enfermedad de Crohn • Cáncer colorrectal • Depresión, estrés • Esclerosis múltiple • Alzheimer, Parkinson, autismo • EPOC, fibrosis pulmonar • Caries • Cáncer

Tabla 1
Funciones y enfermedades relacionados con la microbiota.

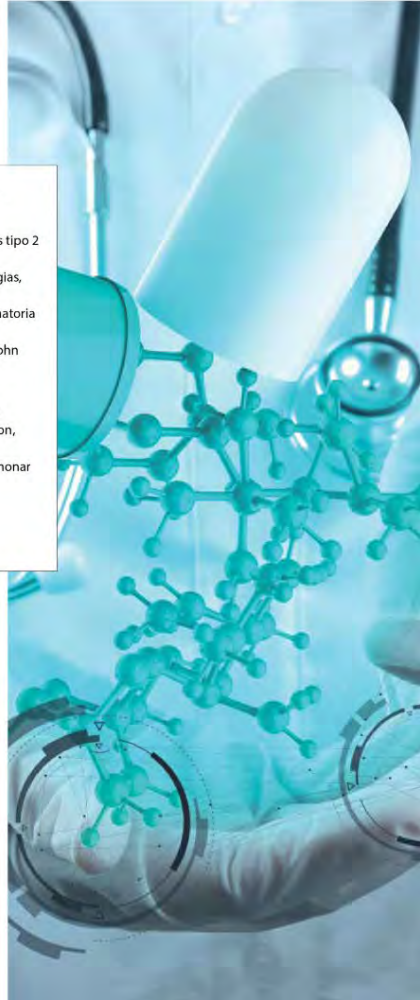


Tabla 1. Funciones y enfermedades relacionados con la microbiota.
<https://www.sebbm.es/revista/articulo.php?id=500&url=microbioma-humano-un-universo-en-nuestro-interior>

Teniendo en cuenta el importante papel que la microbiota intestinal desempeña en el funcionamiento de nuestro cuerpo y las diferentes funciones que cumple, hoy en día los expertos la consideran como un órgano. Se trata de un «**órgano adquirido**» ya que los bebés nacen estériles: la colonización del intestino comienza justo después del nacimiento y evoluciona a medida que el ser humano crece.

Proyecto de microbioma humano, el mayor mapa microbiano jamás realizado hasta la fecha

En 2007, el NIH (*National Institutes of Health*) de los EEUU inició el Proyecto Microbioma Humano (*Human Microbiome Project* o *HMP*).

Las investigaciones científicas sobre el microbioma han dirigido sus esfuerzos a definir su composición y características en las diferentes localizaciones anatómicas y en la población sana como punto de partida para detectar y corregir aquellas configuraciones que impliquen algún tipo de patología.

Inicialmente, se consideró el «microbioma sano» como un conjunto ideal de microorganismos asociado con un estado de salud de tal manera que la ausencia o variación en esta composición desencadenarían una disbiosis que podría estar relacionada con un estado patológico. Sin embargo, la variabilidad detectada entre el microbioma de personas sanas descartó esta posibilidad.



Human Microbiome Project

El HMP, ha permitido sentar las bases para la definición del microbioma «sano» a través del análisis del microbioma, en diferentes localizaciones, a 300 voluntarios sanos. Los resultados de este análisis demostraron, por un lado, que cada territorio corporal tiene su propia comunidad microbiana, constituyendo un hábitat microbiano único y, por otro, que las funciones metabólicas colectivas de estas comunidades microbianas son similares para cada una de las regiones del cuerpo en los sujetos sanos.

Actualmente, se define como «**microbioma sano**» la complementariedad entre el metabolismo propio de cada persona y otras funciones metabólicas que realiza el microbioma dentro de un hábitat particular pero que no necesariamente se corresponde con la presencia de los mismos microorganismos en diferentes personas.

Además, este «microbioma sano» se caracteriza por su comportamiento en el tiempo cumpliendo, *a priori*, dos características clave: por un lado, la resistencia al estrés y las perturbaciones y, por otro, la capacidad de recuperar un perfil funcional saludable después de una perturbación (resiliencia).

Dentro de este objetivo se incluía producir el genoma de referencia de al menos 900 bacterias del microbioma humano, así como catalogar todos sus genes y desarrollar técnicas de **metagenómica** y **pangenómica** para analizarlos. Hasta el momento se ha secuenciado el genoma de 356 microbios, de los que sólo 178 han sido completamente anotados, y se han identificado 547 968 polipéptidos con más de 100 aminoácidos. Muchos están «repetidos» pero se han encontrado al menos 30 867 polipéptidos diferentes, de los cuales 29 987 (~ 97%) son únicos. Lo más curioso es la gran biodiversidad del microbioma humano. Se han introducido varias métricas para medir esta biodiversidad y se han aplicado a tres géneros en detalle: 36 cepas de *Lactobacillus*, 16 de *Bifidobacterium* y 21 de *Bacteroides* (Figura 9).

El HMP ha brindado la primera idea de la diversidad microbiana de humanos sanos y está explorando las posibles relaciones entre enfermedades humanas particulares y el microbioma.

Pero, ¿cómo es posible que vivamos con tantas bacterias en todo nuestro cuerpo? Esto sucede porque las bacterias que forman nuestro

microbioma no nos provocan ningún daño o enfermedad, muchas de ellas nos ayudan y otras parecen ser esenciales. Las bacterias que se encuentran en nuestra piel ayudan a combatir las infecciones; por ejemplo, la especie *Staphylococcus epidermis* secreta toxinas que matan a los patógenos y además envían señales a nuestro sistema inmune para acelerar la curación de heridas o infecciones.

Los microorganismos de nuestras gargantas reconocen y atacan a patógenos que pueden llegar a enfermarnos.

Bacterias presentes en nuestros pulmones ayudan a aminorar la respuesta de nuestro sistema inmune al polvo y a algunos otros patógenos, impidiendo los ataques de asma; las personas que sufren estos ataques tienen un balance de especies bacterianas muy distinto al de una persona saludable.

La bacteria *Helicobacter pylori* es capaz de causar úlceras y gastritis en los adultos, pero es esencial durante el desarrollo del sistema digestivo en los infantes, ayudándolo a madurar y a prevenir alergias.

Nuestro microbioma también es capaz de beneficiarse del contacto con otros microbiomas; los bebés que están en contacto con perros en sus casas tienen una menor probabilidad de desarrollar asma. Al notar esto, biólogos de la **Universidad de California** expusieron a varios ratones al polvo casero de donde viven perros y después pusieron a esos mismos ratones en contacto con el *Virus Sincitial Respiratorio*, capaz de desarrollar asma en niños pequeños. El resultado fue que los ratones presentaron inmunidad al virus, mientras que los ratones expuestos al polvo casero de donde no había perros desarrollaron asma.

También se ha descubierto que determinadas bacterias que colonizan nuestra piel producen un compuesto que frena la síntesis de ADN en las células tumorales, y por eso los individuos que las portan están más protegidos frente al desarrollo de tumores cutáneos. Un hallazgo que realza aún más el «potencial del microbioma para influir sobre las enfermedades», en palabras de **Lindsay Kalan**. Y ese trascendental papel de la microbiota (y su microbioma) en nuestra salud tampoco debería resultar tan sorprendente, añade **Paul Cyran**, profesor de neurofarmacología:

«Toda la evolución humana y todos los sistemas de nuestro organismo han coevolucionado junto a sus huéspedes microbianos».

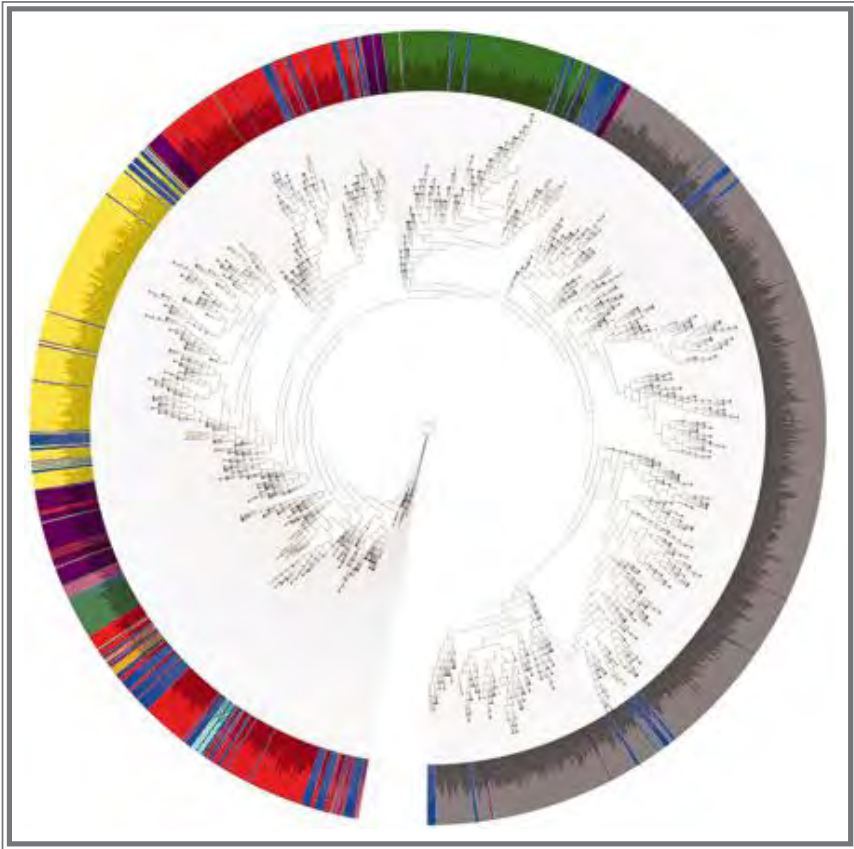


Figura 9. Análisis filogenético de las secuencias de ADN ribosomal 16S con microbios del Proyecto Microbioma Humano, resaltados en azul se muestra la distribución de estos simbioses humanos alrededor del árbol microbiano de la vida. Los phylum están separados por color de la siguiente manera: amarillo, Actinobacteria; verde oscuro, Bacteroidetes; verde claro, Cyanobacteria; rojo, Firmicutes; cian, Fusobacterias; rojo oscuro, Planctomycetes; gris, Proteobacteria; magenta, Espiroquetas; rosa claro, TM7; tostado, Tenericutes.

<https://cs.lbl.gov/news-media/news/2010/data-acquisition-and-coordination-key-to-human-microbiome-project/>

Aunque parezca que se trate solo de un estupendo hecho científico (y lo es), la realidad es que está teniendo además un fuerte impacto en la sociedad ya que está modificando nuestra percepción de las bacterias. Tal y como comentaba la BBC, ahora disponemos del **mayor mapa microbiano jamás realizado**. Gracias al HMP podemos entender mejor que no todos los gérmenes necesitan ser eliminados, y que, al contrario, es importante cuidar de ellos.

Microbiota intestinal que controla la ansiedad

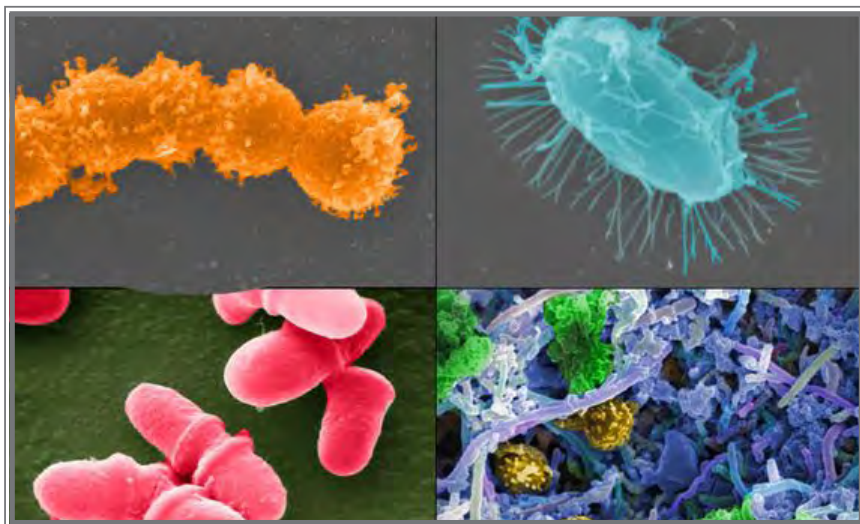
Desde entonces el HMP ha llevado a descubrimientos tan relevantes como que las bacterias de la microbiota del intestino ejercen una acción remota sobre el cerebro —se cree que a través del nervio vago que conecta ambos órganos— regulando la producción de proteínas que controlan los estados de ansiedad.

«La forma en que pensamos o cómo nos sentimos podría estar controlada por nuestra microbiota intestinal»,

explica **Gerard Clarke**, uno de los coautores del estudio.

De este modo la presencia o ausencia de determinadas poblaciones bacterianas intestinales determina que padezcamos (o seamos más propensos a) trastornos y desórdenes mentales, desde depresión a autismo. Tanto es así que, tal y como refiere Paul Cyran,

«se ha acuñado el término psicobiótica para referirse a la intervención de la microbiota en la salud mental».



Hacia la derecha desde la esquina superior izquierda: Streptococcus; biopelícula microbiana de especies mixtas, del cuerpo humano; Bacillus y Malassezia lophophilis. Crédito de la composición de imágenes: Jonathan Bailey, National Human Genome Research Institute, NIH.

Enfermedades relacionadas con alteraciones del microbioma

Cada vez son más numerosas las evidencias que relacionan alteraciones en el microbioma con diversas patologías, si bien no para todas ellas se tiene una certeza plena de esta asociación. En este sentido, el HMP arrojó luz concluyendo que, salvo casos excepcionales, no se detecta una comunidad microbiana característica asociada con el estado de enfermedad y sugiriendo que más bien pueden existir pérdidas o ganancias de funciones clave del microbioma asociadas con enfermedades particulares.

La relación del microbioma intestinal con el desarrollo de diversas patologías ha sido la más estudiada hasta el momento detectándose evidencias de su implicación en enfermedades a nivel local, como la

EII, la diarrea por *Clostridium difficile* o el CCR, y a nivel sistémico, con enfermedades metabólicas, alergias y asma o enfermedades del sistema nervioso central.



Un desequilibrio en la relación entre el sistema inmune y el microbioma podría desencadenar un proceso patológico. La producción de metabolitos tóxicos, la respuesta inmune exagerada ante estímulos bacterianos o la inflamación intestinal mantenida serían algunos de los elementos clave en la aparición y desarrollo de enfermedades como la EII, el CCR, la obesidad o la diabetes tipo 2. El tipo de alimentación o la exposición temprana a antibióticos actuarían como factores de riesgo que parecen estar implicados en los cambios que sufre la microbiota.

Por otra parte, la microbiota intestinal y el sistema nervioso central interactúan de manera bidireccional mediante el denominado eje cerebro-intestino. Esta comunicación se produce principalmente por medio del **nervio vago** y está regulada por muchos intermediarios como el sistema inmune, la señalización hormonal intestinal, el metabolismo de aminoácidos y los propios metabolitos del microbioma. A través de la regulación de este eje, el microbioma parece jugar un papel crítico en procesos fisiológicos como el **neurodesarrollo** o **los trastornos neurodegenerativos relacionados con la edad**.

Las alteraciones del microbioma, como resultado de **influencias ambientales, exposición a antibióticos, infección o estrés**, podrían inducir efectos a largo plazo en la fisiología y el comportamiento del individuo derivando en una variedad de trastornos, que incluyen depresión,

autismo, esquizofrenia y enfermedades neurodegenerativas como son la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la esclerosis múltiple. En esta última, según estudios recientes, el microbioma podría actuar como agente esencial en el desencadenamiento de la desmielinización autoinmune.

Además, las alteraciones del microbioma relacionadas con el envejecimiento parecen ser un factor importante en la aparición de desórdenes patológicos relacionados con la edad y, por el contrario, el mantenimiento de su funcionalidad es uno de los procesos determinantes en el aumento de la longevidad.

El microbioma también parece estar implicado en patologías respiratorias, observándose una pérdida de diversidad en la composición de la microbiota respiratoria relacionada con la gravedad en la **enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)**, la **fibrosis pulmonar idiopática (FPI)** y la **fibrosis quística (FQ)**. En este sentido aún están por definir el impacto de la competencia entre especies, la exposición a antibióticos, la respuesta inmune del huésped u otros factores que puedan impulsar la pérdida de diversidad y la abundancia de diferentes especies.

Un aspecto relevante a tener en cuenta es el impacto local y sistémico de los diferentes microbiomas ya que pueden ejercer importantes efectos a distancia mediante la producción de metabolitos, así como también por la liberación de microorganismos o mediadores (inductores) de la inflamación en el torrente sanguíneo. Un ejemplo de ello es la posible relación existente entre las enfermedades de la cavidad oral (gingivitis y periodontitis) y el aumento de riesgo cardiovascular o el incremento de partos prematuros.

Los retos actuales se centran en profundizar en la composición e interacciones del microbioma, así como en descifrar los mecanismos bioquímicos relacionados con los procesos patológicos con el fin de desarrollar estrategias capaces de preservar y mejorar la microbiota, demostrar si los cambios observados en el microbioma son la causa o la consecuencia de dichas enfermedades y, en definitiva, mejorar la salud de los individuos.

¿Qué sucede cuando enfermamos?

Como hemos visto, nuestro microbioma está muy relacionado con nuestra salud y cuando nosotros nos enfermamos el microbioma también sufre cambios. Cuando sufrimos alguna enfermedad a causa de un patógeno, se debe normalmente a que éste ha aumentado mucho en número y ha cambiado el equilibrio de nuestro ecosistema bacteriano. Aun cuando la presencia de este microbio externo nos cause mal tanto a nosotros como al microbioma establecido antes de su llegada, por estar dentro de nosotros o sobre nuestra piel, también pasa a ser parte de nuestro microbioma. Un claro ejemplo de esto son las infecciones con la bacteria *Clostridium difficile*. Los padecimientos de esta infección suelen ser una colitis y una diarrea lo suficientemente intensa como para causar la muerte; el tratamiento que se sigue cuando el paciente presenta estos síntomas es una fuerte y continua dosis de antibióticos. Los antibióticos no siempre logran erradicar a *C. difficile* del intestino, pero si logran hacerlo, el resto de la microbiota del paciente sufre más esta terapia que el invasor, pues no es tan resistente a los antibióticos como el patógeno. Tomando en cuenta lo anterior, no es de extrañarse que el paciente suela tener recaídas y un cambio en su calidad de vida (Figura 10).

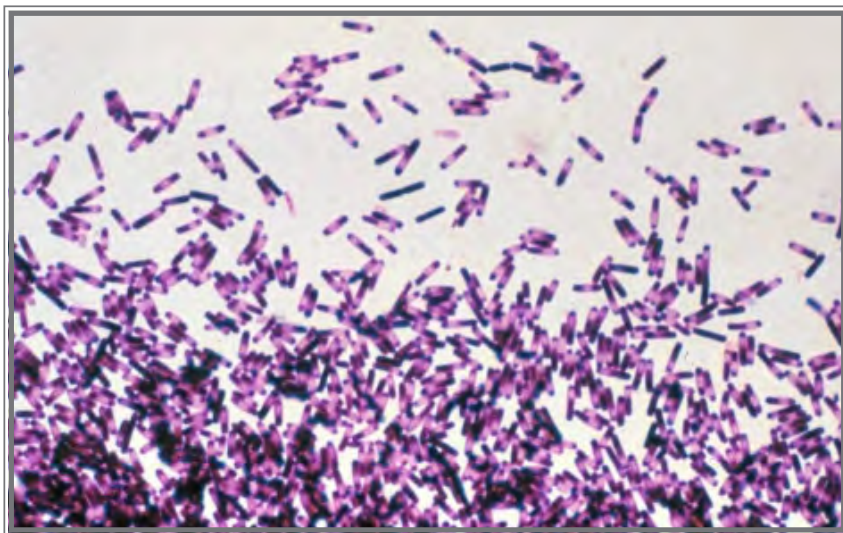


Figura 10. La bacteria *C. difficile* vista bajo el microscopio.
<https://www.elmundo.es/elmundosalud/2013/09/03/noticias/1378190950.html>

Terapia bacteriana. Tráferencia de materia fecal.

En 1958 el doctor Eiseman y un grupo de cirujanos de la Universidad de Colorado decidieron combatir la infección que sufría un paciente restaurando su microbiota intestinal mediante lo que llamaron **terapia bacteriana**. Ésta consistió en obtener una comunidad bacteriana sana de un donador sano mediante un lavado de sus heces y trasplantarlas al colon del paciente enfermo. Si bien el tratamiento suena un poco repulsivo, tiene un 90% de efectividad (que puede subir a un 95% si el paciente acepta un segundo trasplante), y ningún efecto secundario. Es más, en un estudio realizado en Alemania para saber qué efecto es el tratamiento comparado con la terapia de antibióticos, los pacientes que fueron tratados con los medicamentos pidieron ser cambiados de grupo y recibir la terapia bacteriana al ver la mejoría de los otros pacientes. Algo más que aprendemos de esta historia es que los microbiomas humanos son intercambiables y compatibles entre sí; de hecho, cada día intercambiamos un poco de ellos con las personas con las que estamos en contacto, con las que comemos, jugamos, hablamos y besamos. Hasta intercambiamos varios microbios con nuestras mascotas (*Figura 11*).

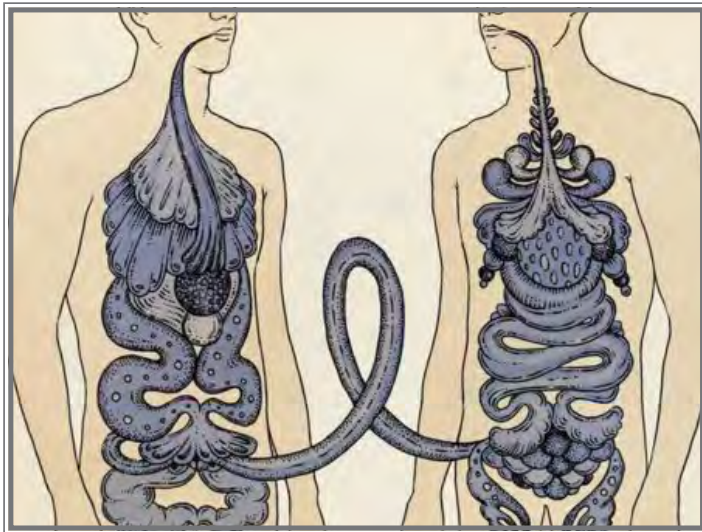


Figura 11. En el siglo IV a. C durante la dinastía de Dong Jin, el médico Ge Hong descubrió la «sopa amarilla».
<https://www.xataka.com/otros/donar-y-transplantar-heces-se-postula-como-una-solucion-para-tratar-ciertas-enfermedades>

Otro ejemplo que relaciona los cambios en el microbioma y nuestra salud, es la comparación del microbioma intestinal de las personas obesas contra el de las personas delgadas. En las bacterias presentes en nuestro intestino hay principalmente dos grupos, *Bacteroidetes* y *Firmicutes*; una persona delgada suele tener una mayor cantidad de *Bacteroidetes* que de *Firmicutes*, en las personas obesas sucede al revés. En el experimento realizado por investigadores de la Universidad de Washington, se inocularon ratones que habían crecido sin ningún tipo de bacteria en sus intestinos, con la microbiota intestinal de ratones obesos y de ratones delgados. Los ratones inoculados fueron alimentados con la misma dieta y el resultado obtenido fue que los que fueron inoculados con la microbiota de los ratones obesos desarrollaron obesidad, y los que fueron inoculados con la microbiota de ratones delgados se mantuvieron delgados. Los *Firmicutes* ayudan y promueven la absorción de grasas, lo cual resulta beneficioso mientras no sea excesivo, y también influyen en el apetito de las personas, provocando que se coma más (Figura 12).

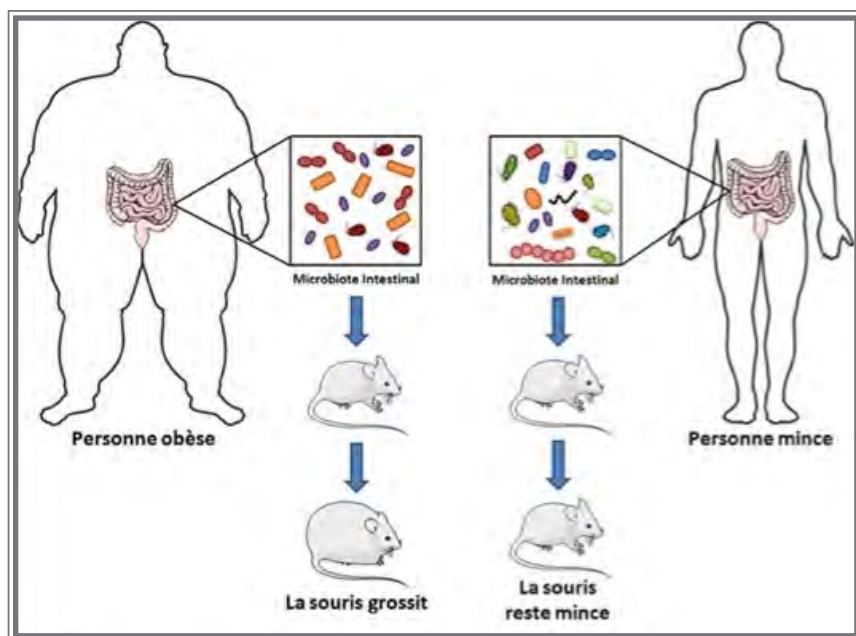


Figura 12. La microbiota intestinal: un órgano por derecho propio.

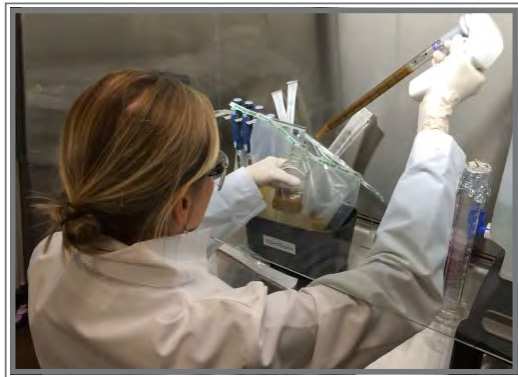
<https://www.museum.toulouse.fr/-/le-microbiote-intestinal-un-organe-a-part-entiere>

El equilibrio en nuestro microbioma es importante y a pesar de que es muy resistente, los cambios severos pueden afectarlo de manera permanente y al no sobrevivir él, es difícil que sobrevivamos nosotros.

Otro factor muy relevante es la **conexión intestino-cerebro**. Según apunta una investigación de la **Universidad de Zaragoza**, estos microorganismos modulan los niveles de serotonina, un neurotransmisor relacionado con los estados de ánimo. Por eso se habla de la microbiota como el **segundo cerebro**. Todo este cúmulo de información lleva al nutricionista **Miguel Aganzo Yeves**, de los hospitales madrileños Fundación Jiménez Díaz y Rey Juan Carlos, a afirmar que:

«la microbiota intestinal es un componente más a tener en cuenta en el tratamiento de las enfermedades»

Estudios recientes muestran la relación entre la diversidad de bacterias que habitan el intestino humano y enfermedades como la depresión o la ansiedad.



Una investigadora maneja una muestra de heces. OPEN BIOME

Un buen número de experimentos con animales, principalmente ratones de laboratorio criados en condiciones muy controladas, han mostrado que los microorganismos del intestino pueden afectar a su comportamiento y modificar el equilibrio químico de su cerebro. Se ha comprobado, por ejemplo, que cuando se introduce en ratones heces de humanos con depresión reproducen síntomas propios de esa enfermedad. En nuestra especie, también se han observado vínculos entre dolencias gastrointestinales y patologías psiquiátricas como el autismo, la ansiedad o la depresión.

Trasplantar heces de personas depresivas a ratones inducen la enfermedad en los animales.

«Se han realizado estudios en humanos en los que se compara la microbiota de personas sanas con la de otras que tienen cierta enfermedad y se ha visto que modificando el ecosistema intestinal o sus funciones se pueden reducir los estados de ansiedad»,

explica **Yolanda Sanz**, investigadora del CSIC y coordinadora del proyecto europeo *MyNewGut*. Sin embargo, añade,

«con enfermedades más graves no hay evidencia de causa efecto».

Sanz también menciona el interés de algo que casi todo el mundo ha experimentado, la relación entre estados emocionales alterados y el malestar intestinal.

«En personas con alteraciones gastrointestinales, como síndrome de intestino irritable, se había observado que tienen problemas como la ansiedad o incluso depresión», señala Sanz. *“En estos pacientes con estos trastornos mentales, se ha observado que la mitad tenían problemas del sistema digestivo»*

Ahora, apunta la científica del CSIC, queda por delante el reto de comprender qué es causa y qué efecto en las relaciones entre problemas intestinales y mentales. Una de las formas de lograrlo consistirá en realizar intervenciones en los pacientes...

«a través de alimentos o bacterias prebióticas o probióticas»

que modifiquen los equilibrios entre microbios que marcan la diferencia entre la enfermedad y la salud. No obstante, Sanz reconoce que el conocimiento aún es escaso para pensar en intervenir sobre el ecosistema microbiano con éxito:

«Hay algunas publicaciones que muestran que algunos probióticos pueden reducir la ansiedad, pero son estudios pequeños que en su mayoría no se han reproducido. Es pronto para poder hacer recomendaciones generalizadas, porque la complejidad del eco-»

sistema intestinal es muy alta y pensar que con una sola bacteria vamos a solucionar el problema es simplista. Habrá que pensar en modificar el ecosistema con intervenciones más integrales».

Investigadores de todo el mundo están comenzando a identificar los mecanismos a través de los que las bacterias del intestino, mediante la producción de hormonas o las moléculas que generan al alimentarse, modifican la química de nuestro cerebro. Sin embargo, por ahora, el conocimiento sobre la influencia del microbioma ha llegado más a través del estudio de correlaciones que del análisis de los procesos concretos que las producen. Una serie de estudios publicada recientemente en la revista *Science* mostraba que una mayor diversidad bacteriana en el intestino estaba relacionada con una mejor salud. Además, vinculaba esa diversidad al consumo de yogur o café, y señalaba a algunos fármacos como los ansiolíticos o los antibióticos o a comer demasiado como culpables de un descenso en la variedad microbiana (Figura 13).



Figura 13. El consumo de yogurt o café se ha relacionado con una mayor diversidad bacteriana en el intestino.

¿Cuál es el vínculo entre microbiota intestinal y alergia?

Pregunte a sus abuelos si cuando eran pequeños oían a menudo hablar de alergia a la leche o a los cacahuets. Seguro que le contestan que no. La incidencia del asma también era prácticamente anecdótica por aquella época. Sin embargo, hoy todos conocemos a alguien con asma o dermatitis atópica. Las alergias son cada vez más frecuentes y tras múltiples intentos infructuosos de encontrar la causa, por fin recientemente unas investigaciones han conseguido identificar un elemento determinante: la microbiota.

Investigadores del Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS) y del Hospital Clínic de Barcelona, han analizado la literatura científica sobre los vínculos entre microbiota intestinal y enfermedades alérgicas, publicada entre 1989 y 2017.

A continuación, resumimos lo que han estimado que se puede considerar probado sobre la relación entre microbiota intestinal y alergia. Los investigadores españoles han constatado que, en los niños nacidos por cesárea, ciertas especies de bacterias son menos numerosas en comparación con aquellos nacidos vaginalmente. Estas diferencias en la composición de la microbiota intestinal estarían vinculadas a un mayor riesgo de desarrollar enfermedades alérgicas y asma.

En segundo lugar, que la alimentación es un factor clave en la prevención de la aparición de alergias. La lactancia materna favorece la colonización de bacterias beneficiosas como *Lactobacilos* y *Bifidobacterias*, cuyos nombres le resultarán sin duda familiares. La leche materna contiene, por ejemplo, oligosacáridos, unos carbohidratos complejos que constituyen el alimento principal de la microbiota intestinal. Contribuyen asimismo al mantenimiento de una comunidad bacteriana equilibrada, capaz de entrenar al sistema inmunitario. Tras el destete, la composición de la microbiota intestinal de los bebés cambia: esta se diversifica y algunos estudios han puesto de manifiesto la importancia de optar por una dieta rica en fibra, y así seguir nutriendo las bacterias beneficiosas.

Por último, tal y como recalca Pérez-Gordo, se ha demostrado que la exposición a los antibióticos es una de las principales causas de desequilibrios en la microbiota intestinal. Sin embargo, actualmente se

sabe que estos desequilibrios están ligados a diversos problemas de salud. Existen pruebas sólidas de que la toma de antibióticos por la madre durante el embarazo aumenta el riesgo de alergias en el recién nacido. La toma de antibióticos por el recién nacido durante el primer mes de vida también ha sido vinculada a la alergia a la leche de vaca más adelante en la vida.

Desafortunadamente, no siempre podemos decidir acerca del modo de nacimiento, la lactancia o incluso la toma de antibióticos. Es el caso de la otitis, por ejemplo, tan frecuente en bebés, que tiene un origen bacteriano y debe por tanto tratarse con antibióticos. Sin embargo, podría contemplarse la opción de utilizar probióticos para contrarrestar los efectos secundarios de los antibióticos. Los científicos españoles han llegado a la conclusión de que pueden administrarse probióticos, prebióticos o simbióticos, (una mezcla de prebióticos y probióticos), para restaurar la microbiota intestinal, o incluso para reforzar el sistema inmune contra las alergias.

Estrategias para intervenir en la estructura del microbioma y su funcionalidad y por lo tanto en el mantenimiento de la salud y prevención y mejora de la enfermedad

En el caso de la **microbiota intestinal**, modificar su composición en cuanto a poblaciones bacterianas es relativamente fácil a partir del diseño de estrategias basadas en la dieta, diferentes regímenes antibióticos, los probióticos o la **trasferencia de materia fecal (TMF)**. Diversos estudios han demostrado que dos semanas de intervención dietética pueden cambiar significativamente la naturaleza de la composición de la microbiota intestinal en humanos.

Los **probióticos**, a los que ya nos hemos referido anteriormente, definidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio para la salud del hospedador, pueden ser utilizados con éxito en la modificación o modulación de la microbiota intes-

tinal. Evidencias recientes muestran que los cambios en la microbiota intestinal a través del uso de probióticos pueden reducir la inflamación crónica, restaurar la microecología y normalizar la permeabilidad de la mucosa intestinal actuando incluso como inmunomoduladores. Sin embargo, son necesarios más estudios para el desarrollo de dietas y suplementos nutricionales con capacidades preventivas y terapéuticas, así como estudios de seguridad dirigidos a detectar los posibles riesgos del tratamiento prolongado con probióticos.

La TMF, aprobada en 2013 por la *Food and Drug Administration (FDA)* y cuya única indicación en la actualidad es el tratamiento de la recidiva de la diarrea por *C. difficile*, consiste en transferir, generalmente por colonoscopia, un filtrado de heces de un donante sano al tracto intestinal del receptor, lo que supone la transferencia de microbiota sana para tratar una enfermedad particular. EL TMF tiene un gran potencial como estrategia preventiva y terapéutica en otro tipo de patologías como la EII, la obesidad, el síndrome metabólico, las alergias, otras enfermedades autoinmunes, y algunas enfermedades neuropsiquiátricas, entre otras. Hasta el momento, de todas ellas, es en la colitis ulcerosa en la que se han obtenido mejores resultados clínicos. Si bien los efectos secundarios parecen ser escasos y poco relevantes, no se conocen los efectos a largo plazo por lo que se deben ampliar los estudios de seguridad y eficacia. Por otro lado, es importante resaltar que hay factores que no se suelen tener en cuenta, como la obesidad o la condición anímica del donante, que podrían repercutir en el receptor (por ejemplo, se ha descrito algún caso de desarrollo de obesidad después de una TMF a partir de un donante obeso (*Figura 14*).

Actualmente se está estudiando la posibilidad de realizar TMF controlados, es decir transferir microbiota diseñada a partir de consorcios de especies bacterianas cultivadas de manera controlada evitando la variabilidad y los problemas de seguridad relacionados con la TMF a partir de un donante, o la TMF a partir de materia fecal propia obtenida en un período de salud y previamente congelada. Además, a largo plazo es posible que el campo de la transferencia de microbiota se extienda más allá de la TMF consiguiendo llevar a cabo esta transferencia en otras localizaciones (oral, vaginal o respiratoria) si bien es necesario la realización de ensayos que proporcionen a estas futuras estrategias una validez científica.

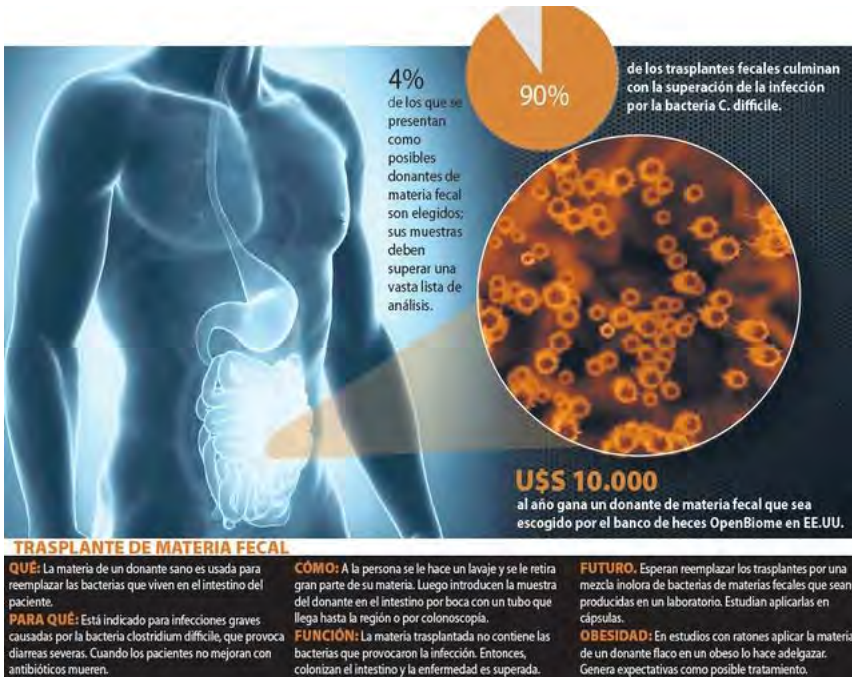


Figura 14. Trasplante de materia fecal.

<https://www.elpais.com.uy/vida-actual/trasplantes-materia-fecal.html>

En un futuro próximo se abren múltiples opciones de intervención sobre la microbiota humana. A través de la **bioingeniería** se prevé factible la aparición de nuevos probióticos personalizados, con propiedades y funciones nuevas, diseñados *ad hoc* para un paciente determinado en función de su microbiota y la patología que se pretenda tratar, así como la producción de sustancias potencialmente promotoras de la salud y con propiedades terapéuticas o antienvjecimiento. Por otra parte, los **prebióticos**, término que hace referencia a los ingredientes no digeribles de los alimentos que producen efectos beneficiosos sobre el huésped estimulando selectivamente el crecimiento y/o actividad de un tipo o de un número limitado de bacterias en el colon, hasta ahora poco explorados, tienen una alta probabilidad de éxito dado que permitirán estimular el crecimiento de los microorganismos con efectos positivos que forman parte de la microbiota del propio individuo. Esta estrategia

presenta una ventaja clara frente a los probióticos cuyo efecto es temporal por tratarse de bacterias exógenas que pueden ser eliminadas por el sistema inmune del paciente que no las reconoce como propias o por otros microorganismos presentes en la microbiota propia del paciente.

Estudios recientes plantean la posibilidad de diseñar nuevas estrategias de intervención sobre el microbioma no exploradas hasta el momento, basadas en las denominadas **bacterias depredadoras**, detectadas a bajas concentraciones en el microbioma intestinal y pulmonar, capaces de eliminar selectivamente otras bacterias que podrían jugar un papel perjudicial en el organismo.

En todas estas estrategias futuras habrá que tener en cuenta la importancia de la intervención temprana ya que, por sus características, la modificación de la microbiota durante los primeros años de vida, incluso en el período gestacional, será más factible y duradera debido al desarrollo en paralelo del sistema inmune del individuo. También debe considerarse la interconexión existente entre microbiomas de diferentes localizaciones ya que permite inducir cambios en un microbioma a través de modificaciones en otro microbioma conectado y más accesible (p. ej. modificar el microbioma respiratorio a partir de la introducción de cambios en el microbioma bucal y orofaríngeo).

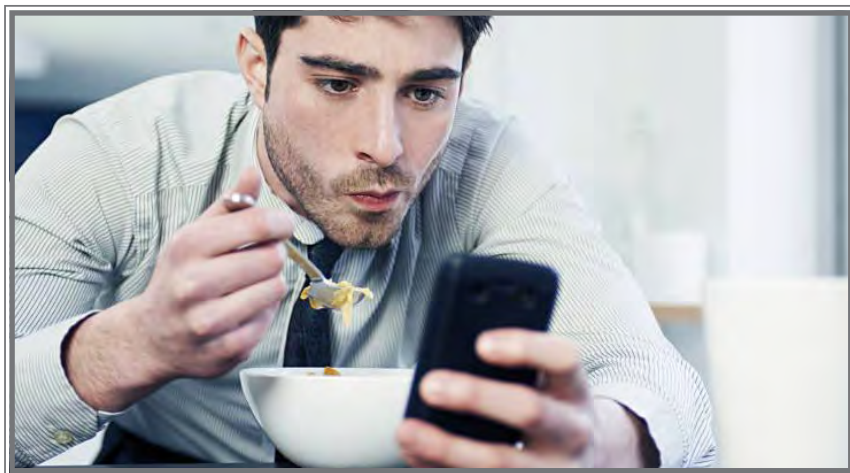
Por tanto, el microbioma se posiciona como un elemento a considerar en el diseño de estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades en los próximos años.

Estos son los 3 alimentos que peor le sientan al segundo cerebro

Las preferencias gastronómicas de nuestra microbiota han cautivado el interés de los científicos, y durante los últimos años se han multiplicado las publicaciones al respecto.

La alimentación que damos a esa comunidad bacteriana afecta de forma directa a nuestra salud. Las grasas saturadas, por ejemplo, favorecen el aumento de poblaciones microbianas (*firmicutes*) asocia-

das a la obesidad. En cambio, los alimentos ricos en fibra insoluble (como las verduras, el pan integral y las semillas) facilitan el crecimiento de bacterias beneficiosas (*bacteroidetes*) que reducen el sobrepeso, según una investigación publicada en *Gut and Liver* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3493718/#B10>).



Y no solo la silueta está influenciada por estos habitantes de nuestras tripas. La diabetes tipo 2, las enfermedades inflamatorias intestinales y algunos tipos de cáncer y trastornos inmunológicos también mantienen una estrecha relación con la microbiota. Últimamente han aumentado las evidencias sobre su relación con el eccema y la dermatitis atópica, según recoge el portal médico Intramed (<https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=90113>). E incluso se ha vinculado con la longevidad.

1. Bollería industrial

Hay que huir de las dietas ricas en grasas saturadas.

«Las comidas precocinadas y la mayoría de alimentos envasados suelen llevarlas. Y los aceites de palma y coco, si se consumen en exceso, también pueden alterar la microbiota».

apunta el nutricionista. Aganzo insiste en que el problema

«son los estilos de vida basados en comidas con exceso de grasa. Por comer ocasionalmente algo que no sea muy saludable no se va a alterar nada».

Y viceversa:

«Consumir yogures mejora la diversidad de la microbiota intestinal, pero hay que tomarlos regularmente. Por hacerlo un día no se consigue nada».

2. Helados

Esta recomendación, no es la que nos gustaría oír. Pero hace referencia a los helados industriales. Y se extiende también a las mayonesas. Concretamente, a los emulsionantes que contienen estos productos, que

«son los aditivos que se emplean en la fabricación industrial, para dar una textura cremosa a un alimento que contiene grasa», explica el especialista. Y añade: «Se desconocía si podían afectar negativamente a la salud humana, hasta que se ha descubierto cómo alteran la microbiota».

En este sentido, una investigación liderada por la **Universidad Estatal de Georgia (EE UU)** señala estos emulsionantes como responsables de cambios en la microbiota, que pueden favorecer la aparición de CCR.

3. Edulcorantes artificiales

Tomar dosis continuas de **aspartamo**, aunque sea en poca cantidad, modifica la composición de la microbiota y podría alterar la resistencia a la insulina (favoreciendo la aparición de diabetes), apunta una

investigación coordinada por la **Universidad de Calgary (Canadá)**. La **sucralosa**, por su parte, reduce esa microbiota (el descenso se mantiene durante semanas) y aumenta el pH fecal, lo que dificulta la absorción de algunos medicamentos tomados por vía oral.

Además de estos tres alimentos, las carnes de animales que han recibido antibióticos también pueden disminuir la variedad de especies que contiene la microbiota y, en definitiva, aumentar el riesgo de desarrollar enfermedades relacionadas con el intestino.

Sin duda, el estudio de esa numerosa comunidad bacteriana será en el futuro una pieza fundamental de la medicina personalizada. Muchas veces, una muestra de heces, en lugar de una de sangre, será suficiente para que el médico prescriba cambios en nuestra dieta con el objetivo de atajar problemas metabólicos. Así lo afirma un estudio realizado por la **Universidad Estatal de Luisiana (EE UU)** en el que queda claro que la variedad de alimentos (sanos) es la piedra angular para mantener su segundo cerebro saludable (*Figura 15*).

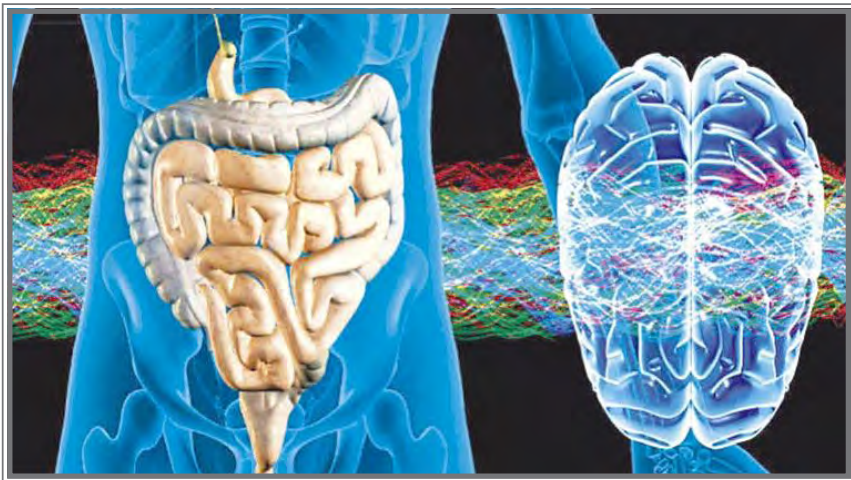


Figura 15. El sistema nervioso entérico: segundo cerebro.
<https://lamenteesmaravillosa.com/sistema-nervioso-enterico/>

RETOS TECNOLÓGICOS

Dado que los tipos de especies microbianas parecen no ser un factor tan determinante en cuanto al estado de salud del individuo, sino que más bien la importancia del microbioma radica en su funcionalidad, parece clara la necesidad de analizar las propiedades funcionales del microbioma, y la relación de estas con las del propio individuo. En este sentido, recientemente se han desarrollado nuevos métodos analíticos y herramientas computacionales de cara a analizar el conjunto completo de datos relacionados con propiedades biológicas del microbioma derivados de la **metatranscriptómica** (estudio de la expresión genética de los genes de la microbiota), la **metaproteómica** (estudio de la síntesis de proteínas por parte de la microbiota) y la **metabolómica** (estudio de los metabolitos originados por la microbiota), entre otras. La recolección de todos estos datos, así como su posterior análisis es una labor complicada y costosa que, actualmente, sólo es posible realizar en algunos laboratorios de investigación.

La utilización de las **técnicas de secuenciación masiva**, especialmente las de **segunda generación (*Next Generation Sequencing*)** han supuesto un gran avance tecnológico que ha permitido profundizar en el conocimiento del microbioma y sus funciones. Sin embargo, el aluvión de datos multi-ómicos derivados del estudio del microbioma (el microbioma intestinal contiene unos 3 millones de genes lo que equivale, aproximadamente, a 150 veces el genoma humano) requiere el avance en el ámbito de la **biología de sistemas** de manera que por un lado se progrese en la **integración de datos de diferente origen** que permitan su estudio, así como en el **diseño de modelos metabólicos** sobre el que analizar dichos datos en un marco biológicamente relevante.

El análisis del microbioma y su interacción con el huésped de manera global se enfrenta a grandes retos, como la necesidad de **estandarizar los datos derivados** de las ciencias ómicas. El uso de enfoques basados en el **análisis de redes** ofrece una vía prometedora para el estudio de la relación microbioma - huésped más allá de la integración de las ómicas. Además, la **definición y validación de un modelo metabólico microbiano holístico y multiómico** proporcionaría la plataforma ideal para la adición, a los estudios de funcionalidad, de otros sistemas del huésped como el sistema inmune o el sistema nervioso.

Retos para la traslación a la aplicación clínica

A pesar de que los clínicos son cada vez más conscientes de la importancia del microbioma y de las posibilidades de aplicación a futuro, por el momento el uso de la información derivada del estudio del microbioma no está reflejado en las guías de práctica clínica. Este paso es necesario para que se normalice su uso, así como de cara al futuro diseño de estrategias de intervención basadas en el microbioma dentro de la estrategia terapéutica de los pacientes.

Además, con el objetivo de que los análisis del microbioma tengan un impacto real en la práctica clínica es necesario disminuir los tiempos tanto del análisis del propio microbioma, incluyendo el análisis del componente metabólico, como del posterior análisis bioinformático de los datos de manera que sea posible hacer un seguimiento y valorar las intervenciones llevadas a cabo para modular el microbioma en un tiempo adecuado a dicha práctica clínica. Esta disminución de los tiempos acompañada de un abaratamiento de los costes y una simplificación de los métodos permitiría incorporar en análisis del microbioma en la rutina asistencial de los hospitales.

La ausencia, en la mayoría de centros, de la figura del **bioinformático integrado en la rutina asistencial** y la ausencia en ocasiones de una

interacción a igual nivel en el lenguaje utilizado dificulta la posibilidad de dar un sentido biológico a los datos obtenidos y, por tanto, su posterior aplicación clínica.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES PARA AVANZAR EN EL ESTUDIO DEL MICROBIOMA Y EN SU APLICACIÓN A LA MEDICINA PERSONALIZADA DE PRECISIÓN

Para concluir, y retomando la afirmación inicial, ¿somos más humanos o bacterias? De todas las bacterias que viven con nosotros todas pueden vivir en otros ambientes, y aunque podemos vivir sin la gran mayoría de ellas, necesitamos de su presencia para mantenernos sanos. Durante el largo camino evolutivo que llevó a que nos desarrolláramos como *Homo sapiens*, las bacterias tuvieron una gran influencia, fuimos aprovechándolas, beneficiándonos de ellas y volviéndonos dependientes de la relación que se estableció. Aunque no se ha encontrado un tipo específico que sea completamente necesario para nuestra supervivencia, la ausencia de todas ellas reduciría mucho nuestra dieta. Además de que asimilaríamos de manera diferente lo que comemos y seríamos más propensos a desórdenes alimenticios como la obesidad, seríamos más susceptibles a enfermedades e infecciones y el contacto con otros humanos y animales se tendría que llevar a cabo con rutinas de higiene muy estrictas. En pocas palabras, no hubiéramos podido crecer como especie e interactuar con el mundo como lo hacemos. Es por esto que algunos investigadores sugieren que empecemos a reconocer que nosotros mismos y el resto de los animales somos supraorganismos que viven junto con su microbioma, y que éste ha moldeado sus dietas, hábitos y genoma.

La doctora Trudy M Wassenar, experta en genómica y cuidadora del museo virtual de las bacterias (<http://www.bacteriamuseum.org/>) explica muy bien nuestra relación con los microorganismos

«Aceptémoslo: somos un soporte vital para bacterias, y estas pequeñas maravillas de la evolución nos han hecho lo que somos.»



Bacterias de la mano de una niña, tras tocar una placa de agar con medio de cultivo para las bacterias y dejarla incubar unos días. IGNACIO LÓPEZ-GOÑI Y ALBERTO DELGADO

A pesar de las evidencias en la implicación del microbioma en la salud humana, de su gran potencial en el diseño de nuevos productos o estrategias diagnósticas y terapéuticas, con el consiguiente impacto en la sociedad, y de recursos destinados hasta el momento para su estudio, aún queda mucho camino por recorrer en la comprensión de la complejidad de este «órgano» vital.

BIBLIOGRAFÍA

Artículos de investigación

1. Aberrant IgA responses to the gut microbiota during infancy precede asthma and allergy development. Dzidic, M., Abrahamsson, T.R., Artacho, A., Björkst, B., Collado, M.C., Mira, A., Jenmalm, M.C. 2016, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*.
2. Combined therapies to treat complex diseases: The role of the gut microbiota in multiple sclerosis. Calvo-Barreiro, L., Eixarch, H., Montalban, X., Espejo, C. 2017, *Autoimmunity Reviews*.
3. Context and the human microbiome. McDonald, D., Birmingham, A., Knight, R. 2015, *Microbiome*.
4. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI and Knight R (2009). Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science* Vol. 326.
5. Early microbiota, antibiotics and health. Nogacka, A. M., Salazar, N., Arboleya, S., Suárez, M. 2017, *Cellular and Molecular Life Sciences*.
6. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, and Kauvar AJ. (1958). Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 44, 854 – 859. 10. Aas J, Gessert CE and Bakken JS. (2003) Recurrent *Clostridium difficile* colitis: Case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube. *Clinical Infectious*.
7. Elevated circulating levels of succinate in human obesity are linked to specific gut microbiota. Serena, C., Ceperuelo-Mallafre, V., Keiran, N., Queipo-Ortuño, M., Bernal R., Gomez-Huelgas, R., Urpi-Sarda, M., Sabater, M., Pérez-Brocal, V., Andrés-Lacueva, C., Moya, A., Tinahones, F.J., Fernández-Real, J.M., Vendrell J., Fernández-Veledo, S. 2018, *ISME Journal*.
8. Functional Genomics of Host-Microbiome Interactions in Humans. Luca, F., Kupfer, S. S., Knights, D., Khoruts, A., Blekhman, R. 2018, *Trends in Genetics*.
9. Gut microbiota: A player in aging and a target for anti-aging. Vaiserman, A. M., Koliada, A. K. , Marottab, F. 2017, *Ageing Research Reviews*.
10. Health-Associated Niche Inhabitants as Oral Probiotics: The Case of *Streptococcus dentisani*. López-López, A., Camelo-Castillo, A., Ferrer, M.D., Simon-Soro, A., Mira, A. 2017, *Frontiers in Microbiology*.

11. Human Gut Microbioma: Function Matters. Heintz-Buschart, A., Wilmes, P. 2017, Trends in Microbiology.
12. Individual Patterns of Complexity in Cystic Fibrosis Lung Microbiota, Including Predator Bacteria, over a 1-year Period. Caballero, J.D., Vida, R., Cobo, M., Máiz, L., Suárez, L., Galeano, J., Baquero, F., Cantón, R., del Campo, R. s.l.: American Society for Microbiology, 2017, mBio.
13. Jenkinson HF, Lamont RJ (2005). Oral microbial communities in sickness and in health. Trends Microbiol 13:589–595.
14. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh, Knight R, Angenent LT, and Ley RE (2010). Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. El microbioma humano / CIENCIORAMA 11 Proc. Nat. Acad. Scien. Vol 108.
15. Konopka A (2006). Microbial ecology: searching for principles. Microbe 1:175–179.
16. Ley RE, Knight R, Gordon JI (2007). The human microbiome: eliminating the biomedical/environmental dichotomy in microbial ecology. Environmental Microbiology, 9, 1–11.
17. Metabolic modeling with Big Data and the gut microbiome. Sung, J., Hale, V., Merkel, A. C., Kima, P., Chia, N. 2016, Applied & Translational Genomics.
18. Microbial mucosal colonic shifts associated with the development of colorectal cancer reveal the presence of different bacterial and archaeal biomarkers. Mira-Pascual, L., Cabrera-Rubio, R., Ocon, S., Costales, P., Parra, A., Suarez, A., Moris, F., Rodrigo, L., Mira, A., Collado, M. C. 2014, Journal Gastroenterology.
19. Microbiome at the Frontier of Personalized Medicine. Kashyap, P.C., Chia, N., Nelson, H., Segal, E. 2017, Mayo Clinic Proceedings.
20. Microbiota and Aging. A Review and Commentary. García-Peña, C., Álvarez-Cisneros, T., Quiroz-Baez, R., Friedland, R.P. 2017, Archives of Medical Research.
21. Microbiota. Alarcón Cavero T, D'Auria G, Delgado Palacio S, Del Campo Moreno, R, Ferrer Martínez, M. 2016, Procedimientos en Microbiología Clínica. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC).
22. Pascal M, Pérez-Gordo M, Caballero T et al. Microbiome and Allergic Diseases. Frontiers in Immunology. 2018; DOI=10.3389/fimmu.2018.01584
23. Periodontal disease and systemic complications. Oppermann, R. V., Weidlich, P., Musskopf, M. L. 2012, Brazilian Oral Research.
24. Raes J, Bork P (2008). Molecular eco-systems biology: towards an understanding of community function. Nat Rev Microbiol 6:693–699.
25. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on the Role of

- Microbiota in Blood Pressure Regulation. Raizada, M.K., Joe, B., Bryan, N.S., Chang, E.B., Dewhirst, F.E., Borisy, G.G., Galis, Z.S., Henderson, W., Jose, P.A., Ketchum, C.J., Lampe, J.W., Pepine, C.J., Pluznick, J.L., Raj, D., Seals, D.R., Gioscia-Ryan, R.a., Wilson Tang, W.H., Oh, Y.S. 2017, Hypertension.
26. The fecal microbiota as a biomarker for disease activity in Crohn's disease. Tedjo, D.I., Smolinska, A., Savelkoul, P.H., Masclee, A.A., van Schooten, F.J., Pierik, M.J., Penders, J., Jonkers, D.M.A.E. 2016, Scientific Reports.
27. The healthy human microbiome. Lloyd-Price, J., Abu-Ali, G., Huttenhower, C. 2016, Genome Medicine.
28. The microbiome in respiratory medicine: current challenges and future perspectives. Faner, R., Sibila, O., Agustí, A., Bernasconi, E., Chalmers, J. D., Huffnagle, G. B., Manichanh, C., Molyneaux, P. L., Paredes, R., Pérez Brocal, V., Ponomarenko, J., Sethi, S., Dorca, J., Eduard Monsó, E. 2017, European Respiratory Journal.
29. The National Institutes of Health Human Microbiome Project. Proctor, L. M. 2016, Seminars in Fetal & Neonatal Medicine.
30. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R and Gordon JI (2007). The Human Microbiome Project. Nature Vol. 449.
31. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. 2011. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. Nature. Vol. 472.

Artículos de divulgación para mayor consulta

1. Guillermo Cárdenas Guzmán. El microbioma humano. ¿Cómo ves? No. 167. Octubre 2012.

¿QUIERES SABER MÁS SOBRE ESTE TEMA?

Hemos seleccionado para ti páginas webs, vídeos y otros enlaces, para que puedas adentrarte en este campo y estar al día de los últimos descubrimientos en estos temas.

VÍDEO O ANIMACIONES

¿Qué es el microbioma?

Toni Gabaldon, responsable científico de Saca La Lengua en el CRG, explica en este vídeo porqué es tan interesante estudiar el microbioma.

<https://www.youtube.com/watch?v=0gcd7jrYpJk>

The gut flora: You and your 100 trillion Friends. TEDxBrussels.

En 2012 el investigador Jeroen Raes fue pionero en este campo. En esta charla explica lo que descubrió en su laboratorio en el Instituto de Biología de Flandes, que se reveló un gran avance no sólo en la medicina gastrointestinal, sino en nuestro conocimiento fundamental de la biología humana. (En inglés, subtulado)

<https://www.youtube.com/watch?v=Af5qUxl1ktl>

JUEGO INTERACTIVO!

Descubre datos curiosos sobre el microbioma bucal a través de esta página interactiva, elaborada por el CRG.

<https://www.sacalalengua.org/juego/>

WEBS

THE HUMAN MICROBIOME:

Artículos divulgativos sobre el microbioma humano, desde la Universidad de Utah. (En inglés)

<https://learn.genetics.utah.edu/content/microbiome/>

TEACH THE MICROBIOME:

Página web creada por un estudiante americano de 4º años de Biología, rica de contenido para profesores y estudiantes para enseñar y aprender sobre el microbioma. (En inglés)

<https://teachthemicrobiome.weebly.com/classroom-experiments-and-activities.html>

BDEBATES: RESÚMENES.

La Obra Social La Caixa y Biocat, co-organizan, de forma bianual, encuentros de expertos internacionales en microbioma. Durante estos encuentros se presentan las últimas investigaciones y se debaten líneas de investigación futuras. En esta página web, se encuentran los resúmenes de cada evento, con énfasis en los principales resultados presentados.

<https://www.bdebate.org/ca/debat/barcelona-debates-human-microbiome-2017-microbes-medicines>

CANCERQUEST

Página informativa sobre la relación entre el cáncer y el microbioma, realizada a partir de resultados obtenidos en el *Winship Cancer Institute of Emory University* y al *Emory College*. (En inglés)

<https://www.cancerquest.org/index.php/es/biologia-del-cancer/microbioma>

Informe Anticipando sobre el Microbioma

Informe de la Fundación instituto Roche sobre el microbioma en el marco de la Medicina Personalizada de Precisión.

<https://www.institutoroche.es/observatorio/microbioma>

EN PRENSA O REVISTAS

Somos microbios

EL PAÍS 27/06/2018. Dependemos de las bacterias para nuestro correcto desarrollo y mantenimiento de la salud. En ocasión del primer #WorldMicrobiomeDay

https://elpais.com/elpais/2018/06/25/ciencia/1529937036_919620.html

Día mundial del microbioma

INVESTIGACIÓN Y CIENCIA 13/06/2018. Hay un día para todo, también para nuestros microbios.

<https://www.investigacionyciencia.es/blogs/medicina-y-biologia/43/posts/da-mundial-del-microbioma-16476>

Las bacterias de la estación espacial se parecen a las de cualquier casa.

EL PAÍS 6/12/2017. El microbioma de la ISS alberga miles de especies de microorganismos diferentes.

https://elpais.com/elpais/2017/12/05/ciencia/1512463104_930396.html

Identificada una bacteria que agrava el cáncer colorrectal.

LA VANGUARDIA 24/11/2017. Nuevas relaciones entre el microbioma y el cáncer.

https://www.lavanguardia.com/ciencia/cuerpo-humano/20171124/433113255648/identifican-bacteria-metastasis-cancer-colorrectal-microbiota.html?platform=hootsuite&utm_campaign=botones_sociales&utm_source=twitter&utm_medium=social

El exceso de sal en la dieta perjudica la microbiota intestinal

LA VANGUARDIA 15/11/2017. Un estudio sugiere que estos cambios en la comunidad de bacterias que habita el intestino pueden estar asociados con la hipertensión y las enfermedades autoinmunes.

https://www.lavanguardia.com/ciencia/cuerpo-humano/20171115/432905909392/exceso-sal-dieta-perjudica-microbiota-intestinal-hipertension-inflamacion.html?platform=hootsuite&utm_campaign=botones_sociales&utm_source=twitter&utm_medium=social

Que un fármaco funcione depende de tu microbiota.

LA VANGUARDIA 30/6/2017. Encuentran relación entre el microbioma y la efectividad de fármacos.

<https://www.lavanguardia.com/ciencia/cuerpo-humano/20170630/423784617953/eficacia-farmaco-depende-microbiota.html>

Descubren una «Pompeya de microbios» en momias de mil años

ABC Ciencia 24/2/2014. Un estudio que permite mejorar la comprensión de la evolución del microbioma oral humano y los orígenes de la enfermedad periodontal.

<https://www.abc.es/ciencia/20140224/abci-descubren-pompeya-microbios-momias-201402241006.html>

Los secretos del microbioma humano

EL PAÍS 9/2/2017. Una nueva técnica genómica descubre funciones vitales entre los billones de bacterias que viven en nuestro intestino.

https://elpais.com/elpais/2017/02/09/ciencia/1486658989_941449.html



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

**AEROSOL ATMOSFÉRICO:
BASES TEÓRICAS.
ALGUNOS DATOS SOBRE LA MATERIA
PARTICULADA EN CARTAGENA**

Stella Moreno Grau

Leído el 9 de diciembre de 2019

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL ACADÉMICO DE NÚMERO

ILMO. SR. D. JOSÉ LUIS MORENO FRIGOLS

Excelentísimo Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana,

Excelentísimos e Ilustrísimos Sres. Académicos,

Estimados compañeros y amigos,

Señoras y Señores:

Pocas cosas hay tan gratas para quienes hemos dedicado buena parte de nuestro quehacer profesional a la docencia universitaria, como el contemplar que las enseñanzas más o menos elevadas que hemos tratado de impartir han servido para establecer vínculos tales como la amistad y el afecto. Lazos estos que me unen a la Dra. D^a.

Stella Moreno Grau, a quien hoy tengo la satisfacción de presentar ante la Academia. Con ello no hago más que corresponder, pues el 30 de septiembre de 2008 tuve el honor de ingresar como Correspondiente en la Academia de Farmacia Santa María de España de la Región de Murcia. De mi presentación se encargó una Ilustrísima Académica a la que yo miraba como una chiquilla, puesto que era, y así lo dije: *“Mi Stella, aquella casi adolescente que un día, cuando estudiaba el segundo curso de la carrera, me expresó su deseo de trabajar conmigo en el Laboratorio de Radioisótopos del Hospital Clínico de Valencia. Aquel fue el comienzo de una relación ininterrumpida que se prolonga hasta hoy, en que, con cariño y orgullo, la veo transformada en Catedrática de la Universidad Politécnica de Cartagena.”*

Así pues, mi primera relación con Stella se remonta a 1977, y por tanto, tal relación supera ampliamente las cuatro décadas. Entonces la tuve como alumna de Fisicoquímica en la joven Facultad de Farmacia de Valencia, a cuya tercera promoción pertenece. Pero comencemos por el principio:

Procedía de Cartagena, pero había nacido en Alcoy, donde su abuelo materno ejercía como farmacéutico. A este antecedente se une el hecho de que su padre procedía de una larga estirpe de boticarios cuyo comienzo se remonta a finales del siglo XVIII. Esa tradición fue la que le llevó desde muy pequeña a decir que ella iba a ser también farmacéutica.

Estudió el Bachillerato en el Colegio Santa Joaquina de Vedruna, de las Hermanas Carmelitas de la Caridad, en Cartagena, y el Curso de Orientación Universitaria en el Instituto Jiménez de la Espada de Cartagena, donde sus profesores realizaron con ella una excelente labor a juzgar por la magnífica base que Stella presentaba en la Facultad. Puedo dar fe de ello, pues como queda dicho, fue mi alumna en Fisicoquímica. Dado su estupendo carácter, no tuvo problemas en adaptarse a una nueva vida, lejos de casa y en el Colegio Mayor de las Hermanas Reparadoras, en Gobernador Viejo, en el que no tenía al llegar ni una cara conocida.

Le encantó la Fisicoquímica de segundo, y al empezar tercero me “asaltó” (eso dice ella) tras una clase de Técnicas Instrumentales para preguntarme si podría ir a hacer prácticas al departamento. Como ese

fue el año del traslado a lo que había sido Ciencias, el laboratorio no estaba todavía equipado y le invité a colaborar en la Unidad de Radiofarmacia del Servicio de Isótopos del Clínico, donde se me personó al día siguiente con su bata dispuesta a trabajar y aprender todo lo que pudiera. Allí pasó parte de las mañanas del resto de la carrera, y convivió con personas que le dejaron tan buenos recuerdos: Luis, Onofre, Carmelo, el Prof D. Vicente Belloch Zimmermann, etc., que la acogieron con naturalidad y afecto. Es obligado nombrar a Lola Latorre y a Mari Paz Arviza. Sobre todo, con Lola llegaron a una compenetración tal que una continuaba lo que había empezado la otra sin ningún tipo de problema en el resultado final.

Finalizada la carrera en 1981, y dentro de la línea de Estructura de Radiofármacos que se seguía en el Departamento de Físicoquímica, realizó y defendió su tesina de Licenciatura, **“Radiofármacos del ^{99m}Tc con el ácido Iminodiacético y derivados”**, que dirigió el Dr. Jorge Gálvez Álvarez.

A continuación, se incorporó a la Cátedra de Química de la Escuela Universitaria Politécnica de Cartagena, como encargada de curso de Nivel A, bajo la dirección de su padre, Joaquín Moreno Clavel, que era el titular de la Cátedra. Aunque estamos con la presentación de Stella, o quizá con este motivo, es obligado que nos detengamos a considerar la figura de Joaquín, Doctor en Ciencias Químicas, docente vocacional e investigador infatigable en temas relacionados con el medio ambiente que afectaban muy directamente a su ciudad. Persona entrañable, conversador amenísimo, fue sin duda alguna quien inculcó en Stella el aprecio por los valores que rigen la Ciencia. A su jubilación, su hija organizó la publicación de un Libro-Homenaje que ocupó dos gruesos volúmenes, en el que tuve el placer de colaborar, y en el que se recopilaron trabajos realizados por discípulos, compañeros y amigos de todas partes del mundo, llamando la atención el hecho de que una persona tan centrada en los problemas de su entorno, recibiera reconocimientos de procedencias tan diversas.

Posteriormente, una estancia de 6 semanas en la Fundación Universitaria Luxemburguesa, en Arlon (Bélgica) con el Dr. Michel Radoux condujo a que su tesis doctoral versara sobre la aplicación de humedales artificiales a la depuración de aguas residuales. Dicha tesis se tituló **“Depuración de aguas residuales urbanas de Cartagena por macrofi-**

tas en planta piloto: Estudio Bioquímico y Modelización”, se defendió en la Universidad de Valencia y obtuvo la máxima calificación, Apto “*cum laude*”, aquella fórmula tan inexpresiva, aunque equivalente al clásico Sobresaliente “*cum laude*” que la obstinación de los dirigentes universitarios de entonces obligó a utilizar durante unos años. La dirección de la tesis fue realizada por Joaquín Moreno Clavel con la colaboración de este que os habla.

El final de la tesis coincidió con el interés del Ayuntamiento de Cartagena en profundizar en el estudio del aerosol atmosférico, y de modo casi simultáneo se produjeron unos brotes de asma alérgico en la ciudad. Todo ello llevó a que las líneas de trabajo se centraran en el estudio de la materia particulada, tanto abiótica (depósitos y en suspensión) como biótica.

Desde su incorporación a la Cátedra desempeñó puestos de calificación creciente hasta llegar a 1986 en que, mediante concurso, obtuvo la plaza de Profesora Titular de Escuela Universitaria, pasando a Titular de Universidad adscrita a la Escuela Técnica Superior de Ingenieros Industriales en 1992 y a Catedrática de Universidad en el 2000. Hay que citar la estancia en el *Eligth Laser Systems* de Belín en el año 2003, como muestra de la infatigable inquietud científica de Stella pues siendo ya una catedrática consolidada, no tuvo reparo en acudir a otro centro en busca de la ampliación de conocimientos.

La actividad docente de Stella ha mostrado una gran versatilidad, pues en sus comienzos en la Escuela Universitaria Politécnica de Cartagena (E.U.P.C.) impartió clases teóricas y prácticas de Química General, Química Física, Análisis Químico II, Bioquímica, Complementos de Química y Diseño de Biorreactores y Enzimología. Con motivo de su incorporación a la Escuela Técnica Superior de Ingenieros Industriales (E.T.S.I.I.) comenzó a impartir materias más acordes con su especialidad: Ciencia y Tecnología del Medio Ambiente, Ingeniería Ambiental e Higiene Industrial.

Su actividad investigadora se ha desarrollado a través de las líneas de investigación existentes en la Cátedra a la que se incorporó. Por un lado, en la depuración de aguas residuales por métodos blandos, que se desarrollaba en colaboración con el Departamento de Química Técnica de la Facultad de Ciencias y, por otro, en la vigilancia de

la calidad del aire, un problema de gran magnitud en la Cartagena de aquellos años.

Como consecuencia de su labor docente e investigadora, y sin ánimo de ser exhaustivos, pueden citarse:

56 publicaciones con ISBN

Alrededor de 70 Trabajos de Investigación en revistas nacionales e internacionales, muchos de ellos con factor de impacto superior a 6

Informe anual al Excmo. Ayuntamiento de Cartagena sobre las redes de alto y bajo volumen del aerosol atmosférico. En cumplimiento del convenio suscrito (1999-2010).

13 tesis doctorales dirigidas.

Muy numerosos Proyectos de Fin de Carrera Varios Proyectos de Innovación Docente

24 proyectos de investigación subvencionados

Numerosísimas ponencias y comunicaciones a congresos

Numerosos cursos de postgrado y masteres impartidos y recibidos. Alguno en 2017, lo que demuestra su permanente afán de perfeccionar su formación.

Coordinadora del Programa de Doctorado Ingeniería Ambiental. Departamento de Ingeniería Química. Cartagena. Universidad de Murcia. Bienios 1991-1993, 1992-1994, 1993-1995, 1994-1996, 1995-1997, 1996-1998, 1997-1999 y 1998-2000. El programa de doctorado obtuvo financiación de la Secretaría de Estado de Universidades dentro de las dos Convocatorias Experimentales a Programas de doctorado de Calidad en los años 1995 y 1996, siendo el único Programa de Doctorado de la Universidad de Murcia que ha recibido este tipo de ayudas.

En el año 2006 ingresó como Académica de Número en la Academia de Farmacia Santa María de España de la Región de Murcia, en donde ha desempeñado diversos cargos directivos. Su discurso de ingreso versó sobre *“La Vigilancia de la Contaminación Atmosférica: Pasado, Presente y Futuro”*

Es de señalar como una destacada actividad académica la Coordinación del curso *“Apuntes de Salud a través de la Academia de Farmacia”*. Aula permanente de mayores de la Universidad Politécnica de Cartagena.

En 2015 entró a formar parte de la Academia de Ciencias Veterinarias de la Región de Murcia. Su discurso de ingreso se tituló *“De alérgenos Aerovagantes: La Red Aerobiológica de la Región de Murcia”*.

Querida Stella, es para mí un motivo de satisfacción y orgullo el realizar esta apretada y seguramente incompleta enumeración de tus méritos académicos y científicos, sólo igualados por tus extraordinarias cualidades personales. Estoy seguro de que tu incorporación supondrá un considerable enriquecimiento para esta, que es ya tu tercera Academia.

He dicho.

**DISCURSO DE RECEPCIÓN COMO
ACADÉMICO CORRESPONDIENTE**

**AEROSOL ATMOSFÉRICO: BASES TEÓRICAS.
ALGUNOS DATOS SOBRE LA MATERIA
PARTICULADA EN CARTAGENA**

Stella Moreno Grau

Excelentísimo Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana,

Excelentísimos e Ilustrísimos Sres. Académicos,

Estimados compañeros y amigos,

Señoras y Señores:

Es para mí una gran alegría y todo un honor el estar hoy aquí empezando este discurso que me servirá para formar parte de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana, agradezco enormemente a todos los Académicos el que me hayáis aceptado entre vosotros, espero poder contribuir a las actividades de vuestra Academia y establecer una sólida colaboración.

Quiero agradecer al Dr. Moreno Frigols no solo sus cariñosas palabras, sino también sus enseñanzas y su amistad a lo largo de todos estos años. Como ha explicado soy una Alcoyana criada en Cartagena, y estudié farmacia por tradición familiar, nunca me planteé otra cosa, tampoco que he arrepentido nunca.

Somos cuatro hermanos, M^a Dolores que estudió Químicas, como nuestro padre; Joaquín, que se Licenció en Derecho; José M^a que es Ingeniero Agrónomo y yo, que soy la segundona de la familia. Estoy casada, y tengo dos hijas, en este momento un yerno, un nieto y otro en proyecto. Antonio, Stella, Sofía (boticaria en ciernes), Ricardo, Quino y

la niña que estará pronto entre nosotros, junto con mis hermanos y sus familias constituyen mi núcleo familiar más próximo, todos ellos son piezas fundamentales en mi día a día. Conforme me hago mayor, me doy más cuenta de la importancia que tiene la familia en el desarrollo de una persona. Muchas veces nos damos cuenta tarde de este valor, cuando algunos ya se han ido. Por fortuna, otros van llegando y renacen ilusiones y esperanzas.

No puedo dejar de agradecer a mis maestros a lo largo de la vida sus enseñanzas, de los profesores del Colegio querría destacar a las hermanas Dolores Aguado y Josefina Sabater. Hice el curso de orientación universitaria en el Instituto Jiménez de la Espada de Cartagena, su nivel de exigencia fue muy positivo en mi formación, especial agradecimiento a Julia Urgel y a José Antonio Cascales.

Conservo a mis amigas de la infancia M^a José, Luli y Sesé y a las del Colegio Mayor, las dos Cármenes, Pizarro y Villamañán, les agradezco de todo corazón su amistad y apoyo a lo largo de tantos años. Fueron fundamentales para mí durante los años en la Universidad mis compañeras de curso Marisa y Lidón, y la familia Lloret Barral que me acogió como uno más de ellos. Muchas gracias también a todas las personas con las que compartí mi vida en el laboratorio de isótopos del Hospital Clínico y en el departamento de físico-química.

Como alumna de la tercera promoción de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia muchos de vosotros habéis sido mis profesores. De todos guardo un grato recuerdo, todos habéis contribuido a mi formación académica y como persona, cuatro quedaron en mi memoria de un modo especial, Francisco Bosch Serrat, Ángel Villar del Fresno y José M^a Pla Delfina que nos dieron lecciones que nunca podré olvidar, y por supuesto mi maestro, José Luis Moreno Frigols, ya os ha contado él cómo empecé a colaborar con ellos y nuestra relación fortalecida a lo largo de los años.

De entre los Académicos Fundadores de vuestra Academia, y en nada, también mía, estáis varios de mis profesores, además de José Luis Moreno Frigols, que fue mi profesor de Técnicas Instrumentales; Agustín Llopis González que nos dio parte de la Higiene y Sanidad Ambiental; Rafael Santandreu Ramón, creo que nos impartió una parte de la Microbiología Especial de quinto curso, ¡menuda diferencia con la de tercero!

y Diego Cortés Martínez, que nos dio alguna clase de Farmacognosia, creo que una de ellas fue la primera clase tras defender su tesis doctoral, vino acompañado por D. Ángel y otros compañeros del departamento y nos habló, entre otras cosas, del aceite de almendras amargas.... Víctor Jiménez Torres me dio clase de Química Inorgánica, lamento mucho su repentina muerte.

Como ha dicho José Luis, cuando acabé la carrera me incorporé a la Cátedra de Química de la Escuela Universitaria Politécnica de Cartagena. Allí he desarrollado toda mi actividad profesional, que en relación con la investigación inicié en la depuración de aguas residuales por métodos blandos, y luego, en temas relacionados con la contaminación atmosférica.

Coincidió con el fin de la tesis el interés del Ayuntamiento de Cartagena en profundizar en el estudio del aerosol atmosférico, y de modo casi simultáneo se produjeron unos brotes de asma alérgico en la ciudad, todo ello llevó a que nuestras líneas de trabajo se centraran en el estudio de la materia particulada, tanto abiótica (depósitos y en suspensión) como biótica. Tuve la suerte de entrar en contacto con los Dres. Seoane-Camba y Suárez-Cervera de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona que son los responsables de la puesta en marcha en Cartagena de los estudios aerobiológicos. María Suárez-Cervera es mi maestra en palinología. He tenido la gran fortuna de además de ser su discípula, poder contar con su amistad y una intensa colaboración científica a lo largo de los años.

En el plano profesional, José Luis Moreno Frigols, María Suárez-Cervera y Joaquín Moreno Clavel son los referentes más importantes y las personas a las que más tengo que agradecer sus enseñanzas, ayuda, apoyo y confianza.

En la vida nada se hace en solitario. Cuando llegué a la Escuela dedicados a la investigación no estaban más que mi padre, y su mano derecha, nuestro Jefe de Laboratorio, Lorenzo Vergara Pagán con el que he compartido mi día a día durante 38 años. No sin esfuerzo, hemos podido ir conformando un grupo de trabajo sólido y estable. Se han incorporado personas que luego, por circunstancias, han encontrado otras salidas profesionales, y han llegado otras. Todos y cada uno de ellos han hecho posible que esté hoy aquí. En este momento, compartimos las

alegrías y los sinsabores del día a día Lorenzo Vergara Pagán, Lorenzo Vergara Juárez, Belén Elvira Rendueles, Sele Moreno, M^a José Martínez García, Paula García e Isabel Costa, a todos ellos muchas gracias. Muchas gracias también a las personas que he conocido a lo largo de los años y que me han honrado con su amistad, cariño y confianza.

En el año 2004 me aceptaron como Académica de Número en la Academia de Farmacia Santa María de España de la Región de Murcia, gracias a ellos he podido conocer el mundo de las Academias y a tantas personas que han enriquecido mi vida profesional y personal. Años después entré a formar parte de la Academia de Ciencias Veterinarias de la Región de Murcia. A todos los miembros de las dos Academias, muchas gracias por abrimme la puerta a tantas experiencias gratificantes.

A todos, familia, maestros, amigos y compañeros, mi agradecimiento, mi cariño y afecto, gracias a todos vosotros soy lo que soy y estoy aquí ahora....

Muchas gracias

1.-Introducción

Entendemos por aerosol atmosférico al conjunto de partículas sólidas y líquidas suspendidas en un medio gaseoso, el aire, que pueden ser observadas y medidas, Vincent (1989), Wark and Wagner (1991), Baron and Willeke (1993). El estudio de los aerosoles atmosféricos ha acuñado una serie de términos para definir determinados tipos de aerosoles, así nos referimos a polvo como a las partículas sólidas formadas por fricción u otro tipo de ruptura mecánica del material. Normalmente tienen formas irregulares y tamaños mayores de $0,5 \mu\text{m}$; se habla de niebla o neblina cuando el aerosol está formado por partículas líquidas, que pueden haberse formado por condensación de vapores sobresaturados o por procesos de nebulización, formación de espumas, etc.; el término humo que en español es ambiguo, pues puede referirse a los humos sólidos, generalmente metálicos, en inglés "*fume*", las partículas que resultan de la condensación de vapores y posterior aglomeración.

Los humos sólidos consisten típicamente en partículas de dimensiones submicrométricas, $<0,05 \mu\text{m}$. Son el resultado de la combustión y de otros procesos a altas temperaturas y, por otro lado, el humo procedente de la combustión incompleta o de la condensación de vapores sobresaturados, constituido por partículas sólidas y líquidas, lo que en inglés se denomina "*smoke*". Otro término de interés es el de smog o nieblas fotoquímicas, que contienen partículas sólidas y líquidas cuyo origen es, por lo menos en parte, debido a la acción de la luz solar sobre vapores. El término proviene de la combinación de los términos *smoke* y *fog*, con frecuencia se utiliza para hablar del conjunto de los contaminantes, incluyendo los gaseosos.

La forma y el tamaño de las partículas son parámetros de gran interés en el estudio de los aerosoles atmosféricos, ya que van a definir su comportamiento en el seno del gas. La primera característica en cualquier aerosol de origen natural es su heterogeneidad, tanto en la forma de las partículas como en sus tamaños y composición. (*figura 1*)

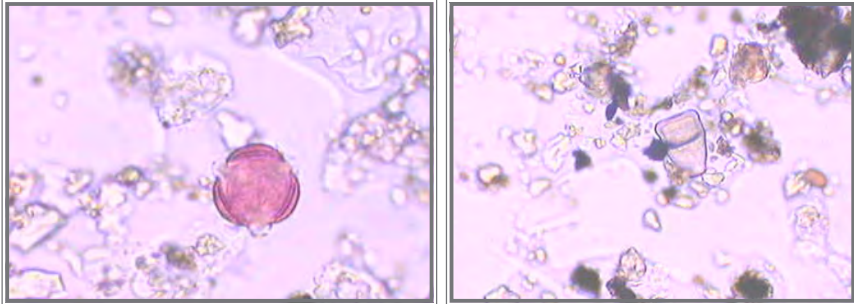


Figura 1.- Fotografías de muestras de aerosoles atmosféricos observadas a microscopio óptico

Si nos centramos en el tamaño de las partículas, en un aerosol natural podemos encontrar desde partículas arrastradas por el viento, por ejemplo, un grano de arena, hasta virus, es decir, la variabilidad en el tamaño de las partículas se extiende hasta los 5 o 6 órdenes de magnitud. Si pensamos en un aerosol biológico, un grano de polen muy grande podría tener unas 100 μm de diámetro, mientras que un virus puede tener un tamaño entre 20 y 200 nm (0,02-0,2 μm), 4 órdenes de magnitud.

Otra cuestión de interés va a ser su forma, en el estudio de los aerosoles atmosféricos se asimilan las partículas a esferas perfectas y, además, se define para ellas un diámetro aerodinámico equivalente, el diámetro de la partícula esférica y de densidad 1 g/cm^3 , que tiene la misma velocidad de sedimentación que la partícula que se estudia. Por lo tanto, ya no hablamos de tamaño real de una partícula, sino del tamaño que tendría la partícula esférica de densidad igual a la del agua que tuviera la misma velocidad de sedimentación, la *figura 2* recoge para una partícula de 15 μm , los diámetros aerodinámicos equivalentes en función de la densidad de la partícula.

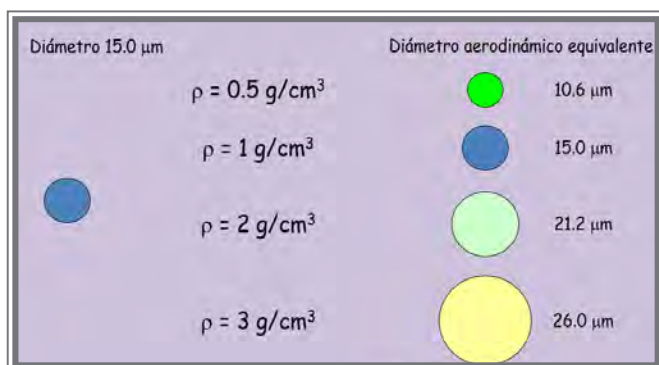


Figura 2.- Diámetro aerodinámico equivalente de una partícula de $15 \mu\text{m}$ y diferentes densidades

La tercera cuestión relaciona el tamaño de la partícula con su origen y da idea de la gran heterogeneidad que afecta al tamaño de la partícula, a su origen y a su composición. Ya en el año 1976 Whitby y Cantrell encontraron un comportamiento trimodal en los aerosoles naturales, Whitby (1978) (figura 3).

A) Clase modal núcleo (núcleos de Aitken), partículas con un diámetro menor de $0,1 \mu\text{m}$, con una distribución con una media geométrica de su diámetro de $0,018 \mu\text{m}$. Esta moda se forma por condensación de gases atmosféricos en partículas primarias que coagulan en agregados. La coagulación incrementa el tamaño de las partículas, sin embargo, la moda “núcleo” no tiende a crecer por coagulación consigo misma hasta tallas del modo acumulación. En cambio, las partículas de la moda “núcleo” se mueven entre las de la moda acumulación, coagulando con ellas. Los núcleos tienen vidas medias relativamente cortas y usualmente no son muy abundantes, excepto en la vecindad de fuentes de combustión.

B) Clase modal acumulación, partículas con diámetros comprendidos entre $0,1$ y $2 \mu\text{m}$, y una media geométrica de su diámetro de $0,21 \mu\text{m}$. Se forma por conversión de gases a partículas a través de reacciones químicas y condensación, así como coagulación. La tasa de crecimiento de la partícula por condensación se retarda conforme se incrementa su diámetro. Sin embargo, el crecimiento de las gotas en

este modo continúa hasta que ocurre la deposición, usualmente durante uno o dos días, esto condiciona el tamaño final de la partícula. Como consecuencia, la moda acumulación no se extiende mucho más allá de pocas micras de diámetro y se mantiene distinto de la moda “grosso”.

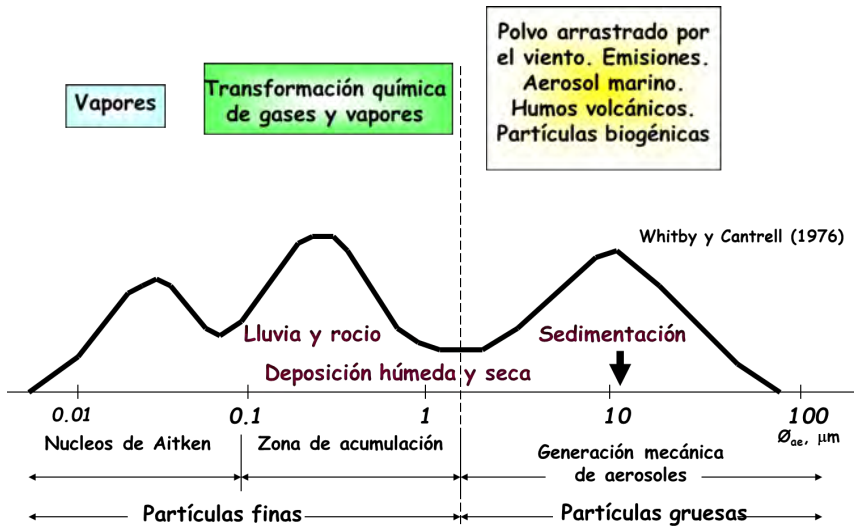


Figura 3.- Distribución trimodal de las partículas en función del diámetro aerodinámico equivalente, adaptado de Whitby (1978)

C) Clase modal grueso, partículas con diámetros desde 2 μm hasta mayores de 100 μm , con una media geométrica de 4,9 μm . Consiste, principalmente, en partículas formadas por procesos mecánicos. Esta moda contiene polvo arrastrado por el viento, aerosol de sal marina y material vegetal. La talla modal y la composición es variable, dependiendo de la naturaleza del terreno, y de las condiciones atmosféricas, principalmente de la velocidad del viento. El origen y la composición de esta moda “grosso” es cualitativamente diferente de las otras dos clases modales. Las modas núcleo y acumulación están constituidas por partículas pequeñas, mientras que la moda “grosso” está constituida por partículas mayores. La línea divisoria entre pequeño y grosso se sitúa alrededor de las 2 μm , que es aproximadamente el mínimo entre las dis-

tribuciones de acumulación y grueso.

John et al (1990) pusieron de manifiesto una distribución bimodal dentro del rango de la distribución acumulación. Estas dos modas corresponden a “condensación”, alrededor de $0,2 \mu\text{m}$ y a la moda “gotícula”, a $0,6 \mu\text{m}$. Se cree que el modo “gotícula” crece a partir del modo “condensación” por la adición de sulfato y agua. El tamaño de las partículas en el modo “gotícula” está en el punto óptimo para la dispersión de la luz, y la consecuente reducción de la visibilidad.

La composición química de las modas “núcleo” y “acumulación”, la fracción pequeña del aerosol atmosférico, reflejan su formación desde gases inorgánicos, como el dióxido de azufre y los óxidos de nitrógeno, así como desde gases orgánicos. El ácido sulfúrico y los compuestos de nitrógeno son, al menos parcialmente, neutralizados por el amoníaco presente en el ambiente, formando sales amónicas. El sulfato amónico y el nitrato amónico son las sales inorgánicas principales en el aerosol de las zonas urbanas. En estas partículas pequeñas se encuentra también carbono elemental (hollín), y compuestos orgánicos. La presencia de carbono elemental explica el color negro típico de los depósitos de las partículas pequeñas. Este reduce la visibilidad por absorción, mientras que las partículas inorgánicas y los compuestos orgánicos la reducen por dispersión. Las partículas en la moda “gotícula” son las más eficientes en la dispersión de la luz, ya que tienen un diámetro del mismo orden de magnitud que la longitud de onda de la luz visible.

La distribución multimodal del aerosol atmosférico es una característica universal, que permite la descripción de la composición química en estos términos.

2.-Comportamiento de las partículas en el seno de un gas

Los aerosoles contienen dos componentes, un gas o una mezcla de gases, y las partículas suspendidas en él. El comportamiento de las partículas depende en gran medida de las condiciones de movimiento y de las propiedades intrínsecas del gas.

Las partículas se comportan de modo distinto en función del tamaño y se encuentran gobernadas por fuerzas físicas diferentes. Por ejemplo, las partículas pequeñas presentan movimiento Browniano, mientras que las partículas mayores se ven afectadas primariamente por la fuerza de la gravedad y la fuerza de inercia. Las moléculas de gas y las partículas pequeñas van a verse afectadas por los gradientes de concentración, desplazándose por difusión de las zonas con mayor concentración hacia las de menos concentración, produciéndose un flujo neto en el sentido de la menor concentración, hasta igualarlas, este flujo viene gobernado por la Ley de Fick, Vincent (1989, 2007), Baron and Willeke (2001).

La teoría cinética de los gases puede aplicarse a las partículas submicrométricas, $<0,1 \mu\text{m}$ de diámetro. Las partículas mayores pueden ser tratadas como si estuvieran inmersas en un medio continuo, gaseoso o más extensamente fluido. Las herramientas de la dinámica de flujo continuo son más adecuadas en este caso. Las partículas de talla intermedia pueden ser tratadas, normalmente, con ecuaciones del régimen continuo modificadas.

Cuando se estudia un aerosol, es básico para conocer lo que sucede con éste en el medio ambiente, la elucidación del modelo de flujo del gas. Cuando las partículas siguen el flujo, sus trayectorias pueden ser desviadas debido a varias fuerzas externas.

La equivalencia del movimiento de los fluidos para objetos de tallas variadas puede ser descrita en base a las fuerzas implicadas. El modelo de flujo, que puede ser laminar o turbulento, está gobernado por

la relación entre la fuerza de inercia del gas y la fuerza de fricción del gas que se mueve sobre una superficie. Esta relación viene expresada por el número de Reynolds:

$$Re = \frac{d \cdot v \cdot \rho_g}{\eta} \quad (1)$$

donde:

d dimensión característica del objeto, L

v velocidad del gas, LT⁻¹

ρ_g densidad del aire, ML⁻³

η viscosidad, ML⁻¹T⁻¹

ν viscosidad cinemática η/ρ_g , L²T⁻¹

Este número adimensional caracteriza el flujo, y como puede observarse depende de la densidad del gas y no de la de la partícula. Como en condiciones normales de presión y de temperatura (20°C y 1 atm), la $\rho_g = 1.192 \times 10^{-3}$ g/cm³ y $\eta = 1.833 \times 10^{-4}$ dyn s/cm², la ecuación se reduce a:

$$Re = 6.5 d v \quad (2)$$

para **d** en cm y **v** en cm/s.

Obsérvese que el número de Reynolds del flujo describe el flujo de un gas en un tubo o canal con una sección de diámetro **d**, mientras que el número de Reynolds de la partícula describe el flujo del gas alrededor de una partícula, de diámetro **d_p**, que se encuentra en ese tubo o canal. La dimensión característica es el diámetro de la partícula y **v** representa la velocidad relativa entre la partícula y el flujo de gas. Como la diferencia entre estas velocidades es generalmente pequeña, y la dimensión de la partícula es también pequeña, el número de Reynolds de las partículas tiene normalmente valores muy pequeños.

Cuando las fuerzas de fricción dominan el flujo de un gas, bajos números de Reynolds, el flujo es laminar. Para altos números de Reynolds, las fuerzas de inercia dominan y aparecen curvas en las líneas de corriente hasta un número de Reynolds lo suficientemente alto en el que el flujo se vuelve turbulento.

2.1.-Flujo molecular de un gas y régimen de transición

En el aerosol atmosférico las partículas grandes, por encima de las 10 - 20 μm de diámetro aerodinámico equivalente, alcanzan velocidades de sedimentación altas y, en ausencia de otras fuerzas externas, como el viento, sedimentan con facilidad sobre las superficies. El comportamiento de las partículas muy pequeñas en el seno de un gas puede ser descrito mediante la teoría cinético molecular de los gases, y el recorrido libre medio define la distancia media que la partícula atraviesa antes de chocar con otra, Vincent (1989, 2007), Baron and Willeke (2001). El recorrido libre medio permite definir una magnitud adimensional, el número de Knudsen (K_n), que es la relación entre el recorrido libre medio y el radio de la partícula (la mitad del diámetro aerodinámico equivalente).

$$K_n = \frac{2 \lambda}{d_{aep}} \quad (3)$$

Un número de Knudsen grande ($K_n > 1$) implica que la partícula recorre distancias mucho mayores que su radio, por lo que estaremos ante partículas pequeñas a las que se les puede aplicar la teoría cinético molecular de los gases. Por el contrario, número de Knudsen pequeños, ponen de manifiesto partículas con poca autonomía, recorridos libres medios mucho menores que el radio de la partícula, en estos casos la forma de tratar el comportamiento de las partículas se ajusta al flujo continuo ($K_n < 1$) para los valores de números de Knudsen intermedios, (K_n entre 0,4 y 20) se define el régimen de transición, o el régimen de flujo por deslizamiento.

2.3.-Fuerza de arrastre o de resistencia de una partícula en el seno del gas

Las fuerzas externas que se aplican sobre una partícula se equilibran mediante la fuerza de arrastre. Esta fuerza de arrastre relaciona la resistencia del gas al movimiento de la partícula en su seno. Si la partícula es suficientemente grande, frente a las moléculas del gas, este puede ser considerado un fluido continuo, Vincent (1989, 2007), Baron and Willeke (2001). En estas condiciones la fuerza de arrastre la podemos definir como el producto del coeficiente de arrastre, por el área proyectada por la partícula y por la presión de estancamiento:

$$F_D = -C_D * (\pi * r_p^2) * \left(\frac{1}{2} * \rho_g * v^2\right) = -C_D * \left(\pi * \frac{d_p^2}{4}\right) * \left(\frac{1}{2} * \rho_g * v^2\right)$$

$$F_D = -\frac{C_D \pi d_p^2 \rho_g v^2}{8} \quad (4)$$

Si multiplicamos y dividimos por 3, y recordamos que

$$Re_p = \frac{d_p v \rho_g}{\eta} \quad (1)$$

Podemos reescribir la ecuación como:

$$F_D = -\frac{C_D Re}{24} (3 \pi \eta d_p v) \quad (5)$$

Para números de Reynolds < 1 ; $C_D = \frac{24}{Re_p}$; la ecuación toma la forma

$$F_D = - (3 \pi \eta d_p v) \quad (6)$$

Que es la expresión de la Ley de Stokes.

2.3.1.-Régimen de transición y partículas no esféricas

Como hemos indicado, para números de Knudsen entre 0,4 y 20, al calcular la fuerza de arrastre los resultados teóricos no coinciden con los datos experimentales, nos encontramos en el régimen de transición, Vincent (1989, 2007), Baron and Willeke (2001). Cuando la talla de las partículas se acerca al recorrido libre medio de las moléculas del gas, se produce un “deslizamiento” entre las partículas y las moléculas del gas, de tal manera que la fuerza de arrastre o de resistencia es menor que la esperada, por lo que hay que introducir en la ecuación de la fuerza de arrastre un factor de corrección denominado factor de corrección de Cunningham o de deslizamiento.

$$F_D = - \frac{C_D R_e}{24 C_c} (3 \pi \eta d_p v) \quad (7)$$

Todas estas ecuaciones se han desarrollado considerando que la partícula es esférica, si no lo es, tampoco van a coincidir los resultados teóricos y los experimentales, por lo que nuevamente hay que introducir un factor de corrección, en este caso de forma, resultado la ecuación final:

$$F_D = - \frac{C_D R_e}{24 C_c} (3 \pi \eta d_p v) \chi \quad (8)$$

2.4.-Ecuación general de movimiento de una partícula aerovagante bajo la acción de una fuerza externa

Cuando sobre una partícula actúa una fuerza externa, en este caso la fuerza de la gravedad, a esta fuerza se opondrá la fuerza de arrastre, (*figura 4*), el resultado neto será:

$$F_{neta} = F_{gravedad} + F_D \quad (9)$$

Teniendo en cuenta que:

$$F_{neta} = m a \quad (10);$$

$$F_{gravidad} = m g \quad (11); \text{ y}$$

$$F_D = -\frac{C_D Re}{24} (3 \pi \eta d_p v) \quad (5)$$

Podemos reescribir como:

$$m \frac{dv_y}{dt} = mg + \frac{-C_D Re}{24} 3\pi\eta d_p v_y \quad (12)$$

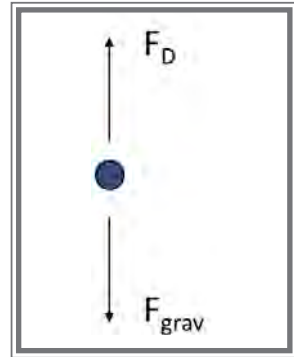


Figura 4.- Equilibrio de fuerzas sobre una partícula sometida a la acción de la gravedad

Dividiendo por m, y teniendo en cuenta que

$$m = \rho V = \frac{1}{6} \rho_p \pi d_p^3 \quad (13)$$

Resulta que

$$\frac{dv_y}{dt} = g + \frac{-C_D Re_p}{24} \frac{18 \eta}{\rho_p d_p^2} v_y \quad (14)$$

Si llamamos tiempo de relajación, a:

$$\tau = \frac{24}{C_D Re_p} \frac{\rho_p d_p^2}{18 \eta} \quad (15)$$

La ecuación se puede reescribir como:

$$\frac{dv_y}{dt} + \frac{v_y}{\tau} - g = 0 \quad (16)$$

Ecuación diferencial lineal de primer orden cuya solución es:

$$v_y = \tau g \left(1 - e^{-\frac{t}{\tau}}\right) \quad (17)$$

Función cuya representación gráfica se recoge en la *figura 5*. Como puede apreciarse en ella, para valores de $t \gg \tau$, $v_y = \tau g$, que es la velocidad máxima cuando se alcanza la asíntota, y se denomina velocidad de sedimentación, v_{sed} . En este caso, cuando el tiempo $= \tau$, la velocidad de caída $v_y = 0,63 v_{sed}$.

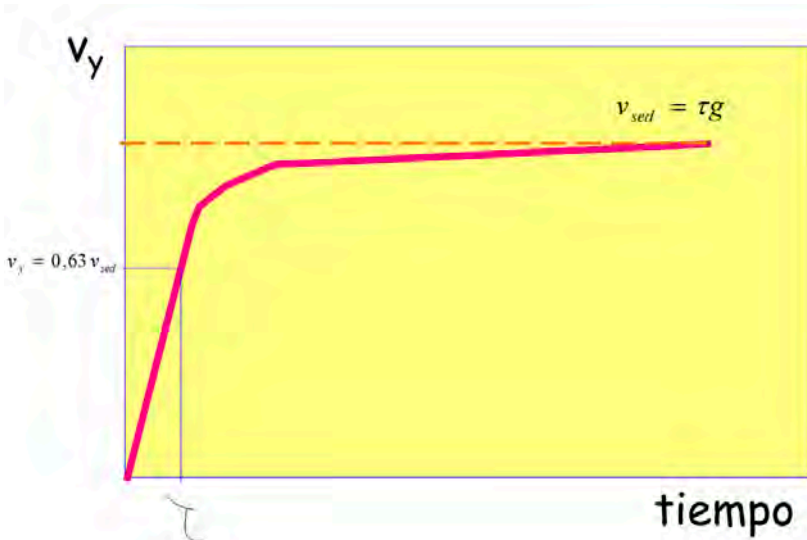


Figura 5.- Variación de la velocidad de caída por acción de la gravedad con el tiempo

2.5.-Movimiento en el aire de una partícula provista de una velocidad inicial

Supongamos una partícula que describe un movimiento en el plano xy . Una partícula que es proyectada con una fuerza inicial F_i , a esa fuerza se opondrá una fuerza de rozamiento, F_r . Pero sobre ella también actuará la fuerza de la gravedad, $F_{gravedad}$, y a esta fuerza se opondrá la fuerza de arrastre, F_D . La *Figura 6a* muestra este conjunto de fuerzas. El resultado será un movimiento curvilíneo, *Figura 6b*. Inicialmente, tendremos una velocidad mayor en el eje x que en el eje y , como consecuencia

del equilibrio entre las diferentes fuerzas, se irá perdiendo velocidad en x y ganando en y . Por lo tanto, podemos considerar que en un primer momento la velocidad en y es despreciable frente a la velocidad en x , y podemos analizar el movimiento de la partícula en “ausencia de fuerzas externas”, Vincent (1989, 2007), Baron and Willeke (2001).

Si despreciamos el efecto de la gravedad, la fuerza neta que actúa sobre la partícula será:

$$F_{neta} = F_i - F_r \quad (18)$$

La fuerza neta tendrá la expresión recogida en (10), mientras que F_i y F_r , tendrán la forma de la ecuación (5).

Por lo que podemos escribir:

$$m \frac{dv_x}{dt} = \frac{C_D Re_p}{24} 3\pi d_p \eta v_x - \frac{C_D Re_p}{24} 3\pi d_p \eta u \quad (19)$$

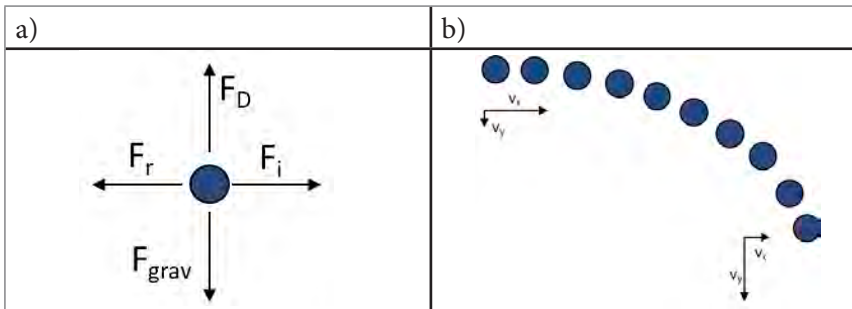


Figura 6.-a) Equilibrio de fuerzas sobre una partícula proyectada paralela al eje x con una fuerza F_i . b) Movimiento curvilíneo

Dónde v_x es la velocidad de la partícula (en el eje x) y u la velocidad del aire. Ecuación que podemos reescribir como

$$\frac{dv_x}{dt} = \frac{C_D Re_p}{24m} 3\pi d_p \eta (v_x - u) \quad (20)$$

Recordando las ecuaciones (13) y (15) y realizando las sustituciones oportunas resulta:

$$\frac{dv_x}{dt} = \frac{1}{\tau} (v_x - u) \quad (21), \quad \text{si } u = 0$$

$$\frac{dv_x}{dt} = \frac{1}{\tau} v_x \quad (22)$$

Cuya solución es:

$$v_x = v_{x_0} e^{\frac{-t}{\tau}} \quad (23)$$

La *figura 7* muestra la evolución de la velocidad en el eje x a lo largo del tiempo. Como puede verse, la velocidad irá disminuyendo desde la velocidad inicial. Cuando el tiempo sea igual al tiempo de relajación, la velocidad tomará un valor que será $1/e$ de la velocidad inicial ($0,368 v_{x_0}$). El tiempo de relajación es uno de los importantes parámetros en el estudio del comportamiento de las partículas en el seno del gas y podemos interpretarlo como el tiempo requerido para que una partícula ajuste su velocidad a una nueva condición de fuerzas.

Surge aquí otro de los parámetros de partícula de más interés, la distancia de parada, que resulta de multiplicar la velocidad inicial de la partícula por el tiempo de relajación. La distancia de parada viene a representar la distancia que una partícula dotada de una velocidad inicial recorrerá antes de que una fuerza externa pueda actuar sobre ella.

$$S = \tau v_{x_0} \quad (24)$$

Teniendo en cuenta la ecuación (15), podemos decir que:

$$S \cong \rho_p d_p^2 v_{x_0} \quad (25)$$

Es decir, para un tipo de partícula determinada, con una velocidad inicial dada, su distancia de parada será una función del cuadrado de

su diámetro, lo que viene a querer decir que partículas de determinado tamaño recorrerán grandes distancias antes de que una fuerza externa pueda actuar sobre ellas. Esto es esencial en higiene industrial, para proteger a los trabajadores de las partículas producidas en procesos mecánicos es necesario interponer una barrera física.

No podemos cerrar este apartado sin referirnos a otro importante parámetro de partícula, el número de Stokes, que es el cociente entre la distancia de parada y una dimensión característica. El número de Stokes da una idea de la facilidad o dificultad de una partícula para adaptarse a los cambios de dirección en el flujo del gas. Para una misma distancia de parada, cambiando la dimensión característica variará el número de Stokes, permitiendo el diseño de equipos que permitan recoger o permitir el paso de las partículas de d_{ae} de interés. Es un parámetro esencial en el diseño de equipos inerciales, bien de muestreo o para el control de emisiones.

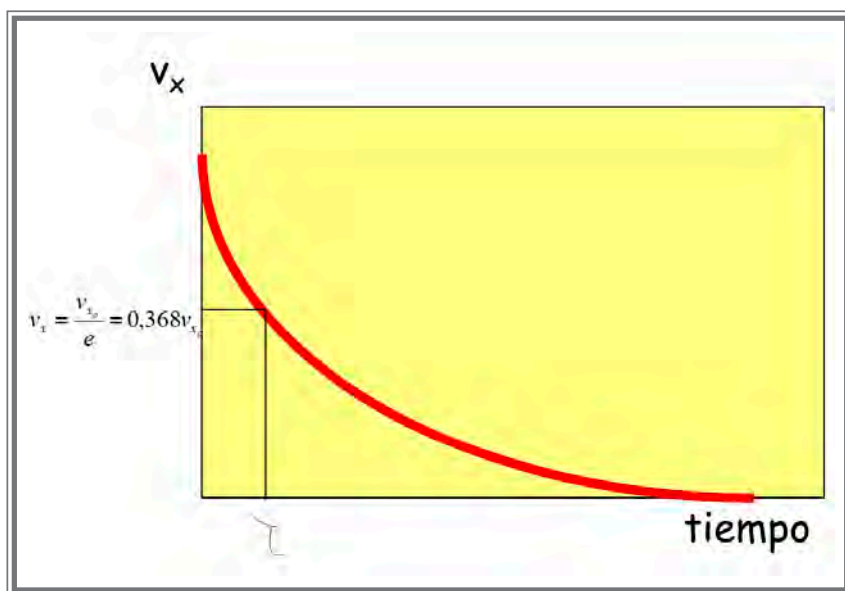


Figura 7.- Evolución de la velocidad de una partícula en el aire en ausencia de fuerzas externas

3.-Cambios físicos y químicos en la fase particulada. Estabilidad biológica.

Los aerosoles atmosféricos son inestables, de tal manera que tanto su concentración como las propiedades de las partículas cambian en el tiempo y en el espacio. Un aerosol natural además de inestable es poli-disperso y multicomponente. Algunos de los cambios son consecuencia de la actuación de fuerzas externas (como la gravedad), pero otros cambios son consecuencia de procesos físicos o químicos. En relación con los bioaerosoles, también nos interesa la estabilidad biológica.

3.1.-Cambios físicos

Condensación, el paso del estado gaseoso al estado líquido y evaporación, el paso al estado gaseoso desde el estado líquido. Cuando una gota de un líquido puro se encuentra en un ambiente sobresaturado, en el que la presión parcial del vapor (p) es mayor que la presión de saturación (p_s) se producirá la condensación del gas en la gota y su crecimiento. Se denomina cociente de saturación a la relación entre estas dos variables:

$$S = \frac{p}{p_s} \quad (26)$$

Para los procesos de condensación y evaporación esta relación es importante. Si es igual a 1, la mezcla está saturada, si es mayor que 1 está sobresaturada y cuando es menor que 1 no está saturada, Hinds (2001).

Nucleación, puede ser homogénea y heterogénea. La nucleación homogénea es un proceso complejo que requiere de altos valores de cocientes de saturación, y es un proceso menos fácil de identificar en la atmósfera, Seinfeld y Pandis (1998). El sistema binario de nucleación homogénea más importante en la atmósfera es el sistema agua-ácido sulfúrico. La nucleación en fase heterogénea es el mecanismo más habitual. Implica la existencia de partículas submicrométricas, los núcleos de condensación. En condiciones de sobresaturación, los núcleos de condensación insolubles servirán como superficies pasivas para la condensación y el crecimiento de la partícula. En condiciones de sobresaturación un núcleo de condensación cuya superficie sea capaz de humedecerse puede adsorber en esa superficie moléculas del vapor, que, si se dan las condiciones adecuadas, condensarán en su superficie.

Si el núcleo de condensación es de una sustancia soluble en agua, el mecanismo es más complejo e importante. En la atmósfera hay gran cantidad de núcleos de condensación de sustancias solubles, por ejemplo, de cloruro sódico. Estos núcleos de condensación tienen una gran afinidad por el agua, produciéndose el crecimiento de la gota con cocientes de saturación menores que en el caso de los núcleos insolubles.

Evaporación, es el proceso inverso al de la condensación e implica cocientes de saturación menores de la unidad.

Coagulación, es el proceso de crecimiento de las partículas que forman un aerosol como resultado de la colisión entre las partículas que lo forman. Si las colisiones son consecuencia del movimiento browniano, el proceso se denomina coagulación térmica o browniana. Si es el resultado del movimiento originado por fuerzas externas, se denomina coagulación cinemática, Celada y Salcido (2012).

3.2.-Reacciones químicas

Las partículas del aerosol atmosférico pueden participar en reacciones químicas de tres modos diferentes: por reacciones entre com-

puestos de dentro de la propia partícula; por reacción entre partículas con diferente composición química y por reacción entre la partícula y una o más especies presentes en la fase gaseosa que la rodea. Hay que tener en cuenta que el área superficial para una masa determinada de aerosol atmosférico es mucho mayor que la que correspondería a esa masa si el material estuviera agregado. Esta alta relación de superficie específica/masa produce una gran interacción entre las partículas (sólidas y líquidas) y el gas que las rodea. Todas estas reacciones pueden producirse en fase homogénea o heterogénea, Hinds (2001).

Las reacciones entre compuestos que forman parte de la misma partícula vienen gobernadas por la cinética de la reacción. Un ejemplo de este tipo de reacciones sería la nucleación binaria de SO_2 y H_2O , que da como resultado la formación de aerosoles con tres productos diferentes (SO_2 hidratado; ión bisulfito, HSO_3^- , y ión sulfito, SO_3^-), Seinfeld y Pandis (1998).

En el caso de reacciones entre partículas con diferente composición química, la velocidad de reacción vendrá controlada por la velocidad a la que las partículas llegan unas a otras, es decir, será el proceso de coagulación el limitante del proceso. Una vez que las partículas entran en contacto, será la cinética de reacción la que controle el proceso.

Cuando la reacción se produce por la interacción entre alguna de las moléculas del gas que la circunda, la velocidad de llegada de las moléculas de gas vendrá controlada por el proceso de condensación. Si la partícula es sólida, la difusión del gas en su interior será lenta, a pesar de que las distancias implicadas sean pequeñas. Si la partícula es líquida, la velocidad de difusión es mayor. En estos casos la difusión es la que controla la velocidad de reacción.

Absorción y adsorción son dos procesos que se van a producir sobre las partículas. En el primero, absorción, las moléculas del gas se disuelven en una partícula en estado líquido. En el segundo, adsorción, las moléculas del gas se transfieren a la superficie de una partícula en estado sólido. Puede producirse un proceso de fisorción (intervienen fuerzas de Van de Waals) o de quimisorción (con transformación de las especies implicadas).

3.3.-Estabilidad biológica

Las partículas biológicas aerotransportadas se ven sometidas a factores externos que afectan a su estabilidad biológica. Para muchas de ellas el aire es el mecanismo normal de propagación, y les permite cumplir su función biológica, por lo que es fácil comprender que posean mecanismos adaptativos que les permitan sobrevivir o mantener su viabilidad en condiciones en las que otros seres vivos o sistemas no lo harían. En este capítulo entrarían aspectos como la supervivencia, la capacidad de mantener la infectividad o su finalidad biológica. Por ejemplo, los granos de polen de especies anemófilas pueden recorrer grandes distancias, que afecta a la estructura de los ecosistemas y el flujo genético, contribuyendo a la distribución espacial de las plantas, Sofiev et al. (2013).

Factores meteorológicos, como la humedad y la temperatura, afectan también a la estabilidad biológica de los bioaerosoles. En general, los seres vivos solo pueden mantener su viabilidad en un rango determinado de temperaturas. Por otro lado, muchos materiales biológicos son higroscópicos y presentan histéresis en sus isotermas de absorción, Cox (1995). Las partículas biológicas aerotransportadas van a sufrir desecación e hidratación en función de las condiciones del aire que las rodea. En el caso concreto de los granos de polen se da el fenómeno de la harmomegacia, *“proceso por el cual los granos de polen y las esporas cambian de forma para adaptarse a las variaciones en el volumen del citoplasma causado por la hidratación cambiante”*, Punt et al. (2007). Así, en la anteras de *Zygophyllum fabago*, se han podido identificar dos tipos de granos de polen, unos desecados y otros hidratados y cubiertos de *pollen kit*, los primeros son transportados por los insectos, mientras que los segundos lo hacen a través del aire, Castells et al. (1999, 2002).

Otro aspecto de interés sería el efecto que los contaminantes presentes en la atmósfera puedan tener sobre la supervivencia y viabilidad de las partículas de origen biológico, por ejemplo, el ozono y otros oxidantes de origen fotoquímico. La radiación incidente también es un factor para considerar. Los efectos negativos de la radiación se ven incrementados en condiciones de deshidratación y en presencia de agentes oxidantes, Cox (1995).

4.- Composición química del aerosol atmosférico y su dependencia del tamaño de partícula

Los constituyentes mayoritarios de la materia particulada son los iones sulfato, nitrato, amonio e hidrógeno; agua unida a partículas; carbono elemental; una gran variedad de compuestos orgánicos y material proveniente de la corteza terrestre (crustal); además de un gran número de elementos en diversos compuestos, USEPA (2001).

Si recordamos las clases modales de la *figura 3*, la composición de estas fracciones puede describirse en base a su origen. Así dentro de la fracción fina, que comprende las clases modales núcleo y acumulación, encontramos partículas que provienen de procesos de combustión, procesos a altas temperaturas y resultado de reacciones en la atmósfera. En la clase modal núcleo, se forman por nucleación, condensación y coagulación. Estudios de modelación sugieren que la formación de nuevas partículas con agua, ácidos, bases y sustancias orgánicas es responsable de la mayoría de los núcleos de condensación de nubes presentes en la atmósfera, Wyslouzil y Wölk (2016). Las especies que se encuentran en este rango de tamaño son sulfatos, carbono elemental, compuestos metálicos, compuestos orgánicos con muy bajas presión de vapor de saturación a la temperatura ambiente. Son sustancias generalmente menos solubles que las que se encuentran en la moda acumulación. Su tiempo de permanencia, vida media, en la atmósfera va de minutos a horas y el mecanismo de eliminación se debe a su crecimiento dentro de la clase modal acumulación, USEPA (2001).

En la clase modal acumulación los fenómenos que se producen son reacción química de gases y vapores, nucleación homogénea, condensación, coagulación. En esta clase modal vamos a encontrar iones

sulfato, nitrato, amonio, hidrógeno; carbono elemental; una gran variedad de compuestos orgánicos; metales (compuestos de plomo, cadmio, vanadio, níquel, cobre, cinc, manganeso, hierro, etc.) y agua ligada a partículas. Muchos de los compuestos son solubles, higroscópicos y delicuescentes. Proviene de la combustión de carbones, aceites, combustibles (gasolina, diésel), madera, se produce la transformación química desde los óxidos de nitrógeno, dióxido de azufre o compuestos orgánicos, incluyendo los de origen biológico. También se encuentran en esta clase modal las partículas provenientes de procesos que se producen a altas temperaturas, fundiciones, acerías, etc. La vida media de estas partículas en la atmósfera se extiende desde días a semanas. El mecanismo de eliminación incluye la deposición húmeda y seca. Pueden ser transportadas desde cientos a miles de kilómetros, John (2001), USEPA (2001).

La clase modal grueso está formada por partículas que se producen en procesos mecánicos, bien de origen natural o antropogénico. Polvo y partículas arrastradas por el viento; desintegración de sólidos o gotas de mayor tamaño; procesos de trituración, molienda o abrasión de superficies; formación de aerosoles líquidos o sólidos; reacción de gases en o sobre partículas. En esta clase modal se encuentran partículas del suelo resuspendidas o polvo de las calles, cenizas volantes de procesos de combustión incontrolado de carbón, aceites o madera; nitrato que proviene principalmente de la reacción del ácido nítrico en fase gaseosa con partículas gruesas preexistentes; óxidos de elementos presentes en la corteza terrestre; carbonato cálcico; cloruro sódico (sal marina); granos de polen, esporas de hongos; fragmentos de plantas y animales; partículas procedentes de neumáticos, pastillas de freno y restos de desgaste de la carretera. La mayor parte son insolubles y no higroscópicas. Proceden de la resuspensión de polvos industriales, del polvo de carreteras, caminos, calles, actividades agrícolas, ganaderas, mineras, construcción y demolición; la combustión incontrolada; erupciones volcánicas; aerosol marino. Su vida media en la atmósfera va de minutos a horas. El mecanismo de eliminación implica la deposición seca y húmeda. Dependiendo de las condiciones meteorológicas puede recorrer en la atmósfera distancias variables, desde menos de 1 a decenas de km, a cientos o miles de km, USEPA (2001).

5.-El estudio del aerosol atmosférico

Para estudiar el aerosol atmosférico lo primero que hay que definir es el objetivo del estudio, ¿qué es lo que queremos estudiar?, ya que dependiendo del rango de tamaño que nos interese, tendremos que seleccionar el tipo de muestreo a realizar. Si nos referimos a las redes de vigilancia de la calidad del aire, la *Ley 34 /2007* de 15 de noviembre, de calidad del aire y protección de la atmósfera y los *Reales Decretos 102/2001*, de 28 de enero, relativo a la mejora de la calidad del aire y *39/2017*, de 27 de enero, por el que se modifica el anterior, constituyen el marco normativo de referencia.

Esta legislación determina los contaminantes gaseosos y la materia particulada a estudiar dentro de las redes de vigilancia, definiendo para determinados contaminantes valores límite; valores objetivo; umbrales inferior y superior de evaluación; umbrales de información y de alerta.

En el BOE de 28 de marzo de 2019 se ha publicado la *Orden TEC/351/2019*, de 18 de marzo, por la que se aprueba el índice nacional de calidad del aire, que se basa en las partículas en suspensión PM10 y PM2,5; el ozono troposférico; el dióxido de nitrógeno y el dióxido de azufre.

Para el cálculo del índice se utilizarán los valores de concentración horaria de los tres contaminantes gaseosos, y la media móvil de las 24 horas anteriores para la materia particulada. Define cinco rangos de valores para cada contaminante, desde muy malo a muy bueno, debiendo reflejar el índice el peor nivel de cualquiera de los cinco contaminantes.

La Ley 34/2007 en su artículo 2.2. excluye de su ámbito de aplicación, entre otros, a los contaminantes de origen biológico, de los que indica que se regirán por su normativa específica, que no se ha desarrollado. Sin embargo, en relación con el muestreo de granos de polen y esporas de hongos se ha desarrollado la norma *EN 16868: 2019 - Ambient air sampling and análisis of airborne pollen grains and fungal spores for networks related to allergy - Volumetric Hirst method*.

Pero para poder contextualizar los estudios de aerosol atmosférico realizados en Cartagena debemos hacer un recorrido por el marco normativo cambiante relacionado con la contaminación atmosférica. El primer precedente lo encontramos en la Ley 38/1972, de 22 de diciembre, de protección del ambiente atmosférico, que se desarrolló mediante el Decreto 833/1975, de 6 de febrero, que fija criterios de calidad del aire para partículas en suspensión, y distingue entre los contaminantes principales el polvo, separando las partículas sedimentables de las partículas en suspensión.

La Orden de 10 de agosto de 1976 establece las normas técnicas para el análisis y valoración de los contaminantes de naturaleza química presentes en la atmósfera, en la que se describe la metodología de muestreo para materia particulada en suspensión (con un método de muestreo de alto volumen y el método de humo normalizado) y sedimentable. El *Real Decreto 1613/1985*, de 1 de agosto modifica parcialmente el *Decreto 833/1975*, de 6 de febrero, y establece nuevas normas de calidad del aire en lo referente a contaminación por dióxido de azufre y partículas. En relación con estas últimas fija únicamente el método del humo normalizado. El *Real Decreto 1321/1992*, de 30 de octubre, vuelve a modificar al anterior, en el que se reintroduce el método gravimétrico (coexistiendo con el del humo normalizado). El *Real Decreto 717/1987*, de 27 de mayo, vuelve a modificar el *R.D. 833/1975*, e introduce la medida del plomo, fijando valores límite para este contaminante en la materia particulada en suspensión.

La *Directiva Marco 96/62/CE*, del Consejo, de 27 de septiembre de 1996, sobre evaluación y gestión de la calidad del aire ambiente, junto con dos de las directivas hijas, la *1999/30/CE* y la *2000/69/CE* fueron transpuestas a derecho interno en el *Real Decreto 1073/2002*, de 18 de octubre, sobre evaluación y gestión de la calidad del aire ambiente en relación con el dióxido de azufre, dióxido de nitrógeno, óxidos de nitró-

geno, partículas, plomo, benceno y monóxido de carbono, en la que se define la materia particulada con puntos de corte PM10 y PM2,5, se dan valores límite para PM10 y lo hacen en condiciones ambientales (hasta ahora se hacía en condiciones normales). Se definen como métodos de referencia para la fracción PM10 del aerosol atmosférico, la norma, ya anulada, *UNE-EN 12341 "Calidad del aire-Determinación de la fracción PM10 de la materia particulada en suspensión. Método de referencia y procedimiento de ensayo de campo para demostrar la equivalencia de los métodos de medida al de referencia"* y para el plomo, la norma *UNE 77230:1998 "Aire ambiente. Determinación del plomo particulado en aerosoles, captados en filtros. Método de espectrometría de absorción atómica"*, equivalente a ISO 9855:1993.

La tercera directiva hija, *Directiva 2002/37CE*, relacionada con el ozono en el aire ambiente, se traspone en el *Real Decreto 1796/2003* y la cuarta directiva hija, *Directiva 2004/107/CE*, se traspone en el *Real Decreto 812/2007*, de 22 de junio, sobre evaluación y gestión de la calidad del aire ambiente en relación con el arsénico, el cadmio, el mercurio, el níquel y los hidrocarburos aromáticos policíclicos. En la que se fijan valores objetivo para el arsénico, cadmio, níquel y benzo(a)pireno en la materia particulada recogida con captadores PM10, e introduce la cuantificación de las especies químicas a las que se refiere, en los depósitos.

Además, indica la necesidad de complementar la medida de benzo(a)pireno con otra serie de compuestos: benzo(a)antraceno, benzo(b) fluoranteno, benzo(j)fluoranteno, benzo(k) fluoranteno, indeno(1,2,3-cd)pireno y dibenzo(a,h)antraceno. En cuanto a los métodos de referencia, se cita la norma *EN-UNE 14902: 2006 Calidad del aire ambiente. Método normalizado para la medida de Pb, Cd, As y Ni en la fracción PM10 de la materia particulada en suspensión*. Mientras que para el muestreo y análisis de los hidrocarburos aromáticos policíclicos en el aire ambiente se indica que se está trabajando en un método de referencia para la toma de muestra equivalente a la *Norma EN-UNE 12341* y que para la cuantificación de los hidrocarburos aromáticos policíclicos se podrán utilizar métodos normalizados nacionales o métodos ISO tales como la *Norma UNE 77250: 2001* (equivalente a la *Norma ISO 12884*), y la *Norma UNE 16362: 2006* (equivalente a la *Norma ISO 16362: 2005*).

Los métodos de referencia se han ido actualizando, y en este momento el *Real Decreto 102/2011*, modificado por el *Real Decreto 39/2017*,

establece como métodos de referencia para los contaminantes que se determinan en el aerosol atmosférico:

El método de referencia para la toma de muestras y la medición de PM₁₀ y PM_{2,5} el que se describe en la *Norma UNE-EN 12341: 2015 "Aire ambiente. Método de medición gravimétrico normalizado para la determinación de la concentración másica PM₁₀ o PM_{2,5} de la materia articulada en suspensión"*, que ha sustituido a la anulada de 1999. También es el método de referencia para la toma de muestra de las determinaciones de plomo, arsénico, cadmio, níquel e hidrocarburos aromáticos policíclicos en aire ambiente.

Los métodos de referencia para la medición de plomo, arsénico, cadmio y níquel en el aire ambiente son los que se describen en la *Norma UNE-EN 14902: 2006 "Calidad del aire ambiente-Método normalizado para la medida de Pb, Cd, As y Ni en la fracción PM₁₀ de la materia particulada en suspensión"*.

El método de referencia para la medición del benzo(a)pireno en el aire ambiente es el que se describe en la *Norma UNE-EN 15549: 2008 "Calidad del aire. Método normalizado para la medición de la concentración de benzo(a)pireno en el aire ambiente"*.

El método de referencia para la toma de muestra y determinación de los depósitos de arsénico, cadmio y níquel es el que se describe en la *Norma UNE-EN 15841: 2010 "Calidad del aire ambiente. Método normalizado para la determinación de arsénico, cadmio, plomo y níquel en depósitos atmosféricos"*.

El método de referencia para la toma de muestra y determinación de los depósitos de mercurio es el que se describe en la *Norma UNE-EN 15853: 2010 "Calidad del aire ambiente. Método normalizado para la determinación de la deposición de mercurio"*.

El método de referencia para la toma de muestra y determinación de los depósitos de benzo(a)pireno y los demás hidrocarburos policíclicos a que se refiere el artículo 9, es el que se describe en la *Norma UNE-EN 15980: 2011 "Calidad del aire. Determinación de la deposición de benzo[a]antraceno, benzo[b]fluoranteno, benzo[j]fluoranteno, benzo[k]fluoranteno, benzo[a]pireno, dibenzo[a,h]antraceno e indeno[1,2,3-cd]pireno"*.

En ausencia de métodos normalizados CEN (por ejemplo, para otros hidrocarburos) se remite a las normas nacionales o métodos ISO.

5.1.-Depósitos: Materia particulada sedimentable

El *Real Decreto 102/2011* define depósito total como la masa total de un contaminante transferida de la atmósfera a las superficies como, por ejemplo, suelos, vegetación, agua, edificios, etc., en un área determinada y durante un periodo determinado. La *norma UNE-EN-15841* recoge tres tipos de equipos, el captador global, Bergerhoff y el captador solo húmedo.

En Cartagena estudiamos los depósitos, la materia particulada sedimentable, en 6 puntos de la ciudad (*figura 8*) con un captador global, desde el año 1986 hasta el año 2009. La *tabla 1* recoge el numero de muestras recogidas y las determinaciones realizadas para cada año.

Para los puntos de muestreo de Los Mateos, RENFE y FEVE, lo que denominamos zona industrial, los valores del peso de la fracción soluble son mayores que el de la fracción insoluble, con significación estadística. No se alcanzan diferencias significativas entre estos valores en el resto de los puntos de muestreo. Además, los valores tanto del peso soluble como insoluble son mayores en los puntos de muestreo de la zona industrial, frente a los puntos de muestreo de la Plaza de España y Plaza de San Agustín (C. Higiene), que consideramos corresponden a la zona urbana. El sexto punto de muestreo, en la Media Legua presenta un comportamiento intermedio, siendo para algunos parámetros similar a la zona industrial y para otros más parecido a la zona urbana, Moreno-Grau et al. (2002), Vergara et al. (2009).

Durante el periodo de estudio tuvieron lugar dos hechos significativos, el cierre de la fundición de plomo de Peñarroya en marzo de 1992 y el de Potasas en diciembre de 2001. Si se analiza la influencia que el cese de estas actividades tuvo en la materia particulada sedimentable en el conjunto de la ciudad, encontramos que, para el peso de la fracción soluble, el cierre de Peñarroya no tuvo influencia con significación estadística, mientras que el de potasas supuso una disminución en este parámetro

del 56,7 % (la disminución desde antes del cierre del Peñarroya hasta después del de potasas fue del 51,0 %). En cuanto al peso de la fracción insoluble, el cese de la actividad en la fundición de plomo supuso una disminución del 27,8 % y el de Potasas del 22,3 %, siendo del 35,9 % si se considera el periodo completo.

Si repetimos este análisis para los metales cinc y plomo en la fracción insoluble, para el primero no hay variación con significación estadística ligada al cese de estas actividades, mientras que, para el plomo, el cese de la actividad en Peñarroya supone una disminución del plomo en un 81,2 %, el cese de la actividad en Potasas, del 46,1 %, siendo el descenso entre el periodo inicial y el final del 89,9 %. En la fracción soluble se tienen datos de cloruros para el periodo completo, el cese de la actividad en la fundición de plomo supuso una disminución en su valor medio del 40,2 %, y el cese de la actividad en Potasas, del 71 %. La disminución desde antes del cierre de Peñarroya hasta después del cierre de Potasas es del 82,7 %.

En cuanto a lo ocurrido con el pH, el cese de la actividad de Peñarroya está asociado a una pequeña disminución en los valores medios de pH en el conjunto de la ciudad (de 6,6 a 6,2), mientras que, tras el cese de la actividad en Potasas, el pH aumenta (valor medio de 7,3).



Figura 5.-Ubicación de los puntos de muestreo de la materia particulada sedimentable. Se indica la ubicación aproximada de Zinsa, Potasas y la fundición de plomo de Peñarroya

Año	Peso Fracción Soluble	Fracción Insoluble	Fracción Soluble		
	Peso Fracción Insoluble Peso Total depositado pH	Zn, Pb, Cu, Cd, Fe, Co, Ni, Cr, Ca, Mg, Al, Mn, SiO ₂	Cl ⁻	NO ₃ ⁻ , PO ₄ ⁻³ , SO ₄ ⁻²	Na, NH ₄ ⁺ , K, Ca, Mg
1986	42	42	42	42	-
1987	42	42	42	42	-
1988	42	42	-	-	-
1989	66	66	-	-	-
1990	60	60	-	-	-
1991	45	45	45	-	-
1992	56	56	55	15	-
1993	61	61	27	27	-
1994	51	51	-	-	-
1995	47	47	-	-	-
1996	46	46	26	26	-
1997	54	54	32	32	-
1998	58	58	-	-	-
1999	65	64	65	65	-
2000	65	65	65	65	-
2001	56	56	56	56	25
2002	41	41	41	41	41
2003	42	42	42	42	42
2004	54	-	54	54	54
2005	66	-	66	66	66
2006	72	-	72	72	72
2007	52	-	52	52	52
2008	49	-	49	49	49
2009 ¹	10	-	10	10	10

1.-Suspendido el muestreo el 19 de febrero de 2009

Tabla 1.-Número de muestras y determinaciones realizadas en la materia particulada sedimentable

Un comportamiento muy interesante es el del mercurio, que se determinó en la fracción insoluble en las muestras desde 1992 a 2003. Las medias anuales del mercurio constituyen grupos homogéneos en los periodos 1992-1997; 1998-2001 y 2002-2003. El descenso producido en el año 1998 lo consideramos relacionado con el cese de actividad minera en nuestro país, y la necesidad de importar las menas metálicas para la producción de cinc de latinoamérica.

5.2.-Materia particulada en suspensión

La norma *UNE-EN 12341: 2015* define materia particulada en suspensión como la noción de todas las partículas rodeadas de aire en un volumen de aire dado y no perturbado. En la revisión de la legislación relacionada con la calidad hemos visto cómo a lo largo del tiempo se han cuantificado diferentes parámetros dentro del aerosol en suspensión. En el seno del Convenio de colaboración con el Ayuntamiento de Cartagena, en el año 1990 iniciamos el estudio del aerosol en suspensión con tres muestreadores de alto volumen MCV CAV-A, sin punto de corte específico, es decir, partículas totales en suspensión (PTS), situados en tres puntos de la ciudad. En el año 2003 instalamos un captador con punto de corte a 10 μm (PM10), (Digitel modelo DH80) en el punto de muestreo de la Plaza de Bastarreche, manteniendo en este punto de muestreo durante tres meses las determinaciones con el captador PTS. La tabla 2 recoge las muestras y determinaciones de TSP.

El Ayuntamiento de Cartagena decidió el traslado de la estación de vigilancia de la calidad del aire de la Plaza de Bastarreche al Puente de Mompeán en julio de 2005. En el año 2004 iniciamos un estudio coordinado por el Dr. Querol Carceller para el Ministerio de Medio Ambiente, Querol et al. (2005, 2006a y 2006b). Para este estudio se dispuso de dos captadores (uno PM10 y otro PM2,5; MCV y Digitel DH80, respectivamente) en Santa Ana, y del PM10 situado en Bastarreche (trasladado a Mompeán meses después). El captador PM2,5 de Santa Ana se trasladó a Mompeán en el año 2006. Las tablas 2 y 3 recogen los periodos de muestreo y las determinaciones realizadas.

ESTACIÓN DE MUESTREO DE BASTARRECHE

Año	Peso (FB)	Pb (FB/AA)	Otros Metales (AA)
1990	214	209	-
1991	191	214	25 (Zn, Cd, Cu)
1992	198	245	47 (Zn, Cd, Cu)
1993	202	246	48 (Zn, Cd, Cu)
1994	146	186	46 (Zn, Cd, Cu)
1995	158	197	42 (Zn, Cd, Cu, Fe, Mn)
1996	185	215	29 (Zn, Cd, Cu, Fe, Mn)
1997	180	210	33 (Zn, Cd, Cu, Fe, Mn)
1998	190	240	51 (Zn, Cd, Cu, Fe, Mn)
1999	209	232	17 (Zn, Cd, Cu, Fe, Mn)
2000	198	241	43 (Zn, Cd, Cu, Fe, Mn)
2001	128	127	-
2002	205	205	-
2003 (hasta 30/6)	113	113	-

ESTACIÓN DE MUESTREO DE LO CAMPANO

Año	Peso (FB)	Pb (FB/AA)	Otros Metales (AA)
1990	201	197	-
1991	184	203	19 (Zn, Cd, Cu)
1992	188	231	43 (Zn, Cd, Cu)
1993	195	239	47 (Zn, Cd, Cu)
1994	149	195	46 (Zn, Cd, Cu)
1995	164	195	39 (Zn, Cd, Cu, Fe, Mn)
1996	183	214	31 (Zn, Cd, Cu, Fe, Mn)
1997	177	210	33 (Zn, Cd, Cu, Fe, Mn)
1998	189	241	52 (Zn, Cd, Cu, Fe, Mn)
1999	209	242	17 (Zn, Cd, Cu, Fe, Mn)
2000	189	228	39 (Zn, Cd, Cu, Fe, Mn)
2001 (hasta 23/7)	120	120	-

ESTACIÓN DE MUESTREO DE SAN GINÉS

Año	Peso (FB)	Pb (FB/AA)	Otros Metales (AA)
1990	216	209	-
1991	186	207	21 (Zn, Cd, Cu)
1992	181	219	41 (Zn, Cd, Cu)
1993	203	244	47 (Zn, Cd, Cu)
1994	149	193	48 (Zn, Cd, Cu)
1995	139	178	38 (Zn, Cd, Cu, Fe, Mn)
1996	175	204	29 (Zn, Cd, Cu, Fe, Mn)
1997	172	204	32 (Zn, Cd, Cu, Fe, Mn)
1998	180	228	48 (Zn, Cd, Cu, Fe, Mn)
1999	209	242	18 (Zn, Cd, Cu, Fe, Mn)
2000	201	239	38 (Zn, Cd, Cu, Fe, Mn)
2001	163	162	-
2002	202	202	-
2003 (hasta 30/6)	114	116	-

Tabla 2.- Número de muestras y determinaciones realizadas en la materia particulada en suspensión (TSP), estaciones de muestreo de Bastarreche, Lo Campano y San Ginés

ESTACIÓN DE MUESTREO DE BASTARRECHE

Inicio de la toma de muestra 30 de marzo de 2003 finaliza el 25 de julio de 2005

Año	Peso (FB,FQ)	Pb (FB,FQ)	Otras especies (FQ)
2003	272	247	-
2004	362	275	78 ¹
2005	145	145	20 ¹

ESTACIÓN DE MUESTREO DE MOMPEÁN

Fecha de puesta en funcionamiento en Mompeán 26 de julio de 2005

Año	Peso (FB,FQ)	Pb (FB,FQ)	Otras especies (FQ)
2005	189	199	-
2006	364	350	8 ¹
2007	365	285	78 ¹
2008	359	358	151(Cd, Ni, As)
2009	320	320	132(Cd, Ni, As)

ESTACIÓN DE MUESTREO DE MOMPEÁN

Año	Peso (FQ/FB)	Pb (FQ)	Otros Metales (FQ)
2006	65	14	14 ¹
2007	89	81	81 ¹
2008	47	-	-
2009	327	-	-

ESTACIÓN DE MUESTREO DE SANTA ANA

Año	Peso (FQ/FB)	Pb (FQ)	Otros Metales (FQ)
2004	83	83	83 ¹
2005	15	15	15 ¹

¹ Analitos cuantificados Al (Al₂O₃), Ca, K, Na, Mg, Fe, S (SO₄²⁻), P, Ti, Li, Co, As, Se, Rb, Y, Zr, Cd, Sn, Sb, Cs, La, Ce, Pr, Nd, Hf, Tl, Th, U y Mo.

Tabla 3.- Número de muestras y determinaciones realizadas en la materia particulada en suspensión (PM₁₀), estaciones de muestreo de Bastarreche y Mompeán

La *figura 9* recoge la ubicación de los puntos de muestreo en la ciudad, el tipo de captador y las muestras y determinaciones realizadas por año se recogen en las tablas 2 a 4. Los filtros utilizados fueron de fibra de vidrio (FB), ésteres de celulosa (AA) y fibra de cuarzo (GQ).

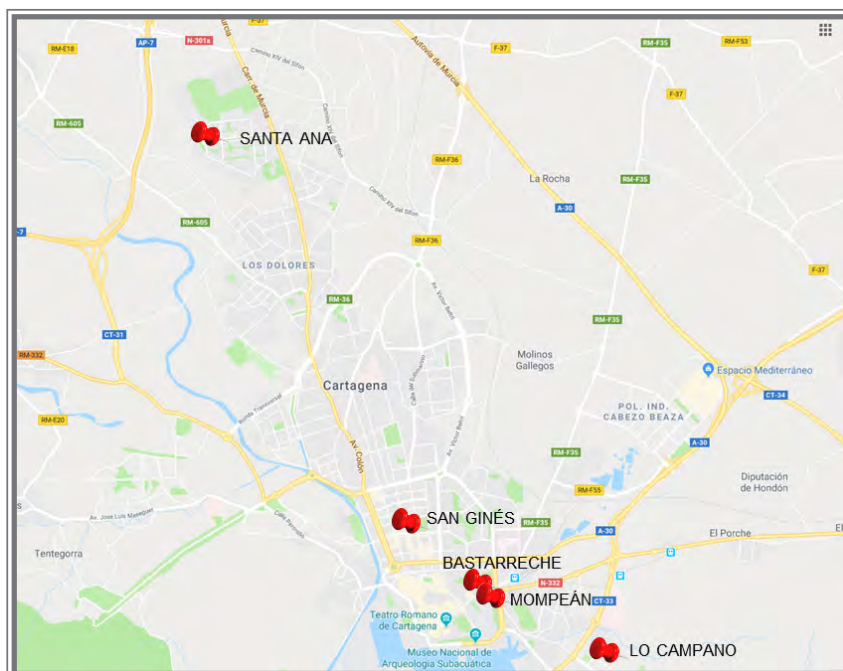


Figura 9.-Ubicación de los puntos de muestreo de PTS, PM10 y PM2,5 en Cartagena

En relación con las partículas totales en suspensión (TSP) de los tres puntos de muestreo el que presentaba los valores más altos era la Plaza de Bastarreche, seguida de Lo Campano y San Ginés. Aunque para algunos años, 1993 y 1998, no se encuentra significación estadística en la diferencia de medias entre Lo Campano y San Ginés. Hay que señalar la importante variación espacial y temporal. Para el plomo, en los años 1990 a 1992 el punto con mayores concentraciones es Lo Campano, disminuyendo de modo drástico los valores de plomo en este punto de muestreo como consecuencia del cese de la actividad en la fundición de plomo. Repercutiendo esta disminución de un modo también

acusado en la Plaza de Bastarreche y con menos intensidad, pero una clara disminución, en San Ginés. Los valores medios de plomo siguen disminuyendo, aunque de un modo mucho menos acusado, hasta el año 2003, Moreno-Grau et al. (1997, 1999, 2000) Negral et al. (2008), *figuras 10 a y 10 b*.

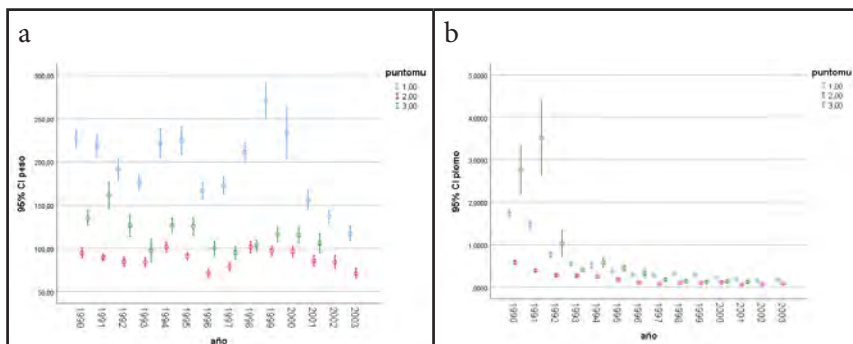


Figura 10.-Partículas totales en suspensión. 1 Bastarreche, 2 San Ginés, 3 Lo Campano. a) masa de las PTS, $\mu\text{g}/\text{m}^3$. b) contenido en plomo, $\mu\text{g}/\text{m}^3$

¿Qué supuso en la ciudad el cese de la actividad de la fundición de plomo?, la disminución de la media de los valores de las PTS anteriores al cierre de Peñarroya en relación con la media tras su cierre y antes del de potasas supuso un 24,6 % en Lo Campano; un 13,9 % en Bastarreche y un 2,2 % en San Ginés. En cuanto al plomo, la disminución en Lo Campano es del 88,6 %, en Bastarreche del 77,6 % y en San Ginés del 67,4 %. Mientras que el cese de la actividad de Potasas produjo una disminución del 40,3 % en las PTS en Bastarreche y del 10,6 % en San Ginés, y una disminución del plomo del 48,9 % en Bastarreche y del 48,8 % en San Ginés, (*figura 11a y 11 b*). Hay que recordar que la prohibición definitiva de venta de gasolina con plomo fue en noviembre de 2002, por lo que una parte de la disminución del plomo es atribuible al incremento progresivo en el uso de combustibles sin este aditivo, hasta su prohibición total.

Otro aspecto interesante para comentar es el efecto del cambio en el tipo de muestreo, cuando se incorpora un cabezal PM10 al muestreo, se están eliminando una parte considerable de las partículas de mayor tamaño,

por lo que el efecto en la masa debe ser importante. En el periodo que mantuvimos funcionando en paralelo el captador de PTS y el PM10 se produjo una disminución en el valor medio mensual de la masa recogida entre el 61,3 y el 64,3 %, con un valor medio de 62,7 %. Mientras que en el plomo la disminución fue del 32,0 % al 49,9 % con un valor medio de 41,6 %. Lo que dicho de otra forma viene a querer decir que en las partículas que se desechan en el muestreo con el cabezal con punto de corte a 10 μm , sigue habiendo plomo, donde estamos eliminando un 60 % de masa, solo eliminamos un 40 % de plomo. Esto me lleva a una reflexión: desde mi punto de vista los estudios del aerosol atmosférico deben mirar todos los rangos de tamaño y no centrarse especialmente en aquellos que implican las regiones traqueobronquial de las vías respiratorias, ya que en los efectos negativos entran en juego otros factores que pueden ser importantes a la hora de definir los efectos sobre la salud.

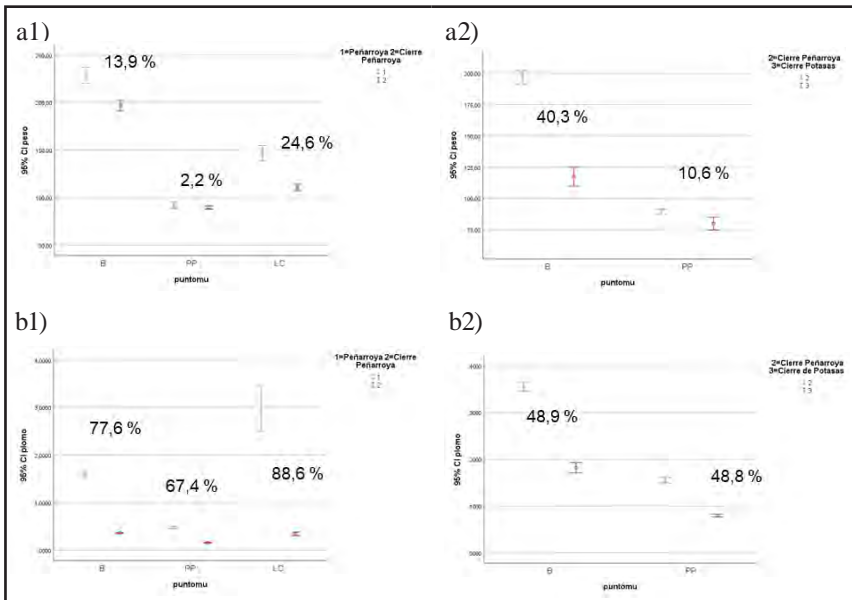


Figura 11.-Efecto del cese de las actividades industriales en la masa y el plomo en el aerosol atmosférico en suspensión (PTS) en cada punto de muestreo. a) Masa de las PTS, $\mu\text{g}/\text{m}^3$. a1) Cese de la actividad en la fundición de plomo de Peñarroya. a2) Cese de la actividad en la planta de fertilizantes de Potasas y derivados. b) Contenido en plomo en las PTS, $\mu\text{g}/\text{m}^3$. b1) Cese de la actividad en la fundición de plomo de Peñarroya. b2) Cese de la actividad en la planta de fertilizantes de Potasas y derivados. B Plaza de Bastarrece, PP San Ginés, LC Lo Campano

A partir del año 2003 estudiamos la fracción PM10 del aerosol atmosférico en la Plaza de Bastarreche, punto de la red de vigilancia de la calidad del aire que fue traslado a una ubicación próxima, menos afectada por el tráfico rodado, el 25/26 de julio del año 2005, la nueva ubicación se localiza en el cruce de la calle Mompeán con el Paseo de Delicias. Se produce una disminución estadísticamente significativa en los valores medios anuales de la fracción PM10 con el traslado a Mompeán, del 23,2 % para la masa y del 55,4 % para el plomo.

Los mayores valores de PM10 se encuentran en los años 2003 ($42,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$) y 2004 ($39,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$), muy próximos al valor límite anual para la protección a la salud humana, que en el año 2003 se situaba en $43,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ y en el año 2004 en $41,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Los valores medios de anuales de los años 2005 ($33,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$) [$37,52 \mu\text{m}/\text{m}^3$ de los días muestreados en Bastarreche, y $28,8 \mu\text{m}/\text{m}^3$ de los días muestreados en Mompeán]; 2006 ($33,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$); 2007 ($34,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$); 2008 ($29,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$) y 2009 ($25,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$) se encuentran todos por debajo del valor límite anual fijado por la legislación ($40 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Hay que señalar que los valores de Mompeán se encuentran en el rango de concentraciones de fondo urbano en España y en Europa, Querol et al. (2006a), (2006b).

Los años estudiados encontramos superaciones del valor límite diario de protección de la salud humana (que en 2003 se situaba en $60 \mu\text{g}/\text{m}^3$, en 2004 en $55 \mu\text{g}/\text{m}^3$ y a partir de 2005 en $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$), superándose en Bastarreche en 2003 en 25 días, en 2004 en 45 ocasiones y en 33 días en 2005 (en el periodo muestreado), siendo 35 el máximo de días admisibles de superación. En Mompeán los días con superación del valor límite diario son 4 (en el periodo muestreado) en 2005 (serían 37 días en el año completo teniendo en cuenta los dos puntos de muestreo) y 33; 29 y 18 para 2006, 2007 y 2008.

En cuanto al plomo, se mantiene la tendencia a la disminución en los valores medios anuales encontrada ya para el plomo en las PTS. Los valores medios fueron de $0,091 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en 2003; $0,057 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en 2004; $0,027 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de los días muestreados en Bastarreche y $0,025 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de los días muestreados en Mompeán en el año 2005; $0,036 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en 2006; $0,034 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en 2007; $0,035 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en 2008 y $0,015 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en 2009.

El disponer de modo simultáneo de captadores con punto de corte a 10 μm y 2,5 μm , permite analizar las diferencias entre las especies presentes en los dos tipos de muestras. Centrándonos en los datos de masa y plomo:

Para el punto de muestreo de Santa Ana, en el año 2004 el valor medio de la fracción PM10 fue de 47,0 $\mu\text{m}/\text{m}^3$ y la de PM2,5 de 22,55 $\mu\text{m}/\text{m}^3$, lo que supone una disminución del 52,0 %, mientras que en Mompeán los datos de PM2,5 de 2006, 2007 y 2008 son, respectivamente 24,6; 22,3 y 21,5 $\mu\text{m}/\text{m}^3$, que supone una disminución en el periodo completo del 31,2 % (26,7 % al 35,2 %).

En cuanto al plomo, en Santa Ana, en la fracción PM10 el contenido en plomo en 2004 fue de 0,009 $\mu\text{m}/\text{m}^3$, y en la fracción PM2,5 de 0,005 $\mu\text{m}/\text{m}^3$, lo que supone un 36,8 %. En Mompeán el valor medio anual de plomo en la fracción PM2,5 fue de 0,014 $\mu\text{m}/\text{m}^3$ en 2006 y en 2007, que supone para el conjunto de los dos años un 30,1 %.

En 2004 el valor medio anual encontrado para la fracción PM10 en Santa Ana excede el valor límite legal establecido, dato sorprendente, pues Santa Ana es un área residencial de la ciudad. Se dio la circunstancia de que se realizaban obras en la vecindad de la Estación de vigilancia de la calidad del aire. Las partículas provenientes de procesos mecánicos, hemos visto ya que son partículas gruesas, por lo que al utilizar un captador con punto de corte a 2,5 μm estamos eliminando una masa importante de partículas, en este caso algo más del 50 % de la masa de la fracción PM10 corresponde a partículas que son rechazadas por el cabezal PM2,5, la disminución en el contenido en plomo en la fracción PM2,5 en este punto de muestreo es menor que la disminución de la masa, lo que indica que las partículas que se rechazan contienen este metal. En Mompeán la reducción en la masa es aproximadamente de la misma magnitud que la reducción de plomo (sobre el 30 %), las partículas rechazadas contienen plomo, pero el orden de magnitud del descenso es similar en los dos puntos de muestreo, no así el de la masa de las partículas. Dicho de otro modo, en los dos casos el cabezal PM2,5 rechaza partículas con contenido en plomo, pero en Santa Ana el rechazo tiene un menor contenido en este metal.

En relación con la fracción PM2,5 en ninguno de los años estudiados en cada uno de los dos puntos de muestreo se supera el límite

anual, aunque el valor de Mompeán en 2006 está muy próximo. Otro aspecto destacable la similitud en los valores medios anuales entre Santa Ana y Mompeán, con valores por encima de los estimados para el fondo urbano en los años 2004 a 2007.

5.2.1.-Modelos de receptor

Dentro de la gestión de la calidad del aire se pueden plantear dos tipos de modelos, los de fuente y los de receptor. Un modelo de fuente requiere conocer las emisiones de las fuentes, las ecuaciones que gobiernan la dispersión de los contaminantes, los factores físicos y ambientales implicados, y los procesos de transformación química. Como la atmósfera es un sistema muy complejo, aunque este tipo de modelos se han desarrollado enormemente siguen requiriendo una gran cantidad de recursos para los cálculos y se tienen que introducir simplificaciones, por lo que no siempre los modelos matemáticos permiten abordar el conjunto de estrategias necesarias para la gestión de la calidad del aire, Hopke y Cohen (2011).

Así se han desarrollado otras herramientas complementarias, los modelos de receptor que buscan definir el origen de los contaminantes que causan unos niveles de calidad del aire en un punto determinado. Los modelos de receptor más utilizados se engloban en dos grandes categorías, los basados en el balance químico de masa y los fundamentados en análisis factorial. En el enfoque del balance químico de masa, se utilizan las concentraciones de los contaminantes a nivel de receptor, incluidas sus incertidumbres, junto con las huellas químicas de las fuentes, los perfiles de fuente. En el enfoque del análisis multivariable de factores, se utilizan las concentraciones ambientales y sus incertidumbres y el modelo calcula el perfil de los factores y la masa atribuible a cada uno, Watson et al. (2008), Belis et al. (2015).

A los datos de aerosol atmosférico de Cartagena obtenidos en Bastarreche y Santa Ana entre 2004 y 2008 se le aplicaron dos tipos de modelo de receptor, uno basado en el Análisis de componentes principales y regresión lineal múltiple y el segundo en la metodología de factorización matricial positiva, Negral et al. (2008).

Los factores extraídos por el ACP-RLM, con sus contribuciones en porcentaje a la masa total de PM10 y PM2,5, se asocian a las siguientes fuentes:

a) Para PM10 en Bastarreche: Mineral o crustal 25,0 %; Tráfico 19,0 %; Secundario 17,0 %; Fábrica local de producción de zinc electro-lítico 3,0 %; Marino 3,0 % y Astillero 2,0 %.

b) Para PM10 en Santa Ana: Mineral o crustal 30,0 %; Tráfico 26,0 %; Secundario 22,0 %; Industrial de Cartagena 12,0 % y Marino 5,0 %.

c) PM2,5 en Santa Ana: Tráfico 40,0 %; Industrial de Cartagena 27,0 %; Mineral o crustal 9,0 %; Marino 2,0 % y Fábrica local de producción de zinc electrolítico 0,03 %.

Los factores extraídos por la PMF, con sus contribuciones en porcentaje a la masa total de PM10 y PM2,5, se asocian a las siguientes fuentes:

a) Para PM10 en Bastarreche: Tráfico 22,0 %; SO_4^{2-} secundario 19,0 %; NO_3^- secundario 16,1 %; Marino 16,0 %; Central eléctrica e influencia local 8,2 %; Refinería 7,7 %; Intrusión y otros crustales 6,4 % y Fábrica local de producción de zinc electrolítico 4,5 %.

b) Para PM10 en Santa Ana: NO_3^- secundario 26,0 %; Tráfico 16,0 %; Intrusión y otros crustales 15,6 %; Marino 13,9 %; SO_4^{2-} secundario 9,8 %; Refinería 8,4 %; Central eléctrica e influencia local 8,1 % y Fábrica local de producción de zinc electrolítico 2,0 %.

c) Para PM10 en Mompeán: NO_3^- secundario 34,5 %; SO_4^{2-} secundario 15,4 %; Marino 12,5 %; Tráfico 11,1 %; Intrusión y otros crustales 11,0 %; Refinería 8,1 %; Central eléctrica e influencia local 7,4 % y Fábrica local de producción de zinc electrolítico 0,0 %.

d) PM2,5 en Santa Ana: NO_3^- secundario 27,2 %; SO_4^{2-} secundario 26,5 %; Marino 14,6 %; Tráfico 7,3 %; Influencia de la construcción 7,0 %; Refinería 6,2 %; Intrusión y otros crustales 5,8 % y Fábrica local de producción de zinc electrolítico 5,3 %.

e) PM2,5 en Mompeán: SO_4^{2-} secundario 26,4 %; NO_3^- secundario 26,1 %; Intrusión y otros crustales 13,1 %; Central eléctrica e influencia local 9,5 %; Marino 8,1 %; Refinería 6,5 %; Fábrica local de producción

de zinc electrolítico 6,2 % y Tráfico 4,0 %.

Los resultados obtenidos pusieron de manifiesto la complementariedad de los dos modelos de receptor aplicados, aportando una visión coherente de la contribución de las diferentes fuentes antropogénicas y naturales al material particulado, destacando la importancia del tráfico rodado como fuente antropogénica de gran relevancia, Querol et al. (2007), (2008), Negral et al. (2008).

5.2.2.-Episodios de origen natural

Uno de los objetivos del estudio coordinado por el Dr. Querol para el Ministerio de Medio Ambiente era el definir los días con episodios de partículas de origen natural para poder aplicar lo dispuesto para los aportes naturales en la *Directiva 2008/50/CE*. Para dar cumplimiento a este objetivo se utilizaron diversas herramientas: de información geográfica, con información meteorológica sobre las situaciones sinópticas a diferentes altitudes, y las condiciones meteorológicas locales, el análisis de retrotrayectorias, mapas de aerosoles, imágenes de satélite. Con el análisis de retrotrayectorias se clasificaron los días estudiados en función de la procedencia de las masas de aire. En base a este conjunto de información se definieron los escenarios de intrusión de polvo africano. Diversos autores han estudiado los escenarios de intrusión, con cuatro situaciones bien definidas, Escudero et al. (2005):

Tipo A: Alta norteafricana a nivel de superficie, el arco atlántico es la vía por la que el polvo africano alcanza la Península Ibérica. En esta situación no está presente el anticiclón de las Azores.

Tipo B: Depresión atlántica centrada en el noroeste de África, el oeste de la Península Ibérica o el sudoeste de la costa portuguesa con una cresta asociada sobre el mar Mediterráneo. El polvo africano llega a la Península Ibérica debido a un flujo hacia el norte desde África que transporta el polvo en los niveles inferiores y superiores, un sistema de bajas presiones se sitúa al oeste de la Península Ibérica.

Tipo C: Una depresión norteafricana. Un sistema de tres centros de presión controla los flujos que afectan el sur de Europa y la cuenca del Mediterráneo: un sistema de bajas presiones sobre el norte de África

ca, el anticiclón centrado en las Azores y altas presiones sobre Europa del Este o la cuenca del Mediterráneo oriental. Este escenario podría considerarse una rotación del patrón anterior, con la depresión en una posición oriental. En este caso, el transporte de polvo africano hacia la Península Ibérica se realiza a través del Mediterráneo y se limita a los niveles más bajos.

Tipo D: Altas presiones en las capas altas sobre el norte de África. Este escenario está asociado con bajas térmicas en el norte de África, o incluso en la Península Ibérica, debido al intenso calentamiento en verano. Una vez que el sistema convectivo ha inyectado el polvo en la parte media de la troposfera (hasta 5000 m), un transporte masivo de polvo cubre la cuenca del Mediterráneo occidental y la Península Ibérica, formando un gran penacho de polvo hacia el norte.

Tipo E: Débil gradiente de presión a nivel de superficie, Negral et al (2012). Situación que se produce al principio, al final o en la transición entre dos escenarios de los tipos A a D descritos. El anticiclón de las Azores se encuentra debilitado, este estancamiento, ante situaciones de calentamiento, favorece procesos convectivos, favoreciendo la resuspensión de polvo, por lo que sería especialmente intenso en los meses de verano.

5.3.-Bioaerosol: aeropalinología

Como hemos indicado, no se ha desarrollado la legislación específica en relación a la contaminación de origen biológico. Existen diversas Asociaciones Científicas a nivel internacional centradas en el estudio del contenido en granos de polen y esporas de hongos en la atmósfera que han promovido la puesta en marcha de la norma *EN 16868: 2019* desarrollada por el grupo de trabajo 39 del Comité técnico 264 de Calidad del aire del Comité Europeo de Normalización (CEN) "*Ambient air. Sampling and analysis of airborne pollen grains and fungal spores for networks related to allergy-Volumetric Hirst Method*", tras varias revisiones de borradores anteriores.

Nuestro grupo de investigación, antes de incorporar en el año 1993 el muestreo con el método volumétrico de Hirst, utilizamos el método volumétrico desarrollado por Suárez-Cervera y Seoane-Camba (1983, 1988) y que tuvimos operativo para la caracterización de la aeromicroflora de Cartagena hasta 1997. La base de datos aeropalínológica de Cartagena, por el método de Hirst, se inicia en el año 1993 y se mantiene hasta la actualidad.

Si analizamos el índice polínico anual (IPA) para el polen total y para el conjunto de los tipos polínicos herbáceos y arbóreos del bioaerosol de Cartagena en el periodo 1993-2018, observamos una importante variabilidad interanual, con un primer periodo con una clara disminución de los IPA, y un posterior aumento, para producirse una nueva disminución hasta 2017. Si observamos las precipitaciones en la ciudad para el mismo periodo de tiempo, podemos ver que en el periodo 1993-2002 todos los años menos 2000 se encuentran por debajo de la isoyeta de 300 mm, en el periodo 2003-2010, salvo 2005 y 2006, el resto de años se encuentran por encima de esa isoyeta, para nuevamente en el periodo 2011-2018 registrarse precipitaciones anuales por debajo de los 300 mm. Hemos calculado los valores medios de las precipitaciones en esos tres periodos, resultando 191,1; 337,1 y 175,8 mm, respectivamente. La *figura 12* recoge las precipitaciones anuales (a) y los IPA para el polen total y el conjunto de granos de polen en el bioaerosol de especies herbáceas y arbóreas.

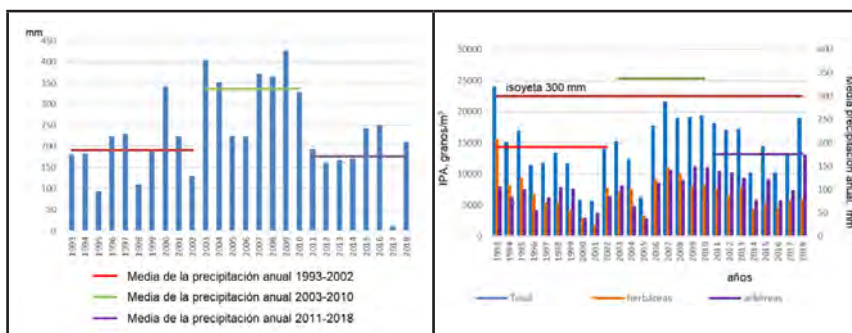


Figura 12.-Precipitaciones anuales en Cartagena e índices polínicos anuales para el polen total, y el conjunto de granos de polen de especies herbáceas y arbóreas

La *figura 13* presenta la evolución de los valores de los IPA para el polen total, de plantas herbáceas y arbóreas para cada uno de los periodos, con la línea de tendencia. La tendencia es negativa para el primer y el tercer periodo, y positiva en el segundo. La pendiente de la recta de tendencia es significativa al 95 % para el descenso del polen total y de las plantas herbáceas en el primer periodo, y para el incremento de las plantas arbóreas en el segundo periodo. Encontrando para este segundo periodo que el aumento del polen total es significativo al 94,7 %. No hay significación estadística para el tercer periodo.

Este comportamiento lo interpretamos como la fuerte dependencia de las plantas herbáceas de las precipitaciones, ya indicado por otros autores como García Mozo et al. (2019). En los periodos con una pluviometría favorable, los tipos polínicos de plantas herbáceas en el bioaerosol de Cartagena predominan sobre las arbóreas, cuando se producen descensos en las precipitaciones las especies que responden con mayor rapidez son las herbáceas, y aunque el descenso se produce para los dos tipos, el de las herbáceas es más acusado, invirtiéndose la predominancia de unas sobre otras.

En el bioaerosol de la Región de Murcia hemos identificado 63 tipos polínicos. 52 en Cartagena de los que consideramos mayoritarios 14: *Amaranthaceae*, *Artemisia*, *Cupressaceae*, *Morus*, *Olea*, *Palmae*, *Pinus*, *Plantago*, *Platanus*, *Poaceae*, *Quercus*, *Rumex*, *Urticaceae* y *Zygophyllum*; minoritarios 8: *Acer*, *Betula*, *Brassicaceae*, *Casuarina*, *Mercurialis*, *Populus*, *Theligonaceae* y *Tubiflorae* (compuestas tipo *Senecio*) y muy minoritarios 22: *Alnus*, *Apiaceae*, *Cucurbitaceae*, *Cyperaceae*, *Echium*, *Efedra*, *Ericaceae*, *Fabaceae*, *Fraxinus*, *Juglans*, *Lamiaceae* (Labiadas), *Liguliflorae* (compuesta tipo *Sonchus*), *Ligustrum*, *Lilium*, *Myrtaceae*, *Salix*, *Schinus*, *Sideritis*, *Tamarix*, *Thymelaea*, *Typha* y *Ulmus*. Encontrando de modo irregular y en pequeñas cantidades los tipos polínicos: *Araucaria*, *Larix*, *Cannabis*, *Laurus*, *Mimosaceae*, *Rhamnus*, *Ricinus* y *Sambucus*.

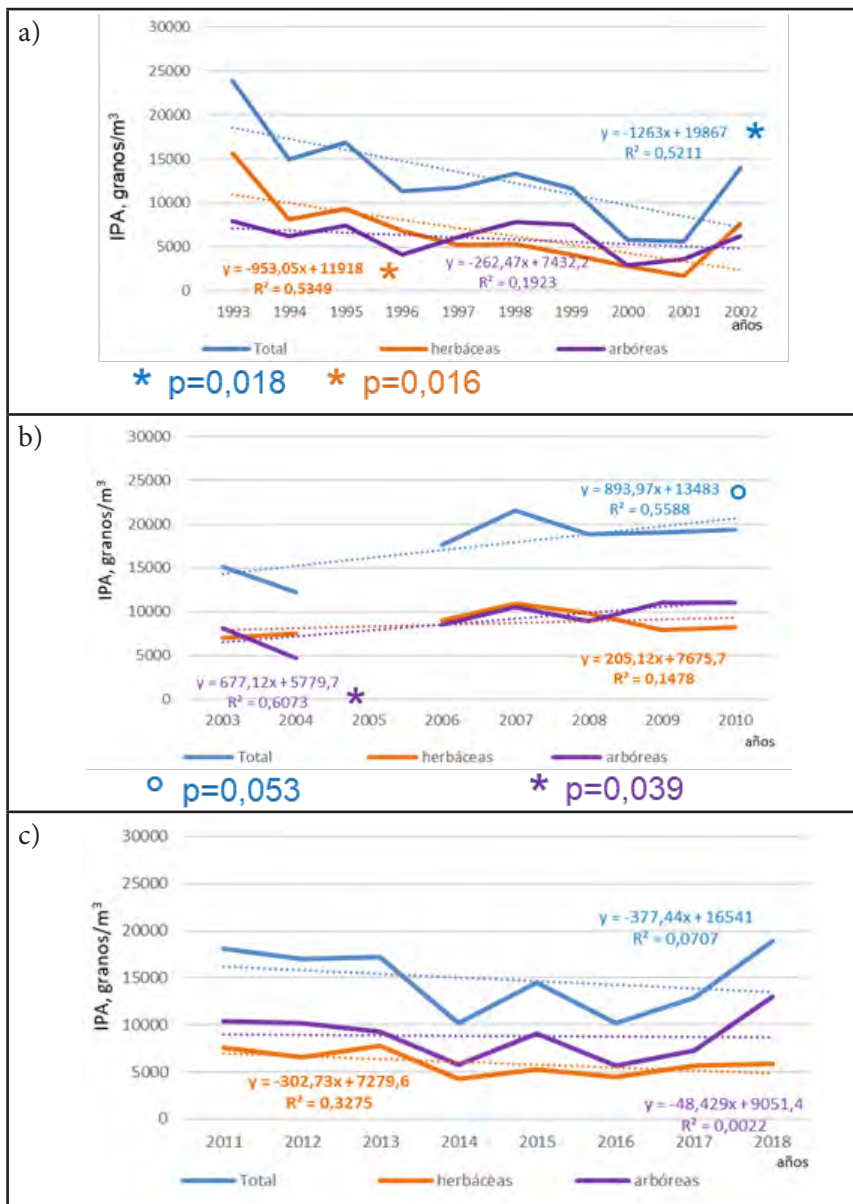


Figura 13.- Evolución de los valores del índice polínico anual (IPA, granos/m³) para el polen total de plantas herbáceas y arbóreas en Cartagena 1993-2018. a) 1993-2002. b) 2003-2010 y c) 2011-2018

6.- Líneas de trabajo actuales y perspectivas de futuro

Nuestro grupo de trabajo en este momento está implicado en un estudio piloto sobre la repercusión de la actividad portuaria en la calidad del aire en Cartagena, preferentemente debida al tráfico de cruceros, utilizando sensores de bajo coste con el complemento del análisis de los datos de la red de vigilancia de la calidad del aire de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia.

Los estudios aerobiológicos se han realizado con continuidad desde su puesta en marcha. En el año 2008 se nos concedió un Proyecto de la Fundación Séneca (08849/PI/08), que nos permitió, con la colaboración del Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Región de Murcia y los Servicios de Alergia e Inmunología Clínica de los Hospitales Reina Sofía de Murcia y Rafael Méndez de Lorca, poner en marcha la Red Aerobiológica de la Región de Murcia, con un punto de muestreo en Murcia desde 2009 y en Lorca desde 2010. Los datos de la red se difunden a través de la web del COFRM, de la Asociación AlergoMurcia, del Comité de Aerobiología de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica, de la Red Española de Aerobiología y de la Red Europea de Aeroalérgenos. Acabamos de firmar un Convenio de colaboración con el Ayuntamiento de Murcia, por lo que en breve la información de Murcia también estará disponible en el área de salud de la web de ese Ayuntamiento.

En colaboración con la Universidad de Castilla-La Mancha hemos obtenido financiación del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, para el proyecto titulado Situaciones meteorológicas de singular importancia para la composición aerobiológica de la atmósfera y pro-

yecciones en escenarios de cambio climático (*RTI2018-096392-B-C21*), en el que queremos averiguar cómo influyen determinadas situaciones meteorológicas en la composición aerobiológica del aerosol atmosférico, como pueden ser las intrusiones de aire procedentes del continente africano, o eventos locales intensos, fuertes precipitaciones o rachas de viento. En este proyecto, además de los recuentos de granos de polen y esporas de hongos tradicionales se emplearán técnicas moleculares de secuenciación masiva y se complementará el muestreo aerobiológico con el método de Hirst con el estudio del contenido en tipos polínicos y fúngicos en el aerosol atmosférico sedimentable. Los resultados se integrarán en un modelo general proyectado al futuro para analizar los efectos previstos en los cambios en el clima.

En Cartagena, en relación con el estudio del aerosol atmosférico, considero que hay tres focos de atención. El primero, ya está siendo abordado por la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia y está relacionado con la posible exposición a metales pesados de la población que reside en los pueblos de la Sierra Minera. El segundo, está relacionado con la intensa actividad industrial que se desarrolla en el Valle de Escombreras, en el que además de la Refinería de Petróleos, se acumulan una gran cantidad de empresas del sector químico como CLH, Química del estroncio, Ecocarburantes españoles, Phosphea, Alkion, etc. En mi opinión se debería estudiar la presencia de compuestos orgánicos tanto en la fase gaseosa como en el aerosol atmosférico.

El tercero, vinculado a la planta de plásticos de SABIC, en la pedanía de La Aljorra, en la que se elabora bisfenol A, reconocido como disruptor endocrino por la UE desde 2017 e incluida en la lista de sustancias altamente preocupantes de la Agencia Europea de sustancia Químicas (ECHA), ECHA (2017). Se debería realizar también un estudio de la presencia de este compuesto en el aerosol atmosférico de la Región de Murcia y una evaluación de su efecto como alterador endocrino.

Bibliografía

Baron, P.A., Willeke, K. (2001). *Aerosols Fundamentals. In: Aerosol Measurement. Principles, Techniques and Applications*. Edited by Klaus Willeke and Paul B. Baron. Van Nostrand Reinhold. New York. 45-60.

Belis, C. A., Karagulian, F., Amato, F., Almeida, M., Artaxo, P., Beddows, D. C. S., et al. (2015). *A new methodology to assess the performance and uncertainty of source apportionment models II: The results of two European intercomparison exercises*. Atmospheric Environment, 123, 240–250. doi:10.1016/j.atmosenv.2015.10.068

Castells, T., Arcalís, E., Márquez, J., García, A., Moreno-Grau, S., Bayo, J., Elvira-Rendueles, B., & Suárez-Cervera, M. (1999). *Pollen morphology of *Zygophyllum fabago* L. and its relationship with pollination*. Geo-Eco-Trop, 22: 197-207.

Castells, T., Arcalís, E., Moreno-Grau, S., Bayo, J., Elvira-Rendueles, B., Belchí, J., et al. (2002). *Immunocytochemical localization of allergenic proteins from mature to activated *Zygophyllum fabago* L. (*Zygophyllaceae*) pollen grains*. European Journal of Cell Biology, 81(2), 107–115. doi:10.1078/0171-9335-00223

Cox, C., S., (1995). *Stability of airborne microbes and allergens. In: Bioaerosols handbook*. Edited by Cox, C. S., & Wathes, C. M. Boca Raton: Lewis Publishers. 77-99.

Decreto 833/1975, de 6 de febrero, por el que se desarrolla la Ley 38/1972, de 22 de diciembre, de protección del ambiente atmosférico. BOE 96 de 22 de abril de 1975. Accesible on line en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1975-8450>. [20/05/2019].

Directiva 1996/62/CE del Consejo, de 27 de septiembre de 1996, sobre evaluación y gestión de la calidad del aire ambiente. DOCE 296 de 21 de noviembre de 1996. Accesible on line en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=DOUE-L-1996-81917>. [20/05/2019].

Directiva 1999/30/CE del Consejo, de 22 de abril de 1999, relativa a los valores límite de dióxido de azufre, dióxido de nitrógeno y óxidos de nitrógeno, partículas y plomo en el aire ambiente. DOCE 163 de 29 de junio de 1999. Accesible on line en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=DOUE-L-1999-81189>. [20/05/2019].

Directiva 2000/69/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de noviembre de 2000, sobre los valores límite para el benceno y el monóxido de carbono en el aire ambiente. DOCE 313 de 13 de diciembre de 2000. Accesible on line en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=DOUE-L-2000-82419>. [20/05/2019].

Directiva 2008/50/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 21 de mayo de 2008, relativa a la calidad del aire ambiente y a una atmósfera más limpia en Europa. DOUE 152 de 11 de junio de 2008. Accesible on line en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=DOUE-L-2008-81053>. [20/05/2019].

Escudero, M., Stein, A., Draxler, R. R., Querol, X., Alastuey, A., Castillo, S., & Avila, A. (2006). *Determination of the contribution of northern Africa dust source areas to PM10 concentrations over the central Iberian Peninsula using the Hybrid Single-Particle Lagrangian Integrated Trajectory model (HYSPPLIT) model*. Journal of Geophysical Research, 111(D6). doi:10.1029/2005JD006395

García-Mozo, H., Mestre, A., & Galán, C. (2010). *Phenological trends in southern Spain: A response to climate change*. *Agricultural and Forest Meteorology*, 150(4), 575–580. doi:10.1016/j.agrformet.2010.01.023

Hinds, W.C. (2001). *Physical and chemical changes in the particulate phase*. En: Baron, P.A. y Willeke, K. Eds. *Aerosol Measurement: Principles, Techniques and Applications*. 2 Ed. Wiley Interscience. New York. pp. 83-98.

Hopke, P. K., & Cohen, D. D. (2011). *Application of receptor modeling methods*. *Atmospheric Pollution Research*, 2(2), 122–125. doi:10.5094/APR.2011.016

John, W. (2001). *Size distribution characteristics of aerosols*. En: Baron P.A. y Willeke K. Eds. *Aerosol Measurement: Principles, Techniques and Applications*. 2 Ed. Wiley Interscience. New York. pp. 99-116.

Ley 34/2007, de 15 de noviembre, de calidad del aire y protección de la atmósfera. BOE 275, de 16/11/2007. Accesible on line en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2007-19744>. [20/05/2019].

Ley 38/1972, de 22 de diciembre, de Protección del Ambiente Atmosférico. BOE 309 de 26/12/1972. Accesible on line en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1972-1885>. [20/05/2019].

Moreno-Grau, S., Cascales-Pujalte, J. A., Martínez-García, M. J., Angosto, J. M., Moreno, J., Bayo, J., et al. (2002). *Relationships between levels of lead, cadmium, zinc, and copper in soil and settleable particulate matter in Cartagena (Spain)*. *Water Air and Soil Pollution*, 137(1–4), 365–383. doi:10.1023/A:1015541116891

Moreno-Grau, S., Pérez Tornell, A., Bayo, J., Serrano, J., Moreno, J., & Moreno-Clavel, J. (1997). *Determination of lead in aerosol samples collected on glass fiber filters by an improved atomic absorption spectrometry method*. *Water Air and Soil Pollution*, 96, 145–153.

Moreno-Grau, S., Pérez-Tornell, A., Bayo, J., Moreno, J., Angosto, J.M., Serrano Anierte, J., & Moreno-Clavel, J. (1999) *Partículas totales en suspensión y plomo en el aerosol de las zonas urbanas e industrial de Cartagena, 1990-1997*. En: *Libro Homenaje al Profesor Dr. Joaquín Moreno Clavel*. pp. 717-732. ISBN: 84-8371-104-4.

Moreno-Grau, S., Pérez-Tornell, A., Bayo, J., Moreno, J., Angosto, J. M., & Moreno-Clavel, J. (2000). *Particulate matter and heavy metals in the atmospheric aerosol from Cartagena, Spain*. *Atmospheric Environment*, 34(29–30), 5161–5167. doi:10.1016/S1352-2310(00)00349-6

Negral, L., Moreno-Grau, S., Moreno, J., Querol, X., Viana, M. M., & Alastuey, A. (2008). *Natural and Anthropogenic Contributions to PM10 and PM2,5 in an Urban Area in the Western Mediterranean Coast*. *Water, Air, and Soil Pollution*, 192(1–4), 227–238. doi:10.1007/s11270-008-9650-y

Negral, L., Moreno-Grau, S., Querol, X., Moreno, J., Viana, M., García-Sánchez, A., et al. (2012). *Weak Pressure Gradient over the Iberian Peninsula and African Dust Outbreaks: A New Dust Long-Transport Scenario*. *Bulletin of the American Meteorological Society*, 93(8), 1125–1132. doi:10.1175/BAMS-D-10-05000.1

Norma EN 16868: 2019. *Ambient air. Sampling and analysis of airborne pollen grains and fungal spores for networks related to allergy* - Volumetric Hirst method. Bruselas: CEN.

Norma UNE 16362: 2006. Aire ambiente. Determinación de hidrocarburos aromáticos policíclicos en fase particulada por cromatografía líquida de alta resolución. (ISO 16362:2005). Madrid: AENOR. 32 pp.

Norma UNE 77230: 1998 Aire ambiente. Determinación del plomo particulado en aerosoles, captados en filtros. Método de espectrometría de absorción atómica. Equivalente a ISO 9855:1993. Madrid: AENOR. 14 pp.

Norma UNE 77250: 2001. Calidad del aire. Determinación de hidrocarburos aromáticos policíclicos totales (fase gaseosa y partículas). Captación en filtros de adsorción y análisis por cromatografía de gases/espectrometría de masas. Madrid: AENOR. 30 pp.

Norma UNE-EN 12341: 1999. Calidad del aire. Determinación de la fracción PM 10 de la materia particulada en suspensión. Método de referencia y procedimiento de ensayo de campo para demostrar la equivalencia de los métodos de medida al de referencia. Madrid: AENOR. 28 pp. (Anulada)

Norma UNE-EN 12341: 2015. Aire ambiente. Método de medición gravimétrico normalizado para la determinación de la concentración máscica PM10 o PM2,5 de la materia particulada en suspensión. Madrid: AENOR. 54 pp.

Norma UNE-EN 14902: 2006 Calidad del aire ambiente. Método normalizado para la medida de Pb, Cd, As y Ni en la fracción PM10 de la materia particulada en suspensión. Madrid: AENOR. 56 pp.

Norma UNE-EN 15549: 2008. Calidad del aire. Método normalizado para la medición de la concentración de benzo(a)pireno en el aire ambiente. Madrid: AENOR. 54 pp

Norma UNE-EN 15841: 2010. Calidad del aire ambiente. Método normalizado para la determinación de arsénico, cadmio, plomo y níquel en depósitos atmosféricos. Madrid: AENOR. 34 pp.

Norma UNE-EN 15853: 2010. Calidad del aire ambiente. Método normalizado para la determinación de la deposición de mercurio. Madrid: AENOR. 36 pp.

Norma UNE-EN 15980: 2011. Calidad del aire ambiente. Determinación de la deposición de benzo[a]antraceno, benzo[b]fluoranteno, benzo[j]fluoranteno, benzo[k]fluoranteno, benzo[a]pireno, dibenzo[a,h]antraceno e indeno[1,2,3-cd]pireno. Madrid: AENOR. 36 pp.

Orden de 10 de agosto de 1976 por la que se establecen las normas técnicas para el análisis y valoración de los contaminantes de naturaleza química presentes en la atmósfera. BOE 266 de 5 de noviembre de 1976. Accesible on line en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1976-22131>. [20/05/2019].

Orden TEC/351/2019, de 18 de marzo, por la que se aprueba el Índice Nacional de Calidad del Aire. BOE 75 de 28 de marzo de 2019. Accesible on line en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2019-4494. [20/05/2019].

Punt, W., Hoen, P. P., Blackmore, S., Nilsson, S., & Le Thomas, A. (2007). *Glossary of pollen and spore terminology. Review of Palaeobotany and Palynology*, 143(1–2), 1–81. doi:10.1016/j.revpalbo.2006.06.008

Querol X., Alastuey A., Moreno T., Viana MM., Castillo S., Pey J., Rodríguez S., Cristóbal A., Jiménez S., Pallarés M., de la Rosa J., Artiñano B., Salvador P., Sánchez M., García dos Santos S., Herce Garraleta MD., Fernández Patier R., Moreno-Grau S., Negral I., Minguillón MC., Monofort E., Sanz MJ., Palomo-Marín R., Pinilla-Gil E., Cuevas E. (2006b). *Material Particulado en España: Niveles, composición y contribución de fuentes. Edición bilingüe Español/Inglés*, 41pp/39pp. NIPO 310-06-107-8. Madrid: Ministerio de Medio Ambiente.

Querol, X., Alastuey, A., Moreno, T., Viana, M. M., Castillo, S., Pey, J., et al. (2008). *Spatial and temporal variations in airborne particulate matter (PM10 and PM2.5) across Spain 1999–2005*. *Atmospheric Environment*, 42(17), 3964–3979. doi:10.1016/j.atmosenv.2006.10.071

Querol, X., Viana, M., Alastuey, A., Amato, F., Moreno, T., Castillo, S., et al. (2007). *Source origin of trace elements in PM from regional background, urban and industrial sites of Spain*. *Atmospheric Environment*, 41(34), 7219–

Querol, X.; Alastuey, A.; Moreno, T.; Cristóbal, A.; Pallarés, M.; Pey, J.; Viana, M.; Moreno-Grau, S.; Negral, L.; Salvador, P.; Artiñano, B.; Palomo, R.; Pinilla, E. & Calvo, L. (2005). *Interpretación de series temporales (1999-2003) de niveles de partículas en suspensión en España*. Madrid: MINISTERIO DE MEDIO AMBIENTE. Secretaría General Técnica. Dirección General de Calidad y Evaluación Ambiental. 301 pp.

Querol, X.; Alastuey, A.; Moreno, T.; Viana, M.M.; Castillo, S.; Pey, J.; Rodríguez, S.; Cristóbal, A.; Jiménez, S.; Pallarés, M.; De La Rosa, J.; Artiñano, B.; Salvador, P.; Sánchez, M.; García Dos Santos, S.; Herce Garraleta, M.D.; Fernández-Patier, R.; Moreno-Grau, S.; Negral, L.; Minguilón, M.C.; Monfort, E.; Sanz, M.J.; Palomo-Marín, R.; Pinilla-Gil, E. & Cuevas, E. (2006^a). *Niveles y composición de PM10 y PM2,5 en España*. Madrid: MINISTERIO DE MEDIO AMBIENTE. Secretaría General para la Prevención de la Contaminación y el Cambio Climático. Dirección General de Calidad y Evaluación Ambiental. 443pp.

Real Decreto 102/2001, de 28 de enero, relativo a la mejora de la calidad del aire. BOE 25 de 29 de enero de 2011. Accesible on line en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2011-1645>. [20/05/2019].

Real Decreto 102/2011, de 28 de enero, relativo a la mejora de la calidad del aire. BOE 25 de 25 de enero de 2011. Accesible on line en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2011-1645>. [20/05/2019].

Real Decreto 1073/2002, de 18 de octubre, sobre evaluación y gestión de la calidad del aire ambiente en relación con el dióxido de azufre, dióxido de nitrógeno, óxidos de nitrógeno, partículas, plomo, benceno y monóxido de carbono. BOE 260 de 30 de octubre de 2002. Accesible on line en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2002-20933>. [20/05/2019].

Real Decreto 1321/1992 de 30 de octubre, por el que se modifica parcialmente el Real Decreto 1613/1985, de 1 de agosto, y se establecen nuevas normas de calidad del aire en lo referente a la contaminación por dióxido de azufre y partículas. BOE 289 de 2 de diciembre de 1992. Accesible on line en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-1992-26721. [20/05/2019].

Real Decreto 1613/1985, de 1 de agosto, por el que se modifica parcialmente el Decreto 833/1975, de 6 de febrero, y se establecen nuevas normas de calidad del aire en lo referente a contaminación por dióxido de azufre y partículas. BOE 219 de 12 de septiembre de 1985. Accesible on line en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1985-19376>. [20/05/2019].

Real Decreto 39/2017, de 27 de enero, por el que se modifica el Real Decreto 102/2011, de 28 de enero, relativo a la mejora de la calidad del aire. BOE 24 de 28 de enero de 2017. Accesible on line en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2017-914. [20/05/2019].

Real Decreto 717/1987, de 27 de mayo, por el que se modifica parcialmente el Decreto 833/1975, de 6 de febrero, y se establecen nuevas normas de calidad del aire en lo referente a contaminación por dióxido de nitrógeno y plomo. Accesible on line en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-1987-13418. [20/05/2019].

Seinfeld, J. H., Pandis, S. N. (1998). *Atmospheric chemistry and physics: from air pollution to climate change*. New York: Wiley.

- Sofiev, M, Bergmann, K.Ch. (2013). *Allergenic Pollen: a Review of the Production, Release, Distribution and Health Impacts*. Erscheinungsort nicht ermittelbar: Springer.
- Suárez-Cervera, M., & Seoane-Camba, J. (1983). *Estudio del contenido polínico de la atmósfera de Barcelona, según un nuevo método de filtración*. *Collectanea Botanica* (Barcelona) 14: 587-615.
- Suárez-Cervera, M., & Seoane-Camba, J. (1988). *Informe aerobiológico en relación con el asma epidémico de Barcelona. En: Brots d'Asama produïts per la inhalació de pols de soja*. Ed. Grp. Col.laboratiu per l'estudi de l'asma a Barcelona: 1.57-1.60.
- USEPA (2001). Air Quality Criteria for Particulate Matter. EPA 600/P-99/002aB. Office of Research and Development. Washington: EPA. Accesible on line en: <https://cfpub.epa.gov/ncea/risk/recordisplay.cfm?deid=20810>. [20/05/2019].
- Vergara, N., Moreno-Grau, S., Garcia-Sanchez, A., Moreno, J., Elvira-Rendueles, B., Martinez-Garcia, M. J., & Moreno-Clavel, J. (2009). *Response of Bulk Deposition to Changes in Industrial Activities in a Mediterranean Urban Region*. *Fresenius Environmental Bulletin*, 18(5B), 816–823.
- Vincent, J.H. (1989). *Aerosol sampling: science and practice*. Ed. Wiley. Chichester.
- Vincent, J.H. (2007). *Aerosol sampling: science, standards, instrumentation and applications*. John Wiley & Sons. Chichester.
- Wark, K., Warner, C.F. (1991). *Contaminación del Aire: Origen y Control*. Limusa Noriega. México. 193-202.
- Watson, J. G., Antony Chen, L.-W., Chow, J. C., Doraiswamy, P., & Lowenthal, D. H. (2008). *Source Apportionment: Findings from the U.S. Supersites Program*. *Journal of the Air & Waste Management Association*, 58(2), 265–288. doi:10.3155/1047-3289.58.2.265
- Whitby K.T. (1978). *The physical characteristics of sulfur aerosols*. *Atmospheric Environment* 12:135-159.
- Wyslouzil, B. E., & Wölk, J. (2016). Overview: *Homogeneous nucleation from the vapor phase—The experimental science*. *The Journal of Chemical Physics*, 145(21), 211702. doi:10.1063/1.4962283

PATROCINA



Farmacéuticos

Consejo General de Colegios Farmacéuticos

COLABORAN

