

# ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

VOLUMEN 86. NÚMERO 3 (2020) · JULIO-SEPTIEMBRE  
ACCESO ABIERTO









# ANALES

## RANF

REAL ACADEMIA  
NACIONAL DE FARMACIA

REVISTA CIENTÍFICA

AÑO 2020 · NÚMERO 03

DOI: 10.32440/ANRANF.2020.89.04

DEPÓSITO LEGAL: M 3.869-1958

I.S.S.N. 1697-428X / E-ISSN: 1697-428X

VOLUMEN 86. NÚMERO 3 (2020) · JULIO - SEPTIEMBRE

## SUMARIO

### REVISIÓN

IMPRESIÓN 3D DE MEDICAMENTOS

MIREN GÓMEZ GALPARSORO, EDOETA SANTOS VIZCAÍNO

### MINI-REVISIÓN

COLABORACIÓN HISPANO-ALEMANA EN BIOQUÍMICA MANTENIDA POR MIEMBROS DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA Y POR OTROS BIOQUÍMICOS ESPAÑOLES

JOSÉ ANTONIO CABEZAS FERNÁNDEZ DEL CAMPO

### REVISIÓN

NOMBRAR LOS COSMÉTICOS: LOS ORÍGENES Y CONSOLIDACIÓN DE LA NOMENCLATURA COSMÉTICA INTERNACIONAL

MARTA SUAY-MATALLANA, IGNACIO SUAY-MATALLANA

ENFERMEDADES EPIDÉMICAS Y PANDÉMICAS: CAUSAS, CRONOLOGÍA E IMPLICACIONES SOCIOCULTURALES

RAFFAELLA PAGANI BALLETTI

### CARTA AL EDITOR

OBSERVACIONES A “LA REGULACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN ESPAÑA”

ALFONSO NOGUERA PEÑA

RESPUESTA DE LA AUTORA DEL ARTÍCULO

RAQUEL HIDALGO SANZ





**REAL ACADEMIA  
NACIONAL DE FARMACIA**

Protección de datos: Anales RANF declara cumplir lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

Depósito Legal: M. 3.869-1958

I.S.S.N. 1697-428X

DOI: 10.1016/j.anales.2020.100000

Publicación trimestral

(4 números al año)

© 2020. Anales RANF

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

Anales RANF, a los efectos previstos en el artículo 32.1 párrafo segundo del vigente TRLPI, se opone de forma expresa al uso parcial o total de las páginas de Anales RANF con el propósito de elaborar resúmenes de prensa con fines comerciales.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

*Disponible en internet:*

*[www.analesranf.com](http://www.analesranf.com)*

*Atención al lector:*

*[anales@ranf.com](mailto:anales@ranf.com)*

*Anales RANF.*





---

REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA  
Calle de la Farmacia, 9-11 (Madrid)  
Teléfonos: 91 531 03 07 / 91 531 65 51  
I.S.S.N 1697-428X

---



### **Presidente Comité Editorial**

*Doadrio Villarejo, Antonio L.  
Presidente de la Real Academia  
Nacional de Farmacia*

### **Directora Ejecutiva**

*Salaices Sánchez, Mercedes.  
Vicesecretaria de la Real Academia  
Nacional de Farmacia*

### **Editor Científico**

*Menéndez Ramos, José Carlos  
Académico de Número de la Real Academia  
Nacional de Farmacia*

### **Consejo Editorial**

*Avendaño López, Carmen  
Ribas Ozonas, Bartolomé  
Villar del Fresno, Ángel María  
Sellés Flores, Eugenio  
Lacadena Calero, Juan Ramón  
Francés Causapé, M<sup>a</sup> Del Carmen  
Pascual-Leone Pascual, Ana María  
Rodríguez-Boto, Gregorio  
Salinas Sánchez, Jesús  
Académicos de la Real Academia  
Nacional de Farmacia*

### **Coordinación RANF**

*Manuel Tirado Juárez*

### **Coordinación ARP**

*Luis Javier Aróstegui Plaza*

### **Diseño web**

*Montse López Ferres*

### **Diseño revista**

*M. Nieves Gallardo Collado*

### **Comité Científico**

*Tamargo Menéndez, Juan  
Mayor Zaragoza, Federico  
Rodríguez Artalejo, Antonio  
Puerto Sarmiento, Javier  
García Sacristán, Albino  
Vilas Sánchez, Vicente  
Rivas Martínez, Salvador  
Nombela Cano, César  
del Castillo García, Benito  
Sentandreu Ramón, Rafael  
Sánchez Muniz, Francisco José  
Abelló Gallo, Juan  
Ortega Ortiz de Apodaca, Fidel  
Basante Pol, Rosa  
Alonso Fernández, María José  
Ortiz Melón, José Miguel  
Giménez Gallego, Guillermo  
Medina Jiménez, José M<sup>a</sup>  
Cerdán García-Esteller, Sebastián  
Barcina Angulo, Yolanda  
Domínguez-Gil Hurlé, Alfonso  
Esteban Rodríguez, Mariano  
Monge Vega, Antonio  
Cabezas Fernández del Campo, J. Antonio  
Sanz Pérez, Bernabé  
Guinovart Cirera, Joan J.  
Vallet Regí, María  
Martínez Fernández, Antonio Ramón  
Miras Portugal, M<sup>a</sup> Teresa  
Manzanares Robles, Jorge*

### **Comité Científico Internacional**

*Prof. Aquiles Arancibia Orrego (Chile)  
Prof. Lucette Bardet (Francia)  
Kazuhiro Imai (Japón)  
Fernando Quevedo Ganoza (Perú)  
Vincenzo Tortorella (Italia)  
Geoffrey Burnstock (Gran Bretaña)  
Bernard Portha (Francia)  
Joaquim Alexandre Ribeiro (Portugal)  
Herbert Zimmermann (Alemania)  
Adolfo Pérez Miravete (Méjico)  
Carl - Göran Eden (Suecia)*





## ÍNDICE

### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

p. 157

IMPRESIÓN 3D DE MEDICAMENTOS

MIREN GÓMEZ GALPARSORO, EDORTA SANTOS VIZCAÍNO

p. 179

NOMBRAR LOS COSMÉTICOS: LOS ORÍGENES Y CONSOLIDACIÓN DE LA NOMENCLATURA COSMÉTICA INTERNACIONAL

MARTA SUAY-MATALLANA, IGNACIO SUAY-MATALLANA

p. 189

ENFERMEDADES EPIDÉMICAS Y PANDÉMICAS: CAUSAS, CRONOLOGÍA E IMPLICACIONES SOCIOCULTURALES

RAFFAELLA PAGANI BALLETTI

### MINI- REVISIÓN

p. 173

COLABORACIÓN HISPANO-ALEMANA EN BIOQUÍMICA MANTENIDA POR MIEMBROS DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA Y POR OTROS BIOQUÍMICOS ESPAÑOLES

JOSÉ ANTONIO CABEZAS FERNÁNDEZ DEL CAMPO

### CARTA AL EDITOR

p. 215

OBSERVACIONES A “LA REGULACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN ESPAÑA”

ALFONSO NOGUERA PEÑA

p. 217

RESPUESTA DE LA AUTORA DEL ARTÍCULO

RAQUEL HIDALGO SANZ





# IMPRESIÓN 3D DE MEDICAMENTOS

## 3D PRINTING OF MEDICINES

Miren Gómez Galparsoro<sup>1</sup>, Edorta Santos Vizcaíno<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Faes Farma. Departamento I+D+i

<sup>2</sup>Grupo NanoBioCel, Laboratorio de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Vitoria-Gasteiz, España.

<sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN). Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

<sup>4</sup>Bioaraba, Grupo NanoBioCel, Vitoria-Gasteiz, España.

\*corresponding author: edorta.santos@ehu.eus

### ORIGINAL

#### RESUMEN

La industria farmacéutica está en continua búsqueda de nuevas tecnologías que permitan mejorar las formas de dosificación de las que se dispone, siendo uno de los objetivos el aumento de la adherencia a los tratamientos por parte de los pacientes. En este sentido, la impresión en 3 dimensiones (3DP) es una emergente técnica de fabricación aditiva que ha comenzado a abarcar muchos sectores industriales e influir directa e indirectamente en la calidad de vida de los individuos. Tanto es así, que la 3DP se postula como una de las técnicas que podría contribuir a que se produzca un gran cambio en el sector farmacéutico, permitiendo la personalización de los tratamientos de los pacientes, mejorando la biodisponibilidad de fármacos que presentan problemas de disolución o combinando toda la medicación de un paciente en una sola forma farmacéutica de toma diaria (polypill), entre otros. Esta nueva técnica de producción va a diferir enormemente de las clásicas formas de fabricación farmacéuticas y, en los próximos años puede suponer una transformación revolucionaria en la práctica farmacéutica.

#### ABSTRACT

*The pharmaceutical industry is continually searching for new technologies to improve the characteristics of current medicines. One of the objectives is the increase of adherence to the treatments by patients. Simultaneously, 3-dimensional printing (3DP) is an emerging additive technique that is reaching many sectors of industry and influencing directly and indirectly the quality of life of patients. In this sense, 3DP postulates to be one of the technologies that contribute to the pharmaceutical development, allowing the personalized medicine in patients, improving the bioavailability of drugs with dissolution problems or combining all the medication of the patients in a single tablet (polypill), among others. This new technique will differ greatly from the traditional pharmaceutical manufacturing and in the coming years it may involve a revolutionary transformation in pharmaceutical practice.*

#### Palabras Clave:

industria farmacéutica  
formas de administración  
impresión 3D  
adherencia  
personalización de los tratamientos  
biodisponibilidad  
polypill

#### Keywords:

pharmaceutical industry  
current medicines  
3D printing  
adherence  
personalized medicine  
bioavailability  
polypill



## 1. INTRODUCCIÓN

La revolución industrial del siglo XVIII hizo avanzar notablemente la medicina y supuso un enorme estímulo e impulso para la investigación en la industria farmacéutica. La comercialización de sueros, que facilitaron la aplicación de inyectables, o el uso de quimioterápicos, que ofrecieron nuevas dianas terapéuticas, fueron algunos de los adelantos de la época (1), imprescindibles hasta el momento.

A principios del siglo XIX la historia de la tecnología farmacéutica comenzó a consolidarse y se produjeron los primeros adelantos farmacéuticos. Años después, con el desarrollo de la tecnología, surgió la fabricación de nuevos equipos de laboratorio (pipetas, centrifugadoras, molinos...) y esto facilitó la preparación de formas farmacéuticas tales como comprimidos, cápsulas, inyectables y supositorios.

Los farmacéuticos, a su vez, promovieron la producción de medicamentos, y las compañías farmacéuticas establecieron laboratorios de investigación. El "boom" farmacéutico llegó con el siglo XX, este fue testigo de uno de los mayores acontecimientos socio-sanitarios, el gran progreso farmacéutico. Los continuos avances en tecnología farmacéutica, junto con el descubrimiento de nuevos grupos farmacológicos (sulfamidas, hormonas, psicotrópicos o antihistamínicos), permitieron que la mortalidad materna producida por infecciones surgidas durante el parto disminuyera en más del 90%, o que la adherencia a los tratamientos por parte de los pacientes mejorara, por ejemplo (1).

La necesidad de disponer de medicamentos seguros, eficaces y de calidad se ha convertido en una verdadera preocupación en todos los países, y ello ha determinado que la industria farmacéutica vaya a la vanguardia de la tecnología y utilice todos los medios a su alcance; convirtiéndose, de esta forma, en una de las industrias más reguladas.

El principal objetivo del desarrollo de nuevas técnicas gira en torno a satisfacer exclusivamente las necesidades de cada individuo de forma personalizada (2). Para hacer frente a estos desafíos, es obvio que la investigación farmacéutica es imprescindible y trascendental. Su labor se centra mayormente en la evaluación, desarrollo y adaptación de la tecnología a los requisitos de alta calidad exigidos y regulados por la industria farmacéutica.

Al mismo tiempo, esa urgente necesidad de desarrollar medicamentos que encajen a la perfección con cada paciente hace que la demanda de innovadoras tecnologías crezca exponencialmente. Por ello, continuamente aparecen nuevas líneas de investigación e ideas tecnológicas que podrían llegar a ser la base para un cambio fundamental en el sector farmacéutico y sanitario.

En este sentido, la impresión 3D (3DP) podría ser una de

las posibles propuestas para afrontar los ambiciosos y apasionantes retos actuales en el campo de la tecnología farmacéutica, con el fin de proponer alternativas eficaces, viables y adaptadas de forma única a cada paciente.

Dicha técnica de producción se fundamenta en construir objetos sólidos mediante la deposición sucesiva del producto en finas capas y, hasta el momento, ya ha sido ampliamente utilizada en la impresión de materiales funcionales como polímeros, metales o biomateriales. De hecho, su aceptación en áreas de investigación médica como la ingeniería de tejidos o la tecnología farmacéutica ha sido muy positiva.

Tanto es así, que esta tecnología podría competir con la producción industrial clásica, donde la fabricación en continuo de comprimidos y cápsulas de dosis establecidas está implantada desde años atrás y, al menos a día de hoy, no hay lugar para fabricar formas de dosificación dosis-específicas o combinaciones de fármacos adaptados al tratamiento de cada individuo. El paso de la producción clásica a la implantación de una técnica tan novedosa y versátil como la 3DP puede suponer un impacto enorme, ya que, además de los factores mencionados hasta el momento, esta técnica se proyecta como una opción de cambio muy beneficiosa en lo que a producción, costes, comercialización y regulación industrial se refiere.

## 2. OBJETIVOS

El propósito de esta revisión bibliográfica se centra en el estudio de las técnicas de impresión en 3D y en cómo estas pueden ser aplicadas en el mundo sanitario; más concretamente en el ámbito de la tecnología farmacéutica. Con el fin de profundizar en el método tecnológico, es primordial la comprensión de los fundamentos teóricos básicos de la impresión en 3D. Para ello, se examinarán las distintas etapas en el proceso de fabricación y las formas de impresión más comúnmente utilizadas. Así, al adquirir una idea general de las técnicas aditivas, será posible el estudio de las aplicaciones de la 3DP en el mundo farmacéutico. Se tendrán en cuenta los beneficios, las limitaciones y los retos pendientes de la técnica, de forma que sea posible realizar una evaluación crítica de su futuro en el sector y estimar la forma en la que puede contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes. Con todo ello, se busca hacer visible la 3DP en un área científica en la que, aun encontrándose en ciernes, promete registrar un gran rendimiento.

## 3. DESARROLLO

### 3.1. La 3DP

#### 3.1.1 Origen y fundamentos de la 3DP

La 3DP se hizo visible a finales de la década de 1980,





siendo destacable el descubrimiento de la impresora de inyección de tinta. Años después, en 1986, Charles Hull desarrolló una gama de tecnologías ahora conocidas como técnicas de 3DP; siendo la estereolitografía (SLA) (3) una de las primeras en destacar. El trabajo de C. Hull y su equipo se basó en inventar procesos aditivos para crear objetos capa por capa. De hecho, esa es la diferencia principal entre la 3DP y la fabricación clásica empleada hasta el momento: la forma en la que el objeto es elaborado.

Mientras la 3DP permite producir objetos capa por capa en una sola operación, los procesos tradicionales no lo hacen. Generalmente, incluyen etapas de doblado, moldeado, corte, soldadura y pegado, entre otros. A su vez, parte de la materia prima empleada es desperdiciada en el proceso de fabricación y son necesarias diversas máquinas especializadas en la materia, además de las grandes cantidades de energía requeridas. Todo ello, directa e indirectamente, contribuyó a que la 3DP se convirtiera rápidamente en una herramienta estándar en industrias como la automotriz o la aeroespacial (4). Estos acontecimientos fueron fundamentales para el avance que las técnicas de 3DP o prototipado rápido (RP) experimentarían en los próximos años.

En definitiva, la 3DP se define como una metodología relativamente nueva que utiliza conjuntos de datos de diseños asistidos por computadora (CAD) (5) tridimensionales para producir un modelo físico 3D. El principio de RP se basa en utilizar modelos de computadora 3D para la reconstrucción de un modelo físico tridimensional mediante la adición capa por capa de material, así se superpone el material sobre el sustrato y se obtiene el objeto diseñado (7). Por lo tanto, podría decirse que el propósito de una impresora 3D se centra en reproducir el diseño, previamente creado con un ordenador, en un objeto tridimensional físico semejante.

La disminución de costes de producción de las impresoras 3D está acelerando su propia expansión, y esto hace que el impacto de la 3DP en diversos campos de la ciencia aumente constante-

mente. Desde el punto de vista sanitario, la década del 1990 al 2000 marcó un antes y un después en la historia de la 3DP. En solo 10 años desde la aparición de la técnica de impresión, científicos de diferentes instituciones fabricaron un riñón funcional en miniatura (8), construyeron una prótesis e imprimieron los primeros vasos sanguíneos utilizando sólo células humanas (Figura 1) (9). De igual modo, actualmente, cada vez más investigadores trabajan con el propósito de afrontar los retos pendientes de la 3DP (Figura 2); y continúan apostando por emplear técnicas 2D y 3D para aplicaciones médicas como la liberación de fármacos, el tratamiento de enfermedades y la ingeniería de tejidos (3).

### 3.1.2 Proceso de fabricación de 3DP

El proceso de creación de un objeto en 3D es relativamente complejo, ya que muchos factores diferentes deben interactuar y trabajar conjuntamente de manera eficaz. Como muestra la Figura 3, la impresión inicia en la fase de diseño o preparado del modelo y finaliza con la de fabricación del prototipo ideado. Generalmente, la impresión incluye 3 pasos principales: la pre-impresión, la impresión y la post-impresión. A continuación, se detallan las características de cada fase (11).

**Pre-impresión:** en la primera fase del proceso se distinguen 3 importantes etapas: El diseño, la conversión del diseño a un formato legible por la impresora y la selección y procesamiento de la materia prima. Inicialmente se crea un diseño digital del producto previsto. Para ello, es posible la creación de un modelo CAD o la adquisición de una serie de imágenes en 2D correspondientes a las capas del producto a imprimir. La tomografía computarizada y la resonancia magnética son dos de las técnicas de imagen que permiten esta última opción (3).

Una vez elaborado el diseño es necesario transformar la representación 3D en un archivo, generalmente estereolitográfico (STL), que contenga toda la información geométrica para repre-

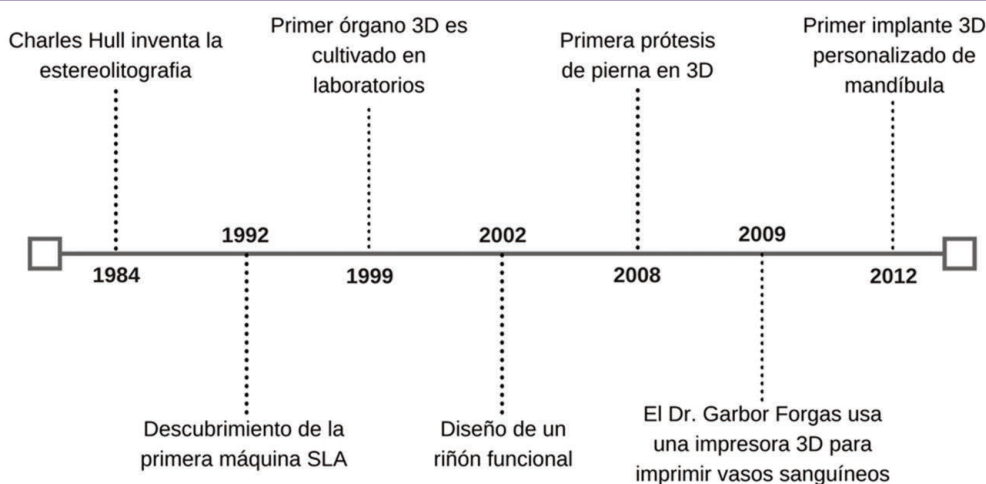


Figura 1. Acontecimientos históricos en el desarrollo de la 3DP y en el mundo sanitario

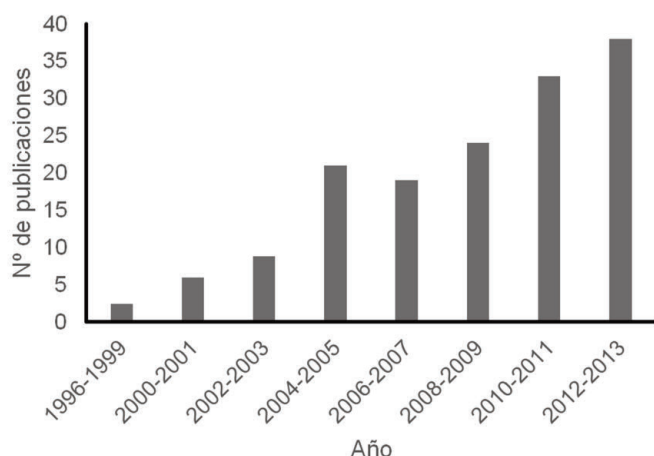


Figura 2. Aumento en el número de publicaciones registradas en Web of Science sobre impresión farmacéutica desde el año 1996.

sentar el modelo digital y que sea legible por la impresora en cuestión. Después, los programas de 3DP "rebanan" estas superficies en distintas capas imprimibles y transfieren las instrucciones de capa por capa digitalmente a la impresora. Es decir, convierten el modelo digital en una lista de comandos que la impresora pueda entender y ejecutar, generalmente llamados código g. Igualmente, la selección del material es otra parte vital en el proceso de impresión, y se rige principalmente por el tipo de impresora a usar y por los requisitos del producto final.

**Impresión:** esta etapa va a ser clave para obtener el resultado buscado. Comparte tres conceptos básicos con cualquier impresora de escritorio: la tinta, el hardware y el papel. No obstante, teniendo en cuenta el objeto a imprimir, los conceptos básicos de impresión presentarán especificaciones; en una bio-impresión por ejemplo, la tinta y los materiales serán biológicos, como su nombre indica.

La etapa comienza cuando las materias primas se agregan y se solidifican de manera automática, capa por capa para producir el producto deseado (12). Cada tipo de 3DP (láser, de extrusión... etc.) presenta variaciones específicas de la técnica. No obstante, el proceso general de impresión se resume de la siguiente manera. El cabezal de impresión comienza a desplazarse sobre los distintos ejes (x, y, z); así, mediante la deposición del sustrato sobre la base de la impresora se comienza a crear el objeto ideado capa a capa. Este proceso se repite siguiendo las instrucciones de dibujo asistido por ordenador (CAD) hasta que el objeto es finalmente fabricado. Llama la atención la adaptabilidad de la tecnología, ya que, con un simple cambio en CAD, el mismo equipo de impresión es capaz de imprimir una variedad ilimitada de productos.

A su vez, en el proceso de impresión se tiene muy en cuenta la geometría del producto a fabricar. En caso de querer crear

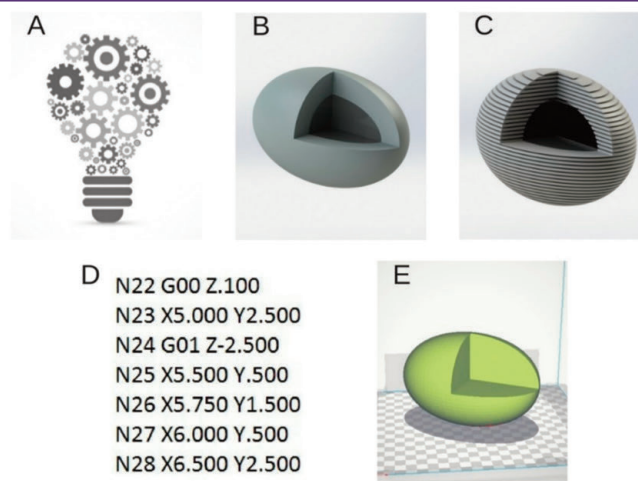


Figura 3. Esquema del proceso de 3DP: se visualiza que tras tener una idea del producto a fabricar (A) se puede diseñar el modelo digitalmente mediante un programa CAD, solidmaker, en este caso (B). Posteriormente, el diseño inicial se transforma en archivo STL y se lleva a cabo el rebanado (C). Así, se obtiene la información geométrica (código G) necesaria para enviar del ordenador a la impresora (D) y que ésta reproduzca el diseño ideado en un objeto físico tridimensional (E).

un objeto con relieve característico, previamente se pueden generar estructuras de soporte o moldes, de forma que la materia prima se deposite sobre el molde y no sobre la base de la impresora. Este soporte, en muchas ocasiones, se imprime en un material diferente al del producto, que tras finalizar la impresión es retirado.

**Post-impresión:** después de la impresión, el objeto creado debe ser liberado de la plataforma de impresión, al igual que el sustrato no unido y las partes sobrantes o moldes, si están presentes, para favorecer la limpieza de la superficie. Adicionalmente, los productos pueden requerir secado, pulido u otros pasos de post-procesamiento.

### 3.1.3 Tipos de impresión

La 3DP incluye una serie de técnicas de fabricación y una multitud de tecnologías experimentales (7). Muchas de ellas están siendo empleadas en industria o por grupos de investigación y otras están siendo desarrolladas actualmente. En los últimos 15 años, se han ido introduciendo constantemente una gran variedad de técnicas de 3DP; cada una con sus propias limitaciones y aplicaciones en la producción.

Antes de detallar las técnicas más importantes de impresión, cabe destacar que la tinta va a tener un papel determinante en todos los tipos de impresión, ya que variando su composición se obtendrán objetos de características muy dispares. En la fabricación de formas farmacéuticas, por ejemplo, además del principio activo (PA) las formulaciones de tinta presentan una amplia gama de compuestos; incluyendo ácido láctico o glicólico, etanol-dimetilsulfóxido, tensioactivos (por ejemplo, Tween 20), Kollidon SR\*, glicerina, ce-



lulosa, propilenglicol, metanol o acetona (13). Dicho esto, a continuación, se analizan los tipos de impresión más relevantes.

\* Kollidon SR: agente formador de la matriz basado en polivinilo / polivinilpirrolidona

#### \* Estereolitografía (SLA)

La SLA consiste en la aplicación de un haz de luz ultravioleta sobre una resina líquida (contenida en un cubo) sensible a la luz (14). Así, la luz UV solidifica la resina capa por capa. La base que soporta la estructura se desplaza hacia abajo para que la luz vuelva a ejercer su acción sobre el baño de resina, esto ocurre constantemente hasta que el objeto alcanza la forma diseñada digitalmente. Una de las ventajas principales de esta técnica es que permite obtener piezas de altísima calidad; y, además, destaca la posibilidad de reutilizar el material.

#### \* Inyección (*Inkjet printing*)

La impresión por inyección fue la primera tecnología de impresión ampliamente desarrollada, y es muy similar a la impresión convencional de inyección de tinta 2D. La impresión se ejecuta de la siguiente forma; una solución se almacena en el cartucho de tinta y este se conecta al cabezal de la impresora actuando como fuente de consumo durante el proceso de impresión, controlado electrónicamente. Durante el proceso, los cabezales de impresión generan gotas de un tamaño controlable que se depositan sobre la bandeja de construcción. Estos cabezales controlan tanto la velocidad de formación de gotas como la viscosidad del fluido, y pueden ser térmicos o piezoeléctricos (15). En el primer caso (Figura 4A) una fuente de calor favorece la formación de una burbuja, generando la caída de material en forma de gota. En el segundo caso (Figura 4B), en cambio, la deformación producida por voltaje en un disco piezoeléctrico es la causa de la caída (10).

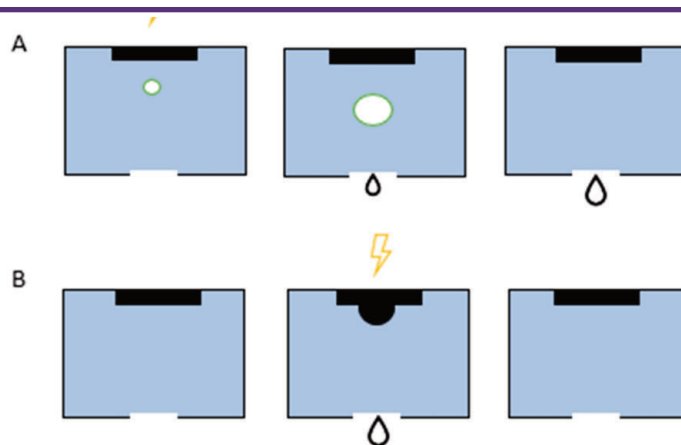
Hasta el momento, la 3DP por inyección ha sido la técnica más empleada para la fabricación de formas farmacéuticas. En la Tabla 1 se observan algunos de los ejemplos.

**Tabla 1. Ejemplos de medicamentos impresos por inyección (13).**

Principio activo	Objetivo	Resultado
<i>Paclitaxel</i>	Demostrar que la 3DP piezoeléctrica proporcionaría un nuevo enfoque en la fabricación a gran escala de portadores de fármacos con una geometría deseada	Las micropartículas cargadas con Paclitaxel con diferentes geometrías mostraron diferentes velocidades de liberación de fármacos debido, principalmente, a las áreas superficiales y geometrías
<i>Dexametasona</i>	Demostrar la capacidad de controlar el perfil de liberación del fármaco a través de la distribución espacial del fármaco en las estructuras 3D impresas	Los perfiles de liberación de fármaco de las estructuras mostraron un perfil de liberación en dos etapas con velocidades de liberación claramente diferentes
<i>Rifampicina</i>	Medir las tasas de liberación de antibióticos en función de las composiciones	Las nanopartículas más pequeñas de Rifampicina exhiben una liberación más estable

#### \* Impresión SLS (Sinterizado Láser Selectivo)

Esta técnica de impresión nació en los años 80, y pese a tener ciertas similitudes con la tecnología SLA, la impresión SLS permite imprimir un gran número de materiales en polvo. Durante la impresión, las partículas son calentadas por un láser (16) y éstas,



**Figura 4.** Mecanismo de impresión por inyección térmica (A): el cabezal térmico que genera la gota muestra el aumento de la temperatura tras la recepción del pulso eléctrico, como consecuencia se forman burbujas de vapor. Una vez sobrecalentadas se da el crecimiento de las burbujas y ello provoca la deposición de una gotita. Finalmente se da el colapso de la burbuja. Mecanismo de impresión por inyección piezoeléctrica (B): la cámara generadora de gotas piezoeléctricas muestra el estado no activado. El movimiento del elemento piezoeléctrico tras la recepción de un impulso eléctrico da como resultado la formación de una gotita y posteriormente, se da el llenado de la cámara.

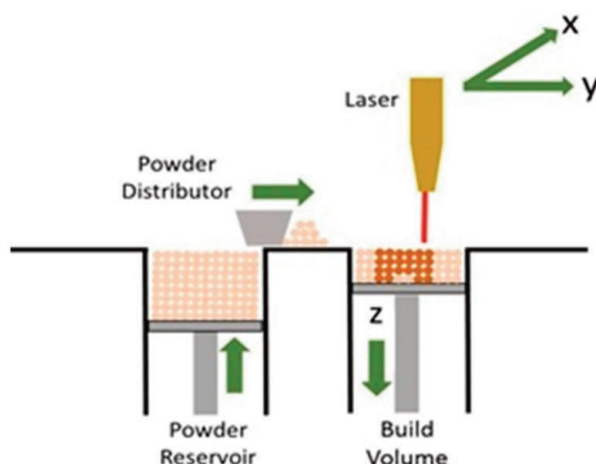


Figura 5. Impresión SLS: se observa como una fuente de láser solidifica las partículas de polvo superficiales, posteriormente el eje z se desplaza hacia abajo y el distribuidor de polvo rellena la superficie con el material. Se trata de una forma de impresión similar a la SLA; con la diferencia de que en este caso el material a solidificar es polvo y en el caso de SLA es un líquido (resina). Reproducido con permiso de (17).

por la alta temperatura, se funden y se unen a las partículas que las rodean (Figura 5). Es así como el producto 3D, una vez solidificado, queda enterrado dentro del sustrato para después ser retirado del mismo. Todo el material sobrante que no se utiliza en la fabricación del objeto es eliminado, por lo que se desperdicia gran cantidad de material, a diferencia de lo que ocurre en la técnica SLA.

#### \* Impresión por deposición de material fundido

También conocida por FFF (*Fused Filament Fabrication*), la técnica aditiva de modelado por deposición fundida es una tecnología que consiste en depositar el polímero fundido sobre una base plana, capa a capa (18). El material, que inicialmente se encuentra en estado sólido almacenado en rollos, se funde y es expulsado por la boquilla en finos hilos que se van solidificando mientras toman la forma del objeto final (19). Un motor se encarga de mover el filamento a través de un elemento de calentamiento; este lo funde a una temperatura de entre 170 y 240 grados. El filamento emerge fundido del extrusor y rápidamente se endurece a

temperatura ambiente para fijarse con la capa inferior. El cabezal de impresión se mueve por el plano X-Y antes de moverse en el eje Z. Así, el objeto es impreso capa a capa desde la parte inferior a la superior.

Se trata de la técnica más común en cuanto a impresoras 3D de escritorio y usuarios domésticos se refiere. Es una técnica de impresión muy útil para el RP, y aunque los resultados pueden ser muy buenos, no suelen ser comparables con los que ofrecen las impresoras 3D de SLA o SLS, por ejemplo. La ventaja principal es que esta tecnología ha permitido poner la 3DP al alcance de cualquier individuo—con impresoras como la Witbox— y que permite imprimir una gran cantidad de materiales de impresión.

#### 3.1.4 Adaptación de la 3DP a la producción farmacéutica

La 3DP de medicamentos es muy atractiva tanto para científicos como para investigadores del campo farmacéutico industrial que, acostumbrados a las formas de fabricación convencionales, ven esta técnica como una herramienta de infinitas posibilidades.

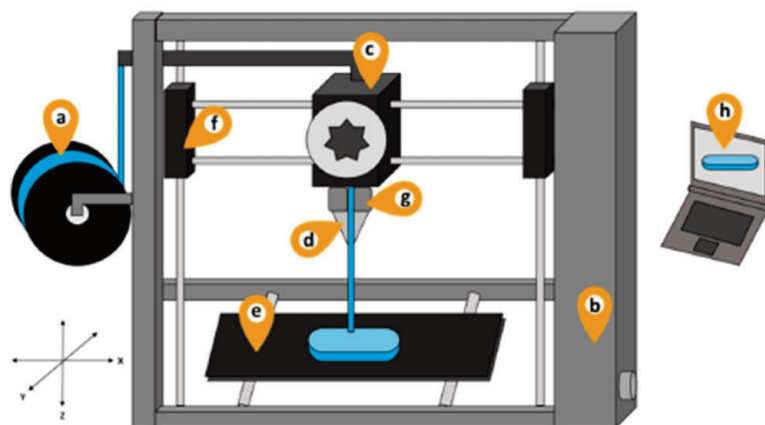


Figura 6. Adaptaciones y requerimientos necesarios en una impresora de deposición fundida: a) carrete, b) carcasa de la impresora, c) cabezal del extrusor, d) boquilla, e) plataforma, f) motor, g) calentador y h) software. Reproducido con permiso de (20).

A pesar de esto, actualmente no se ha comercializado ningún modelo de impresora 3D especializada en procesos farmacéuticos. En cierta medida, esto podría deberse a las numerosas adaptaciones que son necesarias llevar a cabo en la impresora para cumplir con los requisitos de producción farmacéutica.

En las impresoras FFF por ejemplo (Figura 6), el filamento del carrete a imprimir no suele estar protegido del medio exterior (partículas, humedad, etc.) (a). Esta exposición podría favorecer la contaminación y por ello es muy recomendable instalar un compartimento aislante que asegure la estanqueidad<sup>20</sup>.

Algo similar ocurre con la carcasa de la impresora (b). Esta debe estar sellada para asegurar un correcto aislamiento del espacio donde se lleva a cabo la impresión del medicamento. De no ser así, y cumpliendo con las normas GMP, sería necesario instalar un equipo de flujo laminar o un contador de partículas para asegurar la calidad del producto farmacéutico.

A continuación, se citan otras adaptaciones necesarias, todas ellas indispensables para favorecer la especialización de las impresoras 3D de medicamentos:

- Facilidad de limpieza de los materiales que componen la impresora (c, d, e, g).
- Aislamiento del motor del medio de impresión, evitando así la cesión de aceites residuales al producto farmacéutico (f).
- Diseño de un software configurado y adaptado a los requisitos de las prescripciones farmacéuticas (h).

### 3.2 Sistemas de liberación farmacéutica

En los últimos años, los sistemas de administración de fármacos han avanzado rápidamente en su capacidad para transportar y liberar fármacos con precisión a las células y órganos diana. Esto es debido a que continuamente se utilizan nuevas ideas y tecnologías para hacer que estos sistemas sean aún más eficientes. En este

sentido, las impresoras 3D prometen revolucionar también la fabricación de medicamentos (21), y quizás hacerlos más accesibles en todos los lugares del mundo. Las últimas publicaciones científicas avalan la gran variedad de formas farmacéuticas que las impresoras 3D son capaces de producir, lo cual evidencia la versatilidad y el potencial de la tecnología. Indudablemente, la mayoría de las investigaciones realizadas hasta el momento se centraron en las formas de dosificación oral, siendo los comprimidos (63%) las formas farmacéuticas más estudiadas (20).

Hay muchos factores que diferencian los procesos de fabricación farmacéuticos tradicionales de hoy y la 3DP. No obstante, los 3 parámetros principales a destacar de la impresión de medicamentos son: la complejidad, la personalización y la fabricación bajo demanda del producto (Tabla 2). Justamente, estas van a ser las ventajas más destacadas de la técnica y las razones de motivación principales para el desarrollo de medicamentos en 3D.

#### 3.2.1 Complejidad del producto

Las formas de dosificación farmacéuticas han evolucionado en complejidad durante los años, desde ungüentos, polvos y lociones preparadas por los griegos y romanos, a comprimidos, preparados por primera vez en 1878 por el Dr. Robert Fuller (22). Las formas farmacéuticas evolucionaron en el siglo XX, creando comprimidos de liberación prolongada y modificada, así como sistemas transdérmicos, entre otros. Por lo tanto, la introducción de la 3DP de productos farmacéuticos, que se dio a conocer por primera vez en 1996, introduce un nuevo elemento en la evolución de la forma de dosificación: la digitalización farmacéutica.

Debido a que la estructura de un medicamento puede afectar la liberación del fármaco, las complejas estructuras 3D crean nuevas oportunidades para su administración. Por ejemplo, el producto farmacéutico impreso en 3D recientemente aprobado por la FDA (23), SPRITAM®, tiene una estructura porosa (Figura 8) pro-

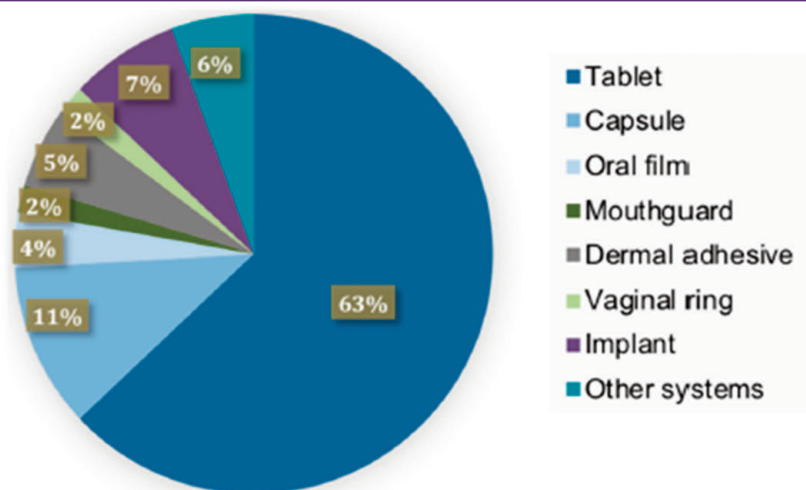


Figura 7. Representación gráfica de las formas farmacéuticas más investigadas en 3D. Reproducido con permiso de (20).

**Tabla 2. Comparación de los procesos farmacéuticos clásicos con la 3DP (11).**

\* *Fast Dissolving Disintegrating Tablets* (comprimidos bucodispersables).

Producto	Método de producción	Complejidad del producto	Personalización	Fabricación a demanda
Comprimido	Compresión	baja	baja	baja
Cápsula	Encapsulación	baja	baja	media
Supositorio	Moldeado	media	baja	baja
Implante ocular	Extrusión	baja	baja	baja
Stent absorbible	Mecanizado láser	baja	media	baja
Stent recubierto	Revestimiento	baja	baja	baja
FDDT*	Liofilización	baja	baja	baja
Medicamento impreso en 3D		alta	alta	alta

ducida por tecnología Zipdose. Esta no deja de ser una técnica de impresión por inyección, con la variante de que dispone de una cama de polvo como superficie de impresión. Esta técnica une el polvo sin compresión, y la estructura formada permite que los comprimidos, de hasta 1000 mg de levetiracetam, se disgreguen en segundos cuando se administran (24).

El proceso de fabricación es el siguiente (Figura 9): una vez establecida una fina capa de polvo del PA, la impresora deposita pequeñas gotas de líquido para unir las partículas del polvo a nivel microscópico. Estos pasos se repiten hasta que el comprimido alcanza su altura apropiada. El producto final es similar a cualquier

otro comprimido, sólo que un poco más alto y con un exterior más áspero.

Las formas complejas impresas en 3D pueden tener una disolución más rápida que los productos tradicionales de liberación inmediata, lo cual resulta sumamente útil a la hora de tratar brotes epilépticos donde la rapidez del efecto farmacológico es trascendental.

Por otra parte, estudios realizados por Aprecia afirman que en torno al 40-50% de los ciudadanos estadounidenses tienen problemas a la hora de tragar comprimidos, y que de esos indivi-



Figura 8. Comprimidos Spritam: 750mg de levetiracetam (primer plano) y 1000mg de levetiracetam (segundo plano). Se puede observar el aspecto poroso que tiene el comprimido impreso por la tecnología Zipdose (24). *Images used with permission.* © 2020 Aprecia Pharmaceuticals, LLC.

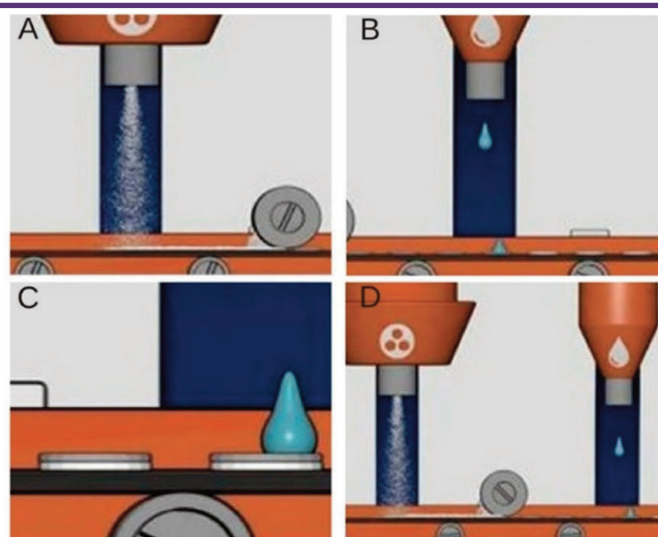


Figura 9. Esquema de la tecnología Zipdose: se observa como el polvo del principio activo es depositado sobre la base (A). A continuación, se administra una gota del líquido sobre la fina capa de polvo (B) y esta une las partículas sólidas entre sí (C). El proceso se repite continuamente hasta obtener el comprimido del tamaño deseado (D) (24). *Images used with permission.* © 2020 Aprecia Pharmaceuticals, LLC.



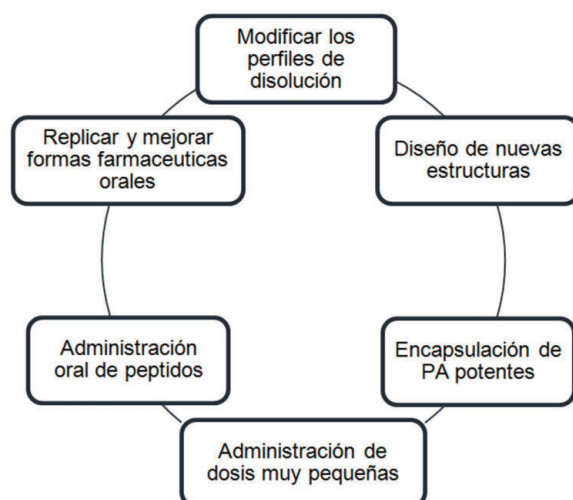


Figura 10. Algunas de las propuestas que ofrece la 3DP en la mejora de la fabricación de formas farmacéuticas

duos que muestran dificultades un 8% opta por omitir la dosis. Por ello, la capacidad de disgregación que presentan comprimidos 3D como SPRITAM® pueden ayudar a solventar dicho problema y así mejorar la adherencia al tratamiento. Lo mismo sucede con pacientes epilépticos, donde un 45% de pacientes informaron haber experimentado ataques epilépticos después de no tomar una dosis de su medicación a causa de dificultades en la ingesta de comprimidos (24). Entre las estrategias ideadas para aumentar las velocidades de disolución, se incluyen la impresión de formas farmacéuticas de gran superficie y de dispersiones amorfas por extrusión en caliente. La 3DP, por tanto, puede proporcionar estrategias alternativas que aborden la velocidad de disgregación de compuestos poco solubles y mejorar así su absorción.

A su vez, la 3DP ha permitido el desarrollo de procesos de encapsulación de PA en múltiples capas de excipientes, o impresiones de dosis muy bajas (Figura 10). El fármaco se incorpora a la forma de dosificación a través de 3DP, como solución o suspensión de partículas sólidas en líquido, en lugar de por el convencional manejo y compresión de polvos secos.

Por otra parte, el reciente crecimiento de la biotecnología ha provocado el aumento de fármacos proteínicos y polipéptidos. La administración oral de proteínas es un desafío importante, ya que existen barreras que dificultan el proceso de absorción (barreras físicas relacionadas con las uniones estrechas epiteliales) y también pueden surgir problemas de estabilidad durante el proceso de fabricación de la formulación. El uso de 3DP ayudaría a la investigación de nuevas formas farmacéuticas de liberación de péptidos y proteínas (Figura 10 y 11), teniendo como objetivo el máximo aumento de la biodisponibilidad oral de las proteínas (Figura 11).

Otra de las opciones que permite la 3DP es la precisa distribución espacial de los componentes dentro de una forma farmacéutica. Así mismo, se abre una ventana a un gran número de diseños y com-

plejas geometrías. Ejemplo de ello son los comprimidos huecos o parcialmente llenos que se pueden fabricar fácilmente mediante 3DP. Cabe destacar que todo ello no sería posible con los métodos de fabricación farmacéuticos tradicionales, como podría ser la técnica de compresión directa, por poner un ejemplo (25).

En cuanto a los comprimidos se refiere, muchas investigaciones muestran que la 3DP podría replicar las formas sólidas de dosificación oral existentes, tales como comprimidos convencionales, comprimidos con revestimientos insolubles o entéricos, comprimidos bicapa, films orales y sistemas osmóticos (27). En definitiva, este apartado demuestra que la 3DP puede contribuir a desarrollar nuevas formas de administración farmacéutica además de colaborar en la mejora de la tecnología existente.

La 3DP de cápsulas, aunque no sea tan común, también presenta un gran rendimiento. Recientes estudios confirman que una cápsula bicompartimental de polímeros diferentes es capaz de

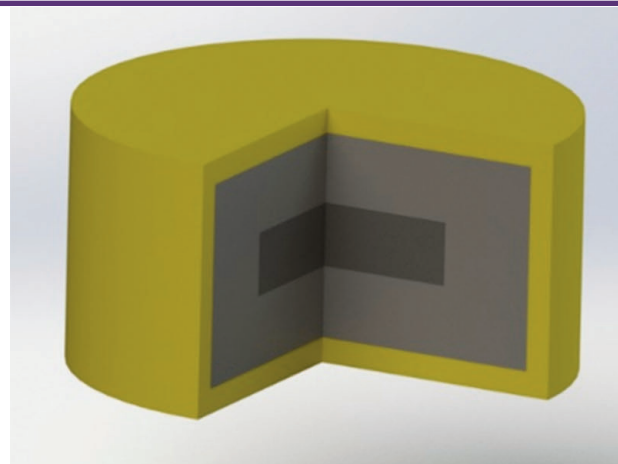


Figura 11. Esquema del dispositivo desarrollado para la administración oral de proteínas: revestimiento entérico, región contenida de inhibidores de proteasa y región interna que contiene partículas de proteína-polímero y potenciador de la penetración.



presentar una cinética de liberación de dos pulsos. Además, modificando el grosor de la cubierta de la cápsula y el volumen del núcleo se ha demostrado que es posible modificar la cinética de liberación de la forma farmacéutica (20). La tecnología de impresión en 3D ha demostrado ser capaz de producir formas anatómicas muy complejas tanto en comprimidos como en cápsulas, con principios activos de distintas características y con cinéticas de liberación acorde al efecto farmacológico buscado.

Por todo ello, se espera que en el futuro se produzcan nuevos dispositivos farmacéuticos para administrar medicamentos adaptados a las características anatómicas del cuerpo como: lentes de contacto cargadas con principios activos o uñas poliméricas farmacéuticas para tratar las infecciones por hongos, entre otros.

### 3.2.2 Personalización

La creciente conciencia en la industria de la salud de que las soluciones terapéuticas individuales y adaptadas son las características clave para el éxito del tratamiento de los pacientes ha dado lugar a nuevas tecnologías de procesamiento, entre las cuales destaca la 3DP. Esta técnica, a priori, puede que no se presente como la mejor opción de fabricación a gran escala. Esto se debe a que la velocidad de trabajo de una comprimidora convencional puede ser 100 veces superior a la de una impresora 3D, por ejemplo.

Sin embargo, a pesar de no poder igualar la velocidad de producción, es una técnica ciertamente útil para abordar una brecha terapéutica existente como la necesidad de individualización de las terapias farmacológicas, actuando de manera complementaria o alternativa a la producción convencional de medicamentos (20). Cabe destacar que, para la progresión de las terapias individualizadas, la producción de pequeños lotes de producto farmacéutico desempeña un papel fundamental. De no fabricarse a pequeña escala, estas novedosas terapias no avanzarían, ya que deben fabricarse a demanda y en momentos específicos (26). Así, la 3DP se podría definir como la técnica idónea para impulsar la fabricación a demanda de medicamentos personalizados.

Un elemento clave en el bienestar es la salud individual de una persona y, por ello, los medicamentos y el éxito de cualquier tratamiento farmacológico tienen un papel integral (2). Hipócrates ya aconsejaba tratar a la persona y no a la enfermedad (10), basándose en que el tratamiento de los aspectos individuales del paciente reemplaza al de la fisiopatología subyacente y es por ello que todo individuo requiere de un sistema de administración efectivo y personalizado, además de fármacos eficaces.

La personalización de los tratamientos es muy demandada en la población pediátrica y geriátrica, sobre todo. Los requerimientos de dosificación varían constantemente debido a los rápidos cambios en las funciones fisiológicas y metabólicas, la grasa corporal

y las modificaciones en el aclaramiento renal (10). En el caso de los ancianos, la personalización se complica aún más con la polimedicación, ya que los pacientes de 65 años o más, toman entre 13-28 medicamentos diarios (10). Este dato es un ejemplo de la necesidad existente de un estricto control de la dosis, para reducir el potencial de interacciones y asegurar un tratamiento efectivo.

La precisión en la dosificación de los principios activos es uno de los principales beneficios de la 3DP, destacando particularmente la impresión por FFF por sus favorables resultados (20).

Está demostrado que las diferentes poblaciones de pacientes (recién nacidos, niños, adolescentes, adultos y personas mayores) requieren distintos regímenes de dosis de medicación; y las terapias con fármacos individualizados pueden aumentar la adherencia al tratamiento por parte de los pacientes, resolviendo así algunos de los desafíos relacionados con la eficacia de ciertas terapias.

La investigación en este campo puede permitir el diseño y fabricación de productos farmacéuticos de manera personalizada para satisfacer las necesidades futuras de los individuos y de los diferentes grupos de pacientes. Por lo tanto, el término medicina personalizada no debería ser usado exclusivamente para referirse a enfermedades metabólicas, sino que también debe extenderse para cubrir grupos de pacientes especiales, para quienes también es necesario un tratamiento adecuado a la edad (28).

La 3DP al ser tan flexible permite cambiar la forma y el tamaño de la forma de dosificación en respuesta a las necesidades del paciente, a diferencia de las técnicas de fabricación tradicionales (25). Las dosis de las formas farmacéuticas sólidas orales se eligen durante los ensayos clínicos iniciales, con la finalidad de ejercer un efecto terapéutico en la mayor parte de la población (10). Ejemplo de ello es la producción de fluoxetina (Prozac). El fabricante eligió una dosis de 20 mg para la producción en masa, ejerciendo un efecto en el 64% de la población. Sin embargo, con una dosis inferior (5 mg) el 54% de la población también mostró un efecto beneficioso, además de presentar menores efectos adversos y disminuir las tasas de abandono durante los ensayos respecto a la dosis más alta (10).

Los medicamentos personalizados se deberían describir como "una forma de suministrar fármacos a los individuos de manera segura y efectiva, a diferencia de los sistemas de suministro orientados a las masas", según Jonathan y Karim (29). Por lo tanto, la dosificación personalizada debe permitir adaptar la cantidad de fármaco administrada en base al peso, altura y metabolismo del paciente.

Las formas de dosificación impresas en 3D podrían asegurar una dosificación precisa en lactantes o permitir la dosificación personalizada de fármacos altamente potentes, como la teofilina o la prednisolona. Se ha estimado que la prevalencia de efectos adversos debidos a un tratamiento no adaptado al paciente es del 75

al 85%, por lo que podría decirse que el rango de mejora farmacéutica es muy amplio (10).

Otro aspecto a tener en cuenta es la impresión *multi-fármaco* o *polypill* para combinar todos los PA de un paciente en una sola forma farmacéutica y toma diaria. Este tipo de 3DP supondría una mejora significativa en la adherencia al tratamiento de pacientes poli-medicados, como los ancianos. Muchas de las interacciones y efectos adversos presentes en esta población se deben a incumplimientos terapéuticos. Por tanto, el hecho de reducir el tratamiento de un individuo polimedicado a un comprimido de única toma diaria supondría una mejora en el cumplimiento terapéutico, y por consiguiente una reducción de las interacciones y los efectos adversos. Ejemplo de ello es el comprimido *multi-fármaco* de glipizida, nifedipino y captopril ideado por Khaled et al (29). Además de la administración múltiple de PA, se busca obtener una liberación sostenida de nifedipino y glipizida, y una liberación controlada de captopril. Se demostró que una bomba osmótica permitía administrar el captopril (Figura 12) de una manera controlada durante un período largo de tiempo, independiente de la concentración de fármaco. Para ello, se empleó una matriz de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y una superficie formada por una membrana semipermeable de acetato de celulosa y PEG 6000. Esta, en contacto con fluidos acuosos, se disuelve creando poros superficiales y permitiendo la correcta liberación del PA.

De esta forma, se evidencia el potencial de las tecnologías de 3DP en la individualización del concepto *polypill* (Figura 12). No obstante, uno de los retos pendientes es la disminución del tamaño del comprimido, ya que podrían darse problemas de deglución de comprimidos de gran tamaño por su elevado contenido de excipientes (29).

En lo que a la personalización de implantes se refiere, la 3DP también permite la adaptación perfecta del dispositivo a las características anatómicas de los pacientes. Además, destaca la información reciente del Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT) respecto a la fabricación de implantes *multi-fármacos* para medir la eficacia quimioterapéutica de distintos fármacos en los tumores de pacientes.

En resumen, la personalización puede mejorar significativamente la adherencia al tratamiento de los pacientes.

Para demostrar esta idea, investigadores de la Universidad de Londres han impreso medicamentos en forma de animales para niños, ya que plantearon la hipótesis de que las figuras impresas "podrían aumentar potencialmente el cumplimiento de los pacientes pediátricos" (30). El escenario ideal sería que el médico podría preguntar a los propios niños, en este caso, acerca de los colores o formas preferidas de ellos para tenerlo en cuenta en la fabricación del medicamento; ya que el hecho de que los niños puedan tener su propio producto personalizado podría ser especialmente beneficioso para el éxito de la terapia, el resultado está aún por determinar.

### 3.2.3 Fabricación a demanda

Una impresora 3D puede fabricar una variedad muy amplia de productos de calidad, al igual que lo hace una impresora de inyección de tinta doméstica. La capacidad de impresión "a la carta" promete ser muy beneficiosa para la salud y, además de los beneficios expuestos en los puntos anteriores, destaca por ser útil en 3 situaciones: impresión directa sobre pacientes, impresión con recursos limitados e impresión de fármacos de baja estabilidad.

Actualmente, ya se han aplicado técnicas 3D para crear soportes en ingeniería de tejidos o geles de cicatrización de heridas, todo ello producido a demanda (31). Esta forma de impresión podría llegar

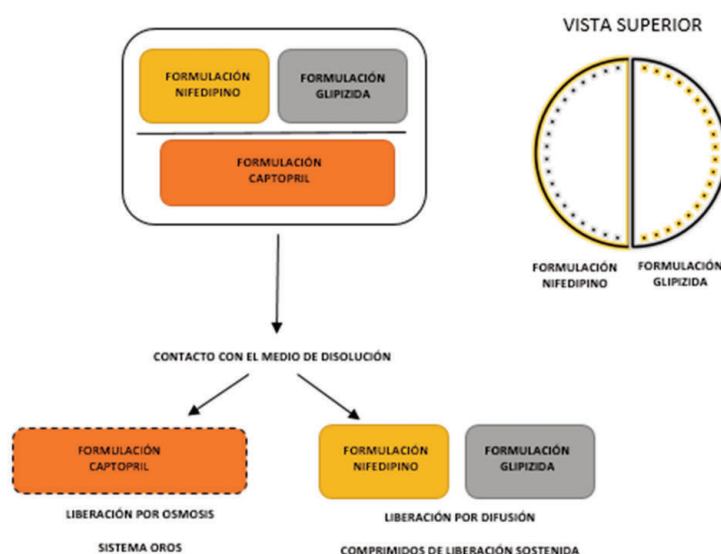


Figura 12. Esquema de un *polypill* compuesto por captopril, nifedipino y glipizida: se observa la distribución espacial de los distintos PA y los mecanismos de liberación de osmosis (captopril) y de difusión (nifedipino y glipizida).

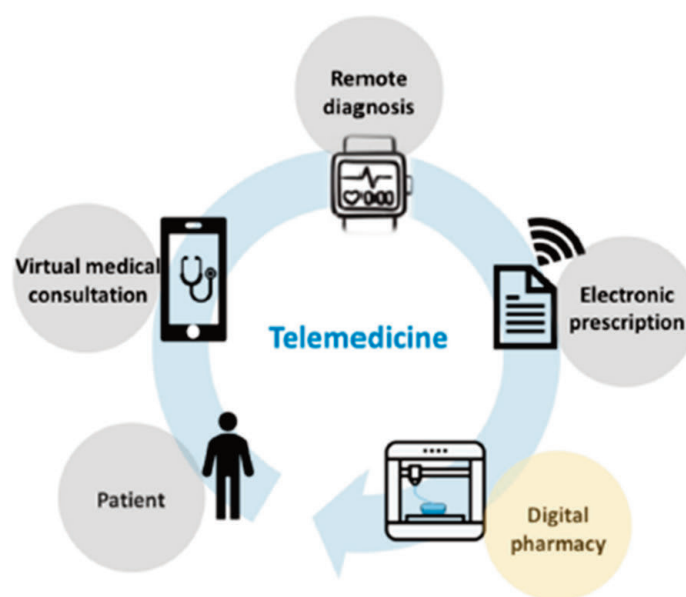


Figura 13. Esquema de la digitalización farmacéutica. Reproducido con permiso de (20).

a salvar vidas en situaciones con limitaciones de tiempo o recursos, tales como áreas de desastre, salas de emergencia, quirófanos, ambulancias o unidades de cuidados intensivos.

Los medicamentos impresos en 3D personalizados parecen ser la pieza que faltaba para completar la atención farmacéutica actual. La telemedicina (Figura 13) tiene la capacidad de ampliar el acceso a la salud, lo que permite contactar a pacientes de regiones necesitadas con médicos y farmacéuticos cualificados que emplean los recursos tecnológicos más novedosos del momento. Este tipo de medicamentos podrían presentarse como tratamientos farmacoterapéuticos en respuesta a una receta virtual, lo cual allana el camino hacia la farmacia virtual (20).

En cuanto a la impresión de fármacos de baja estabilidad se refiere, en 2014, un equipo de la Universidad de Nottingham propuso utilizar el método para la impresión de nitroglicerina; fármaco utilizado para tratar la angina de pecho y caracterizado por su tendencia a degradarse en su almacenamiento (11). Este problema se evita en caso de ser fabricado al momento mediante 3DP; lo cual indica que diversos PA, actualmente en desuso por su baja estabilidad, podrían ser introducidos nuevamente en el mercado para ser utilizados eficazmente gracias a las técnicas aditivas.

Además, el uso de la 3DP también ofrece la posibilidad de eliminar parcialmente los equipos de fabricación tan costosos y específicos empleados hasta hoy. Esta idea es muy importante, ya que, en un futuro, la 3DP podría abaratar los costes de producción farmacéutica, y por consiguiente el precio final de los tratamientos.

### 3.3 Otras aplicaciones en el mundo sanitario

La 3DP ha sido introducida recientemente en los servicios de

salud, y su uso resulta realmente inspirador por la capacidad y potencial de la 3DP de salvar vidas o mejorarlas dramáticamente (32). En las últimas décadas, además de en la fabricación de formas farmacéuticas, también se ha utilizado en investigación, educación o ingeniería de tejidos.

#### 3.3.1 Investigación

La 3DP abre nuevas oportunidades para las actividades de investigación científica. Puede ayudar a aclarar los procesos fisiológicos que aún no se entienden completamente y, a su vez, a mejorar la comprensión de diversas complejas patologías (muchas de ellas de difícil diagnóstico o de áreas corporales de compleja morfología). Para ello se fabricarían modelos 3D sólidos, pudiéndose emplear materiales como el silicio o el poliuretano e imitar las propiedades elásticas de los vasos (6), por ejemplo.

En cuanto a los estudios farmacéuticos, se sabe que las líneas celulares se han utilizado tradicionalmente para la detección de drogas y la toxicología. Una vez que los agentes diana se identifican *in vitro*, se realizan estudios en animales. No obstante, los estudios en animales no necesariamente se traducen en resultados humanos. Así, se evidencia la limitada capacidad de generalizar datos de modelos animales en seres humanos. Por ello, puede ser muy atractiva la creación de chips de tejido humano 3D que contengan estructuras de micro-tejido con múltiples tipos de células (3), donde los sistemas impresos reproduzcan interacciones célula-célula comparables a los tejidos u órganos reales. Debido al papel crucial del hígado en el metabolismo y la toxicidad de los fármacos, este va ser uno de los tejidos a prueba más importantes (8).



### 3.3.2 Educación y formación

Los procedimientos quirúrgicos requieren un conocimiento profundo de la anatomía humana y las relaciones topográficas de las diferentes estructuras anatómicas. Este conocimiento ha sido tradicionalmente desempeñado con la ayuda y preparación de cadáveres humanos. Siempre es favorable adquirir una mayor experiencia en el área de interés antes de operar al paciente, y la fabricación de modelos 3D son una herramienta útil para ello. Por eso, lo realmente interesante es que la 3DP permite estudiar y practicar la intervención quirúrgica de forma individualizada para cada intervención en particular. Además, los modelos 3D también permiten la práctica quirúrgica de cirujanos jóvenes sin tener que arriesgar la salud de ningún paciente para ello.

### 3.3.3 Ingeniería de tejidos

En EEUU cada 15 minutos se suma una persona a la lista de espera de trasplantes (33). Este dato es un ejemplo indicativo de la demanda existente en el mundo sanitario por la ingeniería de tejidos, y convierte a la 3DP de órganos y tejidos en una tecnología muy prometedora dentro de la industria de la salud. A pesar de necesitar tiempo para su establecimiento, los avances actuales para crear tejidos (vasos, tejido neuronal), órganos, huesos, cartílagos y dispositivos protésicos (36) proporcionan una visión de cómo nuestras vidas pueden ser mejoradas en los próximos años (14). Por ejemplo, utilizando las propias células de cultivo o células madre de un paciente, el Instituto Wake Forest de Medicina Regenerativa ha desarrollado una técnica de 3DP para la ingeniería de tejidos y órganos (Figura 14), donde el objetivo final es ayudar a resolver la escasez de órganos disponibles para trasplantes<sup>34</sup>.

Los científicos están trabajando en una variedad de proyectos incluyendo estudios sobre tejidos como el oído o músculo. La impresora empleada está diseñada para imprimir estructuras de órganos y tejidos utilizando datos de exploraciones médicas, tales como pruebas de imágenes de resonancia magnética (MRI). La idea básica es imprimir las células vivas, y los biomateriales que unen a las células, en una forma 3D. Esta estructura de órganos o tejidos se implanta en el cuerpo, donde continuaría desarrollándose.

## 4. FUTURO DE LA TÉCNICA Y CONCLUSIÓN

La industria farmacéutica dentro de 15 años será muy diferente a la que vivimos hoy, desde los medicamentos que serán comercializados hasta los asuntos económicos y la oficina de farmacia. De todas formas, lo más importante es que los elementos citados tengan un cambio positivo en todos los aspectos de la industria, contribuyendo a mejorar el objetivo principal, que es incrementar la calidad y esperanza de vida del ser humano.

No obstante, también se deben afrontar con valentía los retos pendientes de la técnica; ya que al igual que cualquier otra tecnología revolucionaria aún en desarrollo, necesita ajustes para su apropiada aclimatación al mundo sanitario. Por ejemplo, la viscosidad del material a imprimir debe tener un flujo adecuado para la correcta impresión, cosa que no siempre ocurre. A su vez, las propiedades mecánicas de las formulaciones deben ajustarse adecuadamente, de no ser así podrían surgir problemas. Algunos productos farmacéuticos impresos en 3D no presentan la estructura ideal; esto sucede cuando los componentes de la formulación se unen a otros elementos de la impresora y, por consiguiente, no se da la correcta unión particula-

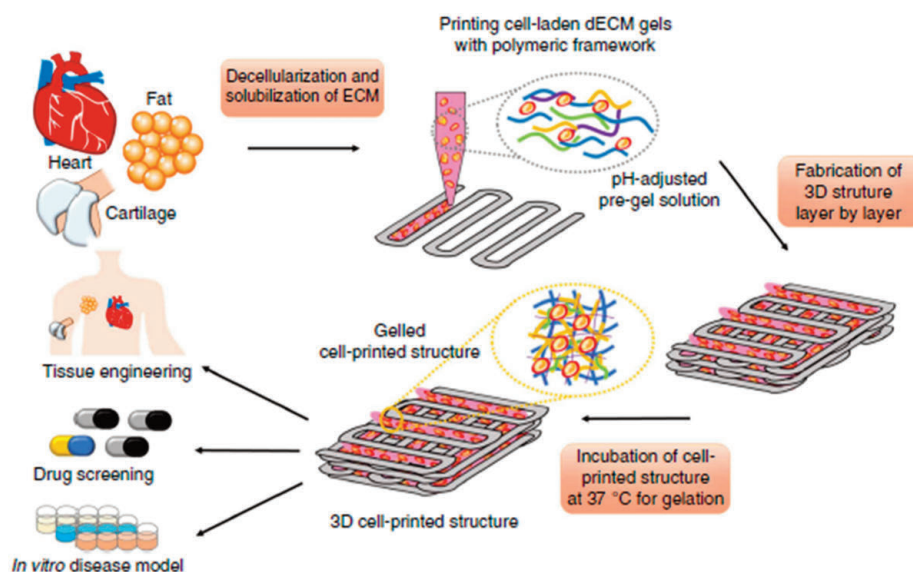


Figura 14. Esquema del proceso de impresión de tejido utilizando tinta dECM\*: los tejidos se solubilizan en condiciones ácidas y a pH fisiológico, todo ello tras pasar por una combinación de procesos físicos, químicos y enzimáticos. La impresión de tejidos se realizó capa por capa con la encapsulación de células madre vivas, seguido de la gelificación a 37°C. Finalmente se observan algunas de las aplicaciones del tejido impreso. Reproducido con permiso de (35).

\* Decellularized extracellular matrix (matrices extracelulares naturales)



partícula. Este problema interfiere en la liberación del fármaco, lo cual se traduce en un tratamiento ineficaz. En resumidas cuentas, es necesario el estudio de las limitaciones para saber en qué aspectos incidir con el propósito de corregir los errores actuales y pulir la 3DP de medicamentos al máximo.

A pesar de ello, la rápida evolución de las tecnologías de 3DP y el descubrimiento de las "tintas farmacéuticas" no hacen más que aumentar la confianza por la fabricación de formas farmacéuticas personalizadas. Esto, revolucionará el ámbito sanitario y acercará la fabricación de la forma de dosificación a los usuarios, proporcionando una dosis más eficaz y segura. Desde los años 90, el número de técnicas capaces de crear objetos sólidos capa por capa ha aumentado ampliamente, y parece que el interés por el desarrollo de métodos de fabricación aditiva de fármacos ha crecido en poco tiempo. En un futuro muy próximo, las compañías farmacéuticas podrían prestar una creciente atención a estas técnicas para desarrollar medicamentos personalizados, evitar incompatibilidades entre fármacos, diseñar formas de dosificación de liberación múltiple, aumentar la solubilidad de fármacos poco solubles (producción de formas amorfas), fabricar medicamentos con materiales porosos con un inicio rápido de acción o limitar la degradación de moléculas biológicas.

En unos años, estas tecnologías pueden transformar la práctica de la farmacia permitiendo que los tratamientos sean verdaderamente individualizados y adaptados específicamente a cada paciente. Los farmacéuticos podrían usar las características de cada individuo (edad, raza, metabolismo (28)) y el perfil farmacogenético para predecir una dosis de medicación específica. La medicación podría ser dispensada por un sistema automatizado incorporado a la tecnología 3DP y las dosis podrían ajustarse cambiando los parámetros de la impresora basándose en la respuesta clínica del paciente.

La tecnología 3DP, incluso, podría llegar hasta centros ambulatorios si la mayoría de los fármacos estuvieran disponibles en forma de tinta imprimible o la tinta se pudiera combinar en la farmacia. Entonces, los pacientes podrán reducir su carga de medicamentos considerablemente a un *polypill* por día, lo que mejoraría sustancialmente la adherencia del paciente. Esto supondría un paso de gigante para la tecnología farmacéutica y el campo sanitario, en general. Además, las tecnologías 3DP podrían reemplazar las actuales tecnologías aditivas y disminuir el costo total de fabricación, reduciendo el uso de tecnologías innecesarias.

Como en otros campos, grandes avances suponen grandes sacrificios y tiempo de espera. Las regulaciones y los requisitos de la 3DP podrían llegar a ser un obstáculo en lo que a la adopción rápida de la impresión de fármacos se refiere. Se deben llevar a cabo rigurosos ensayos, los cuales requieren gran financiación ade-

más de tiempo. Esto podría suponer una barrera para la aplicación inmediata de las formas de dosificación impresas en 3D.

Sin embargo, no debe olvidarse que el desarrollo de los procesos de impresión tridimensional en el campo farmacéutico está en sus inicios. A pesar de hacer incursiones masivas en otras industrias manufactureras como la industria aeroespacial y automotriz, la 3DP aún está en su infancia. Muchos desafíos técnicos y regulatorios deben ser superados antes de la adopción generalizada en la industria farmacéutica. Sin embargo, con el ritmo al que se está desarrollando la 3DP y las ventajas que aporta a la forma de dosificación personalizada, su importancia no puede ser ignorada, y la inversión de tiempo y fondos valen la pena.

El potencial de la 3DP en el desarrollo de productos farmacéuticos personalizados es innegable; sin embargo, es fundamental que los equipos de impresión se adapten a la tecnología y características farmacéuticas. Además, un proceso de producción viable como el presente necesita de la coparticipación de la industria farmacéutica y de las farmacias digitales; sin olvidar lo necesario que es trabajar conjuntamente con las agencias regulatorias para establecer este tipo de producto en el mercado y en el mundo sanitario.

La factibilidad comercial de esta tecnología se ha demostrado a través de la aprobación de la FDA de un producto farmacéutico impreso en 3D en agosto de 2015; y generalmente, la FDA fomenta el desarrollo de formas de dosificación complejas y procesos de fabricación, como la impresión de comprimidos 3D. Si bien la experiencia de fármacos impresos en 3D es limitada y las técnicas de impresión en 3D son variadas, las estrategias de impresión actuales son factibles.

En los próximos años las tecnologías de 3DP podrían ser una alternativa, a veces total y otras complementaria, de los procesos de fabricación actuales. ¿Se aproxima otra revolución industrial? Independientemente de la respuesta, será una verdadera revolución la forma en la que los productos son fabricados.

## 5. REFERENCIAS

1. Boussel P, Bonnemain H, Bové F. Histoire de la pharmacie et de l'industrie pharmaceutique. Paris: Editions Pro - Officina; 1990.
2. Sandler N, Preis M. Printed Drug-Delivery Systems for Improved Patient Treatment. Trends in Pharmacological Sciences. 2017;38(3):317
3. Khaled SA, Burley JC, Alexander MR, Yang J, Roberts CJ. 3D printing of five-in-one dose combination polypill with defined immediate and sustained release profiles. J Control Release. 2015;217:308–14.
4. Goyanes A, Wang J, Buanz A, Martínez-Pacheco R, Telford R, Gaisford S et al. 3D Printing of Medicines: Engineering Novel Oral Devices with Unique Design and Drug Release Characteristics. Molecular Pharma-



- ceutics. 2015;12(11):4077-4084.
5. Yu D, Zhu L, Branford-White C, Yang X. Three-Dimensional Printing in Pharmaceutics: Promises and Problems. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2008;97(9):3666-3690.
6. Rengier F, Mehndiratta A, von Tengg-Kobligk H, Zechmann C, Unterhinninghofen R, Kauczor H et al. 3D printing based on imaging data: review of medical applications. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*. 2010;5(4):335-341.
7. Sanchez Jimenez F, Fernandez de la Puente A, Llorente Geniz J. TECNICAS DE PROTOTIPADO RAPIDO. Universidad de Sevilla, España
8. Shafiee A, Atala A. Printing Technologies for Medical Applications. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2017.
9. T. Rowe Price. A brief history of 3D printing. 2011
10. Alomari M, Mohamed F, Basit A, Gaisford S. Personalised dosing: Printing a dose of one's own medicine. *International Journal of Pharmaceutics*. 2015;494(2):568-577.
11. Norman J, Madurawe R, Moore C, Khan M, Khairuzzaman A. A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2017;108:39-50.
12. Preis M, Breitzkreutz J, Sandler N. Perspective: Concepts of printing technologies for oral film formulations. *International Journal of Pharmaceutics*. 2015;494(2):578-584.
13. Urgan I, Chiu L, Pierce A. Three-dimensional drug printing: A structured review. *Journal of the American Pharmacists Association*. 2013;53(2):136-144.
14. Chia H, Wu B. Recent advances in 3D printing of biomaterials. *Journal of Biological Engineering*. 2015;9(1).
15. Kolakovic R, Viitala T, Ihalainen P, Genina N, Peltonen J, Sandler N. Printing technologies in fabrication of drug delivery systems. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2013;10(12):1711-1723.
16. Axpe E, Oyen M. Applications of Alginate-Based Bioinks in 3D Bioprinting. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(12):1976.
17. Kinstlinger I, Bastian A, Paulsen S, Hwang D, Ta A, Yalacki D et al. Open-Source Selective Laser Sintering (OpenSLS) of Nylon and Biocompatible Polycaprolactone. *PLOS ONE*. 2016;11(2):e0147399.
18. Goyanes A, Buanz A, Basit A, Gaisford S. Fused-filament 3D printing (3DP) for fabrication of tablets. *International Journal of Pharmaceutics*. 2014;476(1-2):88-92.
19. Do A, Khorsand B, Geary S, Salem A. 3D Printing of Scaffolds for Tissue Regeneration Applications. *Advanced Healthcare Materials*. 2015;4(12):1742-1762.
20. Araújo M, Sa-Barreto L, Gratieri T, Gelfuso G, Cunha-Filho M. The Digital Pharmacies Era: How 3D Printing Technology Using Fused Deposition Modeling Can Become a Reality. *Pharmaceutics*. 2019;11(3):128.
21. Khaled S, Burley J, Alexander M, Roberts C. Desktop 3D printing of controlled release pharmaceutical bilayer tablets. *International Journal of Pharmaceutics*. 2014;461(1-2):105-111.
22. Esteva de Sagrera J. Historia de la farmacia. Barcelona: Masson; 2005.
23. Boetker J, Water J, Aho J, Arnfast L, Bohr A, Rantanen J. Modifying release characteristics from 3D printed drug-eluting products. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016;90:47-52.
24. FDA approves the first 3D printed drug product, Aprelia Introduces its First Product Using the ZipDose® Formulation Platform for the Treatment of Epilepsy. Aprelia Pharmaceuticals. 2015.
25. Alhnan M, Okwuosa T, Sadia M, Wan K, Ahmed W, Arafat B. Emergence of 3D Printed Dosage Forms: Opportunities and Challenges. *Pharmaceutical Research*. 2016;33(8):1817-1832.
26. Öblom H, Zhang J, Pimparade M, Speer I, Preis M, Repka M et al. 3D-Printed Isoniazid Tablets for the Treatment and Prevention of Tuberculosis—Personalized Dosing and Drug Release. *AAPS PharmSciTech*. 2019;20(2).
27. Goole J, Amighi K. 3D printing in pharmaceutics: A new tool for designing customized drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics*. 2016;499(1-2):376-394.
28. Rajjada D, Genina N, Fors D, Wisaeus E, Peltonen J, Rantanen J et al. A Step Toward Development of Printable Dosage Forms for Poorly Soluble Drugs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013;102(10):3694-3704.
29. Goole J, Amighi K. 3D printing in pharmaceutics: A new tool for designing customized drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics*. 2016;499(1-2):376-394.
30. M. P. Chhaya, P. S. Poh, and E. R. Balmayor, et al. Additive manufacturing in biomedical sciences and the need for definitions and norms. *Expert Rev. Med. Devices* 12 (2015) 537-543.
31. A. Skardal, et al., Bioprinted amniotic fluid-derived stem cells accelerate healing of large skin wounds. *Stem. Cells. Transl. Med.* 1 (2012) 792-802.
32. Sun Y, Ruan X, Li H, Kathuria H, Du G, Kang L. Fabrication of non-dissolving analgesic suppositories using 3D printed moulds. *International Journal of Pharmaceutics*. 2016;513(1-2):717-724.
33. Mandrycky C, Wang Z, Kim K, Kim D. 3D bioprinting for engineering complex tissues. *Biotechnology Advances*. 2016;34(4):422-434.
34. 3D Printing and the Future of Manufacturing. Computer Sciences Corporation. USA; 2012.
35. Pati F, Jang J, Ha D, Won Kim S, Rhie J, Shim J et al. Printing three-dimensional tissue analogues with decellularized extracellular matrix bioink. *Nature Communications*. 2014;5.
36. Salvador Verges À, Otero Viñas M, Fernández Luque L, García Cuyàs F. Medical Applications of 3D Printing. Universidad de Vic; 2016.



## DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

Los autores de este manuscrito declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses.

Si desea citar nuestro artículo:

Miren Gómez Galparsoro, Edorta Santos Vizcaíno

**Impresión 3D de medicamentos**

An Real Acad Farm [Internet].

An Real Acad Farm Vol. 86. Nº 3 (2020) · pp. 157-172

DOI: <http://>



## COLABORACIÓN HISPANO-ALEMANA EN BIOQUÍMICA MANTENIDA POR MIEMBROS DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA Y POR OTROS BIOQUÍMICOS ESPAÑOLES

SPANISH-GERMAN COLLABORATION IN BIOCHEMISTRY MAINTAINED BY MEMBERS OF THE ROYAL ACADEMY NATIONAL OF PHARMACY AND BY OTHER SPANISH BIOCHEMISTS

José Antonio Cabezas Fernández del Campo

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

\*corresponding author: jacabezasfdo@movistar.es

### ORIGINAL

#### RESUMEN

Considerada la Bioquímica alemana como la pionera en el mundo, ya en la etapa inicial de la misma, hacia 1872, se estableció la primera vinculación entre el Profesor alemán fundador de esta disciplina, **Felix von Hoppe-Seyler**, y el Catedrático español de Química Orgánica **Laureano Calderón Arana**. Después, algunos de los Catedráticos de la recién establecida asignatura de *Química Biológica*, cuya enseñanza se impartía únicamente en la Facultad de Farmacia madrileña para los alumnos de Doctorado (común a Farmacia, Medicina y Ciencias), mantuvieron esta relación, aunque menos intensa, con sus colegas germanos. Pero, a partir de 1928, el que sería Premio Nobel, Dr. **Severo Ochoa**, trabajó durante largos periodos en prestigiosos Departamentos de Berlín y Heidelberg. Y ya en época reciente, bioquímicos pertenecientes a la Real Academia Nacional de Farmacia (RANF) han continuado esta vinculación colaborando en diversos Departamentos alemanes. Por otro lado, bioquímicos germanos han impartido conferencias en Universidades españolas, invitados por sus colegas hispanos, además de hacerlo en congresos o simposios en España. Asimismo, algunos de ellos han sido miembros de la RANF.

#### ABSTRACT

*German can be considered as world pioneer in the development of Biochemistry. Its founder, Prof. Felix von Hoppe-Seyler, established contacts with the Spanish Professor of Organic Chemistry, Laureano Calderón Arana, since the onset of this subject around 1872. Later, some other Professors of the newly created Química Biológica, which was taught only at the Faculty of Pharmacy in Madrid as a subject common to doctoral students in Pharmacy, Medicine and Science, maintained a connection, albeit minor, with their German colleagues. From 1928, Dr. Severo Ochoa, who would subsequently win a Nobel Prize, worked for long periods in the prestigious Departments at Berlin and Heidelberg. More recently, other biochemists, members of the Royal Academy National of Pharmacy (RANF), have followed this connection with several German Departments. Furthermore, German biochemists have delivered lectures in Spanish Universities invited by their Spanish colleagues, in addition to their participation in Spanish symposia. Moreover, several German biochemists have been RANF members.*

#### Palabras Clave:

Origen de la Bioquímica alemana  
Colaboración bioquímica hispano-alemana  
Química fisiológica

#### Keywords:

Origin of German Biochemistry  
Spanish-German biochemical collaboration  
Physiological Chemistry



## 1. ORIGEN DE LA BIOQUÍMICA ALEMANA

Arranca con **Felix von Hoppe-Seyler**. Nacido en Friburgo en 1825, además de médico (cuya faceta asistencial no cultivó), fue investigador en campos como la Toxicología, la Química Inorgánica y, principalmente, la Química Orgánica y la Fisiología. Se le considera el fundador de la Química Fisiológica, a la que se dedicó desde 1861, inicialmente en su cátedra de Química Aplicada (*Angewandte Chemie*) de la Universidad de Tubinga, y desde 1871 en la de *Physiologische Chemie* de Estrasburgo, adonde se trasladó (al haber sido anexionada Alsacia por Alemania después de la Guerra franco-prusiana) para dirigir el primer *Physiologisch-Chemisches Institut*.

Si los aspectos "normales" (fisiológicos) de la composición y metabolismo de los seres vivos constituyen el objeto de estudio de esta materia, los "anormales" (patológicos) lo son de la *Pathologische Chemie*. Ambos lo son de la *Química Biológica*, denominación con la que se estableció su estudio en España en 1886 y se mantuvo hasta 1944. El aspecto "químico", predominante sobre el "biológico" quedó invertido cuando el mismo Hoppe-Seyler acuñó el término *Biochemie*, que es el que se ha impuesto, expresándose en sus traducciones anglosajona, francesa y española por sus respectivos *Biochemistry*, *Biochimie* y *Bioquímica*.

## 2. PRIMEROS PROFESORES DE QUÍMICA BIOLÓGICA DE LA UNIVERSIDAD ESPAÑOLA

Habiéndose incorporado los Colegios de Farmacia de Madrid y Barcelona a la Universidad pasando a denominarse Facultades en 1845, en el Plan de Estudios de 1886 se fundó en la Facultad de Farmacia de la Universidad Central (Madrid) la cátedra de *Química Biológica e Historia Crítica de la Farmacia y Bibliografía Farmacéutica*. Quedaba implantada su enseñanza en el Doctorado, común a Farmacia, Medicina y Ciencias.

El primer encargado de esta materia fue el Licenciado en Farmacia y en Ciencias, además de Licenciado y Doctor en Medicina, **D. Joaquín Olmedilla Puig**, nacido en Madrid el 10-IX-1842. La desempeñó sólo durante los años 1886 y 1887, ya que pasó a ser Catedrático de Farmacia Práctica y Legislación Farmacéutica de la Facultad de Madrid (1).

Por concurso, le sucedió **D. Laureano Calderón Arana**, quien ocupó la cátedra entre 1888 y 1894 (fecha ésta de su fallecimiento). Nacido en Madrid el 4-VII-1847, se licenció en Farmacia y en Ciencias. En 1874 obtuvo por oposición la cátedra de Química Orgánica de la Facultad de Farmacia de Santiago de Compostela. Al protestar en 1876 por las limitaciones a la libertad de cátedra impuestas por el ministro D. Manuel de Orovio, fue encarcelado.

Pronto pudo marchar a París, donde colaboró con el prestigioso Profesor Marcellin Berthelot. Luego se trasladó a Estrasburgo, donde estableció contacto con el antes mencionado Felix von Hoppe-Seyler. Después de unos cinco años en el extranjero, habiendo sido repuesto como Catedrático en 1881 (por haberse suavizado las directrices gubernamentales), al igual que otros colegas anteriormente sancionados, regresó a España. Sin embargo, no pudo recuperar su cátedra de Santiago, ya que se hallaba ocupada. La solución encontrada para resolver la situación fue la de su nombramiento por concurso, el 27-VII-1888, como Catedrático de la asignatura que había desempeñado, como encargado, el Doctor Olmedilla. Por tanto, *Calderón es el primer Catedrático numerario de Química Biológica y su Análisis en España, y también el primero en haber colaborado con la inicial Bioquímica alemana* (1).

Le sucedió en la cátedra el zamorano **D. Eduardo Talegón de las Heras**. Catedrático de Química Orgánica de la Facultad de Santiago desde 1880, pasó por concurso, en 1894, a ocupar la de Química Biológica de Madrid, hasta su repentino fallecimiento en 1896 (1).

**D. Julián Casaña Leonardo**, nacido en Manzanares (Ciudad Real), Licenciado en Farmacia y en Ciencias Naturales, ganó por oposición la cátedra de Química Orgánica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona, de la que llegó a ser Rector largos años. En 1896, por concurso, desempeñó la cátedra de Química Biológica madrileña. En el año siguiente se logró el anhelado desglose de la Historia de la Farmacia mediante dotación de la correspondiente cátedra, que él ocupó hasta su fallecimiento en 1911 (1).

La corta duración de la permanencia en sus cátedras de los Profesores Talegón y Casaña, así como la escasez de recursos, hizo que su labor investigadora fuera escasa. Cuando el siguiente Catedrático, el polifacético **D. José Rodríguez Carracido** (nacido en Santiago de Compostela en 1856), Farmacéutico Militar durante breve tiempo, Catedrático de Química Orgánica de la Facultad madrileña desde 1881, y de la de Química Biológica y su Análisis, por oposición desde 1899, intentó ampliar su formación experimental en el prestigioso centro dirigido por Berthelot en París, le fue denegada la correspondiente autorización ministerial, dada la mentalidad de la época. Él logró de manera autodidáctica el dominio de ciertas técnicas, mediante las cuales realizó trabajos como el "estudio físico-químico y biológico de las aguas de Karlsbad". Fue Presidente de la Real Academia de Ciencias, Numerario de la Española, Senador del Reino, etc. Incluso después de su jubilación en 1926 mantuvo su interés no sólo por la Química Biológica sino por asuntos profesionales farmacéuticos (1).

**D. José Giral Pereira** (nacido en Cuba en 1879), Licenciado y Doctor en Farmacia (1900, 1903) y Licenciado y Doctor en Ciencias



Físico-Químicas (1901, 1902) por la Universidad Central, ganó en 1905 la cátedra de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Salamanca, permaneciendo en esta ciudad hasta 1920, fecha en que se trasladó a Madrid para ser el Director del Laboratorio del Instituto Oceanográfico (dependiente del Ministerio de Marina), además de tener farmacia abierta en la calle de Atocha. En 1927, por oposición, obtuvo la cátedra de Química Biológica y su Análisis. Su intensa dedicación a la política (llegando a ser Ministro de Marina en 1931 y 1936), hizo que su actividad investigadora fuera muy escasa. En 1939 se trasladó a París y seguidamente a México, donde falleció en 1962. Puede considerarse que con él concluye la *etapa fundacional de la Bioquímica universitaria española (1886-1940)* (1).

La siguiente *etapa*, que es la de desarrollo y consolidación (1940-1963), fue iniciada y principalmente llevada a cabo por D. **Ángel Santos Ruiz**. Nacido en Reinosa (Cantabria) el 19-VII-1912, después de licenciarse en Farmacia en Madrid (con Premio Extraordinario) en 1932, realizó su Tesis Doctoral bajo la dirección del Profesor Gregorio Marañón (algunos años después, cursó por libre la carrera de Medicina en Salamanca y se doctoró en Madrid). En 1934-35 amplió su formación sobre vitaminas en Londres con el especialista Prof. Sir Jack Drummond; en 1935-36 prosiguió su labor investigadora en París, en la Facultad de Medicina en conexión con la de Farmacia. Regresado a Madrid, obtuvo por oposición la plaza de Auxiliar de Química Biológica y su Análisis en febrero de 1936, encargándose por completo de sus enseñanzas, dada la situación de dedicación a la política del Catedrático Giral, hasta el comienzo de la penosa contienda civil. Superada la dura situación del periodo de julio de 1936-abril de 1939, obtuvo por oposición la cátedra en 1940, ocupándola durante 42 años, hasta su jubilación en 1982. Falleció el 23-IV-2005.

Su larga trayectoria profesional, desarrollando tareas docentes e investigadoras, de dirección de un laboratorio farmacéutico, así como de dirección de la Real Academia de Farmacia y desempeño del Decanato de la Facultad madrileña durante largos años, se plasmó en brillantes resultados, fruto de su esfuerzo y generosidad. Estos resultados se lograron esencialmente: a) Por su iniciativa y gestión, introduciendo por primera vez, en 1944, en la Licenciatura de Farmacia dos asignaturas obligatorias de Bioquímica, en 5º y 6º años de Licenciatura (hecho luego imitado por otras carreras), a la vez que se mantenían durante algunos años las enseñanzas de Doctorado, común con Medicina y Ciencias; b) por la ejecución, bajo su inmediata o remota dirección, de numerosas Tesis Doctorales por doctorandos de distintas Licenciaturas, cuyos resultados se presentaron en congresos internacionales y se publicaron en prestigiosas revistas; c) por su conexión con eminentes colegas de otros países, inicialmente franceses, suizos, italianos y portugueses (con

los que se incorporó en las Jornadas Bioquímicas Latinas), y luego con otros europeos, y americanos, evitando las consecuencias del aislamiento internacional en que quedó España durante los años de la década de 1940 y en menor grado en la de 1950; venciendo esas dificultades gracias "al mantenimiento de la llama de la Bioquímica Española" por el Prof. Santos Ruiz, como evocó cariñosamente en 1975 el Premio Nobel Prof. Ochoa; d) por la formación de numerosos discípulos, muchos de los cuales lograron triunfar profesionalmente como: Catedráticos de Bioquímica de Facultades de distintas carreras, Investigadores en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, al frente de laboratorios industriales farmacéuticos o de Análisis clínicos, en la Sanidad Nacional, etc. (1).

### 3. SEVERO OCHOA, RECIÉN LICENCIADO, INICIA SU VINCULACIÓN CON ALEMANIA INVESTIGANDO EN BERLIN Y HEIDELBERG

Limitando este comentario sólo a la etapa de conexión con Alemania de la amplísima trayectoria del que sería Premio Nobel, cabe indicar resumidamente lo siguiente: Severo Ochoa de Albornoz nació en Luarca (Asturias), el 24-IX-1905, en una familia de situación económica acomodada (su padre era abogado y hombre de negocios). Severo fue el menor de 9 hermanos, y quedó huérfano de padre a los 7 años. Habiendo cursado su Bachillerato brillantemente en Málaga (donde su madre residía gran parte del año por motivos de salud) y en Sevilla, obtuvo su título en 1922.

En el Instituto malagueño, el profesor de Química (de origen gallego) D. Eduardo García Rodeja ejerció sobre él una gran influencia, iniciando su afición por la Química, por lo que él le estuvo siempre muy agradecido. En 1922 inicia sus estudios de Medicina en la Facultad de Madrid, teniendo en el 2º curso como Catedrático de Fisiología al eminente Dr. D. Juan Negrín (que había ampliado su formación en Alemania), quien en el curso siguiente facilitó al joven Ochoa la realización de trabajos relativos al aislamiento del compuesto creatinina a partir de la orina en el laboratorio dependiente de la Junta para la Ampliación de Estudios. En 1928 termina brillantemente la carrera, adelantando un año, para poderse dedicar a la investigación, pues la faceta asistencial le interesaba menos. Sus contactos con prestigiosos laboratorios de investigación extranjeros los había iniciado anteriormente, trasladándose a Glasgow en 1927 para trabajar sobre el metabolismo de la guanidina, logrando la publicación de sus resultados en una importante revista. En 1928, mediante una beca honorífica (ya que cede su importe a su compañero García Valdecasas), trabaja sobre la contracción muscular en el Instituto *Kaiser Wilhem* (actualmente Max Planck) de Berlín bajo la dirección del Premio Nobel Otto Meyerhof. A su regreso a Madrid, prosigue sus investigaciones



en el laboratorio de la Junta, con dos colaboradores. En diciembre de 1929 vuelve a Berlín; pero en enero de 1930 es en Heidelberg donde continúa su colaboración con Meyerhof, por ser la ciudad adonde éste se había trasladado. Ochoa consideró que fue dicho Profesor quien influyó en su formación y trayectoria investigadora “del modo más decisivo”. En 1931 contrae matrimonio en el santuario de Covadonga con “doña Carmen García Covián, asturiana de gran cultura, que siempre ha sabido compartir sus inquietudes”. Con ella se traslada a Londres en 1932, para trabajar por primera vez sobre enzimas. Regresado a Madrid, defiende brillantemente su Tesis Doctoral relativa a la contracción muscular, en 1934. Habiendo fundado el Catedrático D. Carlos Jiménez Díaz su Instituto de Investigaciones en la Ciudad Universitaria madrileña, nombra al Dr. Ochoa Director de la Sección de Fisiología del mismo. Allí prosigue su labor, incluso iniciada la terrible contienda de 1936, hasta que decide con su esposa trasladarse nuevamente a Heidelberg, donde es recibido cariñosamente de nuevo por Meyerhof. En 1937 se traslada a Inglaterra (a Plymouth), y entre 1938 y 1940 trabaja en la Universidad de Oxford, desde donde marcha a EE. UU y obtiene el Premio Nobel, en 1959. Tras su jubilación, los Ochoa vuelven a Madrid. Aquí aún pudimos beneficiarnos de sus enseñanzas (impartidas en conferencias, sugerencias, etc). (1).

#### 4. RECIENTES COLABORACIONES ENTRE BIOQUÍMICOS ESPAÑOLES Y ALEMANES

**D. José Antonio Cabezas Fernández del Campo.** Nacido en Ledesma (Salamanca) el 8-VI-1929, se licenció en Farmacia en la Facultad madrileña en 1952, con Sobresaliente y Premio de la Real Academia de Farmacia. Su Tesis Doctoral, efectuada bajo la dirección de los Profesores A. Santos Ruiz (en Madrid) y M. Leclerc (Paris), obtuvo Sobresaliente y Premio Extraordinario (1956). Ayudante y Profesor Adjunto de Bioquímica de la Facultad de Farmacia de Madrid, ganó por oposición la cátedra de Bioquímica de la Facultad de Farmacia de Santiago de Compostela en 1959. Pensionado por la Fundación Juan March, colaboró con el Prof. Hans Faillard en la investigación que se realizaba en el *Physiologisch-Chemisches Institut* de la Universidad de Colonia (Director: Ernst Klenk, Rector de la Universidad), durante 9 meses en 1962, sobre la identificación y cuantificación de los ácidos siálicos de diversas procedencias, siendo sus resultados publicados en revistas internacionales. En 1965 volvió al mismo Instituto. Conferencias sobre gangliósidos, ácidos siálicos, glicoproteínas, etc., han sido dictadas por los Profesores: E. Klenk (10-IV-1964) y H. Faillard (10-V-1966) en la Universidad de Santiago; J. A. Cabezas (18-X-1967) en la del Ruhr, en Bochum (de la que era Rector H. Faillard), y el 20-X-1967 en la de Colonia; H. Debuch (4-XII-1975), W. Stoffel (7-VI-1979) y K.

Koschel (25-VI-1983) en la de Salamanca; J. A. Cabezas (27-VIII-1978) en Colonia, y el 10-VI-1983 en Würzburg (1-4).

Por razón de edad, la dilatada colaboración que existió entre J. A. Cabezas y los colegas alemanes mencionados se ha mantenido últimamente sólo con el Profesor **Roland Schauer** (nacido en 1936 y fallecido en 2019), Catedrático Emérito de la Universidad Christian Albrecht de Kiel. Discípulo y sucesor del Catedrático Hans Faillard en la Universidad del Ruhr en Bochum, se le ha considerado como el especialista máximo en el conocimiento sobre ácidos siálicos; conociéndosele internacionalmente, con humor y admiración, como “Mister Sialic Acids”. Desde 2011, fue Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia, en cuya sede impartió una interesante conferencia en el acto de su incorporación. Ya en 1973, juntamente con Hans Faillard, participó con otra en las XI Jornadas Bioquímicas Latinas organizadas por J. A. Cabezas en Salamanca (congreso en el que intervinieron unos 450 bioquímicos de 24 países) (3).

**D. Bartolomé Ribas Ozonas.** Nacido en Palma de Mallorca (Islas Baleares) el 4-IV-1935. Licenciado en Farmacia, obtuvo Premio Extraordinario en el Doctorado por la Facultad de Madrid. Es: Licenciado en Medicina y Cirugía, Investigador del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (1960-1990), Jefe de Área de Toxicología en el Instituto de Salud Carlos III, y Profesor Asociado en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense. También es miembro del *Humboldt Kolleg Spanien*.

Son numerosos los eminentes Profesores de prestigiosos centros de investigación alemanes con los que ha tenido y mantiene colaboración sobre temas de Toxicología, Bioquímica o Farmacología. Ha impartido coloquios en el Instituto Max Planck de Bioquímica, *Pharmacologisches Institut* de la *Ludwig Maximilian Universität de Munich*, y en el *Forschungszentrum* de Munich. Trabajó con los Profesores Hans Georg Schlossberg y Heinz Dannenberg sobre la síntesis y metabolismo de la naftilalanina. Asimismo, ha colaborado, entre otros, con los Profesores Peter Schramel y Manfred Anke (éste, de la Universidad de Jena). Su vinculación con Alemania afecta incluso a aspectos personales, como esposo de la alemana Elisabeth Wannick Sattler, que comparte con él su interés por la investigación, e hija casada en Alemania y cuatro nietos (3).

**Dña. María Teresa Miras Portugal.** Nacida en Carballino (Orense) el 20-II-1948, es Licenciada en Farmacia (con Premio Extraordinario, y Premio Nacional de Licenciatura). Doctora en Farmacia por la Universidad Complutense de Madrid y Doctora en Ciencias por la de Estrasburgo. Es Catedrática de Bioquímica y Biología Molecular de dicha Universidad madrileña. Dedicada durante más de 40 años a la investigación, una de sus principales áreas ha sido la de los receptores de nucleótidos y su repercusión en enfermedades neurodegenerativas. Viene manteniendo colaboración





(desde 1990) con los Profesores siguientes: Herbert Zimmermann, Profesor de Química Biológica en el Departamento de Biociencias del *Zoologisches Institut, Johan Wolfgang Goethe Universität, Frankfurt am Main* (que ha sido nombrado Académico Correspondiente extranjero de la Real Academia Nacional de Farmacia, RANF); Jürgen Schrader, Profesor y Director del Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Düsseldorf (también Académico Correspondiente de la RANF); y Peter Illes, Profesor y Director del Departamento de Farmacología de la Universidad de Leipzig. (3).

## 5. REFERENCIAS

1. Cabezas, J.A. (2017). Iniciación y desarrollo de la Bioquímica Universitaria española (1986-1963). Instituto de España. Real Academia Nacional de Farmacia. Monografía XLV. 15, 17-24, 29-32, 39-48, 63-66.
2. Hueso, P. & Villar, E. (2006). Biography of Professor José A. Cabezas. *Glycoconj. J.*, 23: 1-2.
3. Cabezas, J. A., Miras, M. T., Ribas, B. & Schauer, R. (2016). Spanisch-Deutsche Zusammenarbeit in der Biochemie – drei Lebensläufe. *BIOspectrum* 01.16.
4. Losada Villasante, M. (2010). Cabezas Fernández del Campo, José Antonio. *Diccionario Biográfico Español* (Real Academia de la Historia), Vol. X: 105-107.

## DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

Los autores de este manuscrito declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses.

Si desea citar nuestro artículo:

José Antonio Cabezas Fernández del Campo

**Colaboración hispano-alemana en Bioquímica mantenida  
por miembros de la Real Academia Nacional de Farmacia  
y por otros bioquímicos españoles**

An Real Acad Farm [Internet].

An Real Acad Farm Vol. 86. Nº 3 (2020) · pp. 173-177

DOI: <http://>



# NOMBRAR LOS COSMÉTICOS: LOS ORÍGENES Y CONSOLIDACIÓN DE LA NOMENCLATURA COSMÉTICA INTERNACIONAL

## NAMING COSMETICS: ORIGINS AND CONSOLIDATION OF THE INTERNATIONAL NOMENCLATURE OF COSMETICS

Marta Suay-Matallana<sup>1</sup>, Ignacio Suay-Matallana<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Independent Scholar, <sup>2</sup> Instituto Interuniversitario López Piñero - Universidad Miguel Hernández, <https://orcid.org/0000-0003-0443-9427>

\*corresponding author: [isuay@umh.es](mailto:isuay@umh.es)

### ORIGINAL

#### RESUMEN

Este trabajo estudia el desarrollo y consolidación de la terminología cosmética internacional en los EEUU y en Europa, considerando, especialmente, el periodo comprendido 1938 y 1996. El potente sector cosmético estadounidense desarrolló diferentes esfuerzos para estandarizar sus productos que culminaron, en 1973, con la publicación del *Cosmetic Ingredient Dictionary* y de una nomenclatura específica denominada inicialmente *CTFA Adopted Names*, desde 1993, *International Nomenclature of Cosmetic Ingredients* (INCI). En Europa, el proceso de estandarización terminológica fue más tardío e implicó la coexistencia de diferentes estándares, así como la adopción final de las normas INCI de cara a los consumidores que consolidó un mercado cosmético internacional.

#### ABSTRACT

*This work studies the development and consolidation of an international terminology of cosmetics in both the United States and Europe, considering, mainly, the period between 1938 and 1996. The powerful cosmetic sector of the US made several efforts to standardize its products resulting in the publication of the *Cosmetic Ingredient Dictionary* in 1973, with a specific nomenclature initially called *CTFA Adopted Names*, and, since 1993, *International Nomenclature of Cosmetic ingredients* (INCI). In Europe, the terminology standardization process took longer, involving the coexistence of different standards, as well as the final adoption of INCI terminology for consumers, which consolidated an international cosmetic market.*

#### Palabras Clave:

Cosméticos  
Terminología  
Nomenclaturas  
Historia  
Dermocosmética

#### Keywords:

Cosmetics  
Terminology  
Nomenclature  
History  
Dermocosmetics



## 1. INTRODUCCIÓN: LAS NOMENCLATURAS CIENTÍFICAS

En 1940, una revista estadounidense defendía la necesidad de contar con una “cosmeticopoeia” que identificara los ingredientes y los estándares usados en la industria cosmética, al igual que las farmacopeas lo hacían en el sector del medicamento. La importancia de una obra de este tipo fue defendida durante el quinto congreso de la *Toilet Goods Association*, que, desde 1894, representaba a las principales industrias cosméticas estadounidenses. El objetivo era crear estándares terminológicos para nombrar ingredientes cosméticos, así como crear procedimientos para anunciar y etiquetar productos cosméticos reconocidos por las agencias reguladoras (1). Estos trabajos permitieron la progresiva implantación en el sector cosmético de la *International Nomenclature of Cosmetic Ingredients* (INCI), conocida en español como Nomenclatura Internacional de Ingredientes Cosméticos. A lo largo del tiempo, el uso de esta nomenclatura se ha ido declarando de obligado cumplimiento en diferentes países con el objetivo de identificar cada uno de los ingredientes que constituyen un cosmético, ordenados de mayor a menor concentración. La nomenclatura INCI se actualiza periódicamente y sus ediciones más recientes identifican 33698 ingredientes utilizados por la industria cosmética (2). Algunas de sus reglas más generales especifican que los ingredientes vegetales y naturales se describan con el nombre de la especie en cursiva y en latín, al igual que el agua (*aqua*), mientras que los productos químicos se indiquen en inglés, incluso cuando se trate de principios activos (3).

En realidad, distintas disciplinas científicas han necesitado crear reglas que ayudaran a nombrar la materia con el objetivo de reducir el fraude y asegurar la pureza, seguridad y eficacia de los productos. Un ejemplo de ello fueron las farmacopeas aprobadas por diferentes estados europeos en el Renacimiento para identificar correctamente los productos usados por los boticarios, aunque estas no pretendían servir como estándares terminológicos internacionales y eran empleadas de forma diferente a los registros de sustancias creadas a partir de la segunda mitad del siglo XIX. A partir de entonces es cuando comenzaron a crearse nomenclaturas científicas y terminologías controladas en diferentes especialidades. El desarrollo y utilización de vocabularios especializados y normalizados facilita que la información científica circule con precisión, claridad y neutralidad (4). La química, con su gran variedad de productos, compuestos y sustancias -nombradas de forma diferente según los países o las tradiciones académicas- requería un esfuerzo para acordar una forma común de identificación. Esta se comenzó a lograr con las reglas de nomenclatura química establecidas en la conferencia de Ginebra de 1892 y consolidadas en 1919 bajo el auspicio de la *International Union of Pure and Applied Chemistry* (5). En el ámbito

de las ciencias de la salud era también imprescindible contar con estándares terminológicos para nombrar con precisión y reducir los malentendidos causados por el uso de términos supuestamente sinónimos o por errores de traducción. Debido a ello se acordó la creación, en 1853, de la Clasificación Internacional de Causas de Muerte, así como de la Basle Nomina Anatomica (BNA) utilizada en anatomía desde 1887.

Este trabajo está centrado en un ámbito concreto: la evolución de la terminología cosmética internacional. En primer lugar, se analiza el origen de la terminología cosmética en su contexto de creación, los Estados Unidos, así como la contribución del sector industrial en su configuración. En segundo lugar, se estudia el desarrollo progresivo de dicha terminología en la Unión Europea, con los retos y propuestas alternativas que influyeron en su implantación.

## 2. EL ORIGEN DE LA TERMINOLOGÍA INCI Y LA INDUSTRIA COSMÉTICA ESTADOUNIDENSE

Los esfuerzos más decididos para establecer una nomenclatura cosmética fueron realizados por la industria de ese sector en los EEUU. La creación de términos que identificaran correctamente los productos se consideró una cuestión fundamental para asegurar el control de los ingredientes manejados en las fábricas, al tiempo que ayudaba a informar a los consumidores reduciendo el fraude y evitando posibles litigios. A diferencia de lo que sucedía en Europa, incluida España, la regulación estadounidense sobre los productos farmacéuticos hasta finales de la década de 1930 era muy laxa. En 1906, la agencia reguladora estadounidense (*Food and Drug Administration*) publicó la *Pure Food and Drug Act* con el objetivo de controlar la pureza de los alimentos y los medicamentos. Respecto a los medicamentos, esta normativa se centraba, fundamentalmente, en evitar su adulteración y mal etiquetado, pero no en analizarlos previamente para evaluar su toxicidad y sus efectos secundarios. Esto dio lugar a diversos episodios de intoxicaciones y envenenamientos por fármacos cuya toxicidad y sus efectos secundarios no se habían analizado.

Uno de los envenenamientos más conocidos fue el desastre por el elixir de la sulfanilamida en 1937. La venta de este producto cuya seguridad no había sido testada -lo cual no constituía un delito- causó más de cien muertes en EEUU e impulsó una reforma normativa que culminó con la aprobación de la *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*, en 1938 (6). Esta nueva ley establecía controles más rigurosos sobre la seguridad de los fármacos y fue pionera en la regulación de los productos cosméticos, que fueron definidos como aquellos “artículos previstos para frotarse, verterse, rociarse o atomizarse, introducirse o de otra forma aplicarse en el cuerpo humano





para limpiar, embellecer, aumentar el atractivo o modificar la apariencia". La nueva norma estaba orientada hacia los consumidores y pretendía favorecer las ventas de los diferentes productos asegurando que cumplían los requisitos esperados por los usuarios. Por ello, además de exigir informes previos sobre su seguridad también reguló el etiquetado y la información que tenían que ofrecer los productos tanto de la industria alimentaria y farmacéutica como de la cosmética (7).

Estas novedades regulatorias impulsaron las investigaciones sobre productos cosméticos desde diferentes sectores. Desde el ámbito médico, en 1937 se creó la *Society for Investigative Dermatology*, que a partir de 1938 comenzó a editar su propia revista titulada *Journal of Investigative Dermatology*. El objetivo era la promoción de esta especialidad médica en el contexto de la Segunda Guerra Mundial, donde existían diferentes frentes de batalla en los que los soldados sufrían en su piel los efectos de climas muy diversos (8). El fin de la Segunda Guerra Mundial, la recuperación de la economía y la aparición de otras formas de publicidad como la industria cinematográfica o la televisión en color impulsaron con fuerza el uso de productos cosméticos como maquillajes, cremas hidratantes o cremas solares en la sociedad estadounidense (9).

Las principales industrias cosméticas estadounidenses se agrupaban en la *Toilet Goods Association* y estaban interesadas en crear la "US Cosmeticsopoeia" mencionada al inicio de este artículo. Para ello, en 1940, creó un grupo de trabajo sobre estándares cosméticos dirigido por el experto Stephen L. Mayham. Se trataba de establecer un comité que asesorara a la industria cosmética sobre la utilización de sustancias diferentes, tanto naturales como industriales, así como crear procedimientos para anunciar y etiquetar productos cosméticos que fueran aprobados por las agencias reguladoras del gobierno como la *Food and Drug Administration* y la *Federal Trade Commission*. El comité creado tenía una orientación práctica y no académica, la cual respondía a los intereses de la industria que necesitaba un libro propio que determinara los estándares sobre la gestión y la identificación de las materias primas usados en ese sector (10).

La entrada de los EEUU en la guerra mundial en 1941 supuso la paralización de estos intentos iniciales. Los trabajos del equipo de Mayham se retomaron en la década de 1950 gracias a la obtención de una beca del laboratorio de fisiología aplicada de la *Yale University*. Se centraron en el desarrollo de nuevas revisiones estandarizadas de ingredientes utilizados por la industria cosmética que sirvieron de base para nuevos proyectos colaborativos apoyados por la *Toilet Goods Association*. Uno de los trabajos realizados fue una encuesta enviada a veinte industrias cosméticas estadounidenses que aportaron información sobre las fórmulas, las propiedades, los usos y los efectos tóxicos y dermatológicos de los productos que

utilizaban. Gracias a ella, la asociación publicó, en 1954, un tratado sobre materiales cosméticos en el que se identificaban y estudiaban unas 1000 sustancias diferentes (11). Todas ellas fueron ordenadas alfabéticamente incluyendo nombres comerciales y sinónimos, por lo que se convirtió en una obra de referencia fundamental para el sector (12). El papel desempeñado por Mayham en el comité de estándares le permitió convertirse posteriormente en secretario y presidente de la *Toilet Goods Association* que fue rebautizada, en 1971, como *The Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association* (CTFA). En los años siguientes la asociación continuó completando los trabajos anteriores y creó nuevas listas de ingredientes compiladas y modernizadas, en colaboración con la industria, desarrolladas por el comité de nomenclatura de la CTFA dirigido por James M. Akerson, quien fue nombrado presidente de la *Society of Cosmetic Chemists* en 1993.

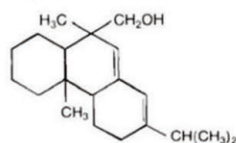
Finalmente, todas las iniciativas previas hicieron posible la publicación, en 1973, del CTFA *Cosmetic Ingredient Dictionary* dirigido tanto a la industria, al gobierno y a la comunidad médica como a los consumidores. Esta obra implicó un paso fundamental en la nomenclatura cosmética ya que recogía información sobre 1530 ingredientes utilizados en el sector dermocosmético (13). El encargado de realizar este diccionario fue el doctor en química Norman F. Estrin, que trabajó toda su vida en la industria cosmética donde llegó a ser vicepresidente de la *Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association*, así como de la *Science and Technology for the Health Industry Manufacturers Association* (14). Algunas reseñas del libro publicadas en la época indicaron que proporcionaba interesante información, así como una gran lista de "ingredientes exóticos" y añadían irónicamente que, a pesar de ser más amena que un listín de teléfonos, difícilmente podía ser manejada por otras personas que no se dedicaran a la práctica o la enseñanza de la dermatología (15). Según indicaba la reseña, el principal valor del libro era la sistematización, en orden alfabético, de los nombres adoptados por la CTFA para dar lugar a una nomenclatura uniforme. Se valoraba que el diccionario facilitaría a los industriales el etiquetado y la publicidad de los cosméticos, los cuales eran poco conocidos fuera del ámbito experto. Además, se reconocía que el diccionario pretendía ser un "documento dinámico" que se actualizaba y completaba periódicamente.

El diccionario CTFA fue un éxito e incluso fue incorporado por el gobierno de EEUU como una fuente de referencia en su regulación sobre productos cosméticos y su etiquetado. De esta forma el diccionario cumplió uno de los objetivos perseguidos por el sector cosmético desde 1940 y, progresivamente, traspasó las fronteras estadounidenses para convertirse en un texto fundamental para los organismos reguladores y la industria dermocosmética en diferentes países. El diccionario, publicado en 1973, hizo posible la compilación

**ABIETYL ALCOHOL**

CAS Number: 666-84-2

*Definition:* Abietyl Alcohol is an organic alcohol derived from abietic acid or wood rosin. It conforms generally to the formula:

*Information Sources:* CTFA**ACETIC ACID**

RD Number: 977004-81-1

*Definition:* Acetic Acid is the organic acid that conforms to the formula:



*Information Sources:* ARG, AUS, BP, BPC, BRA, CZE, DA, DDR, EGY, FCC, FI, FIN, HP, HUN, IND, ITA, MAR, MEX, MI, NF, PF, PJ, PN, POR, ROM, SNPF, USD, USP, YUG, 2ICFR121.101

Figura 1 Ejemplo de dos fichas de producto del CTFA Cosmetic Ingredient Dictionary de 1973

y la sistematización de una terminología cosmética (CTFA *Adopted Names*) cuya designación fue modificada en 1993 cuando se adoptó el de *International Nomenclature Cosmetic Ingredient* (INCI) que se mantiene desde entonces (figura 1). Estos cambios se han producido gracias a la renovación y ampliación constante del diccionario, cuya última edición, la decimosexta, se publicó en el año 2016, con el título de *International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook* (16). Esta última edición, también patrocinada por la patronal cosmética, aumentó hasta 22000 el número de términos INCI recogidos y superó el objetivo inicial de proporcionar los nombres de los ingredientes cosméticos para convertirse en un manual que pasó a incluir también información sobre nombres comerciales y técnicos, fichas de seguridad, contenidos del *Chemical Abstract Service* (CAS), referencias legales, así como información sobre más de 3000 empresas suministradoras localizadas en 100 países (17). Gracias a todas estas ampliaciones y reformas de la nomenclatura cosmética, la terminología INCI se ha convertido en el estándar terminológico de referencia usado en diferentes países y ámbitos internacionales como el europeo, como se muestra a continuación (18).

### 3. IMPLANTACIÓN Y DESARROLLO DE LA TERMINOLOGÍA INCI EN EL CONTEXTO EUROPEO

Existen pocas referencias sobre cómo se introdujo en Europa la nomenclatura cosmética y, en concreto, la terminología INCI. Tampoco existen trabajos similares para el caso español, aunque sí hay estudios previos sobre los nombres y usos tradicionales de jabones, ungüentos y otros productos empleados para la higiene o con un objetivo estético (19). Igualmente, otros trabajos se han centrado en cuestiones concretas sobre la terminología de los medicamentos de fabricación industrial o bien sobre la regulación de materiales diversos como textiles sanitarios o productos esterilizados (20).

La salud pública ha sido una de las razones tradicionales que ha legitimado la intervención administrativa. El progresivo cre-

cimiento y consolidación de la Comunidad Económica Europea (desde 2009 rebautizada como Unión Europea) con su consiguiente mercado común suponía un reto para la regulación y circulación de diferentes productos, entre ellos los cosméticos. Las autoridades europeas se preocuparon, en primer lugar, por la regulación de los medicamentos de fabricación industrial con el objetivo de garantizar la eficacia de estos productos vitales para la salud. Para identificar y registrar estas especialidades se aprobó el uso de nomenclaturas internacionales, como la *International Nonproprietary Name* (INN) —en español Denominación Común Internacional (DCI)— creado en 1953 por la Organización Mundial de la Salud para la identificación de principios activos. Posteriormente, también se crearon nomenclaturas europeas, como las incluidas en la *European Pharmacopoeia* (Ph. Eur.) aprobada en 1969 por el Consejo de Europa, el inventario *No-longer Polymers* (NLP) para la identificación de sustancias consideradas como polímeros antes de 1981 en la Comunidad Económica Europea, así como los *European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances* (EINECS) y la *European List of Notified Chemical Substances* (ELINCS) creados en 1971 y 1981 por la Comunidad Económica Europea y dedicados a los productos químicos. Con ellos se pretendía identificar correctamente y determinar con precisión los nombres de los principios activos que confieren la actividad farmacológica, así como los de los excipientes que facilitan su dosificación y absorción (ver tabla 1) (21).

En el caso de los cosméticos, las autoridades europeas decidieron, en 1976, comenzar a establecer reglas comunes para resolver las diferencias legislativas que había en los nueve estados miembros y que obstaculizaban el comercio de productos cosméticos. Se trataba de una decisión compleja que implicaba cuestiones legales, económicas y tecnológicas, ya que, por una parte, pretendía salvaguardar la salud pública y no modificar la normativa sobre medicamentos de fabricación industrial, al tiempo que establecía normas sobre la composición, etiquetado y envasado de los productos cosméticos a escala comunitaria. Esta primera directiva de 1976 estableció diferentes listados sobre ingredientes autorizados, sustancias prohibidas, sustancias con usos restringido y colorantes ad-

# A

Denominación INCI:	ABIES ALBA
Número CAS:	90028-76-5
Número EINECS/ELINCS:	289-870-2
Denominación química/IUPAC:	abeto, <i>Abies alba</i> , extracto. Extractos y sus derivados modificados físicamente tales como tinturas, concretos, absolutos, aceites esenciales, oleorresinas, terpenos, fracciones libres de terpenos, destilados, residuos, etc., obtenidos a partir de <i>Abies alba</i> , <i>Pinaceae</i>
Función:	sustancias botánicas

Denominación INCI:	ACETIC ACID
Denominación DCI:	ácido acético
Denominación FE:	<i>acidum aceticum</i>
Número CAS:	64-19-7
Número EINECS/ELINCS:	200-580-7
Denominación química/IUPAC:	ácido acético, de una concentración superior al 10 por ciento, en peso, de ácido acético
Función:	agentes tampón

Figura 2 Ejemplo de dos fichas de ingredientes en la directiva europea de 1996

mitidos. Sin embargo, dejó sin resolver la cuestión de la creación de un estándar terminológico común y no incluyó ninguna referencia a la nomenclatura INCI (22).

Durante las décadas siguientes se produjo un notable crecimiento de la economía europea, así como de la estadounidense, aumentando considerablemente el mercado dedicado a los productos cosméticos, cada vez más diversificado. Se pusieron a la venta nuevas formulaciones que, junto con nuevas estrategias publicitarias, crearon un nuevo tipo de productos acuñados con el neologismo de *cosmecéuticos*, ya que eran presentados como productos situados en la frontera entre medicamentos y cosméticos. Esta cuestión se sumó a las alertas lanzadas por especialistas en dermatología sobre el aumento del uso incontrolado de cosméticos. De hecho, algunos estudios indicaban un incremento de reacciones alérgicas en los productos fabricados con los estándares de fabricación europeos que, como sucedía con el sulfato de níquel, podían

llegar a afectar al 17% de los individuos muestreados. Para estos especialistas era urgente mejorar las listas de los ingredientes cosméticos y que se informara en los envases de su composición. Según afirmaban, el supuesto derecho al secreto industrial no era una cuestión fundamental debido a que cualquier analista podía conocer la composición de una muestra cosmética con los nuevos métodos químicos existentes y, por otra parte, beneficiaría tanto a los consumidores (que evitarían comprar productos a los que eran alérgicos) como a la propia industria que tendría más control sobre la seguridad de sus productos (23).

El colofón del progresivo proceso de adaptación de la terminología cosmética se produjo en 1996, cuando las autoridades europeas decidieron aprobar definitivamente el uso de la nomenclatura INCI. La nueva directiva comunitaria revisaba a fondo las convenciones de la nomenclatura aprobada en 1976 y prestaba especial atención al inventario de los ingredientes empleados en los

## Ingredient : ACETIC ACID

INCI Name	ACETIC ACID
Description	
INN Name	acetic acid
Ph. Eur. Name	acidum aceticum
CAS #	64-19-7
EC #	200-580-7
Chemical/IUPAC Name	Acetic acid
Cosmetic Restriction	
Other Restriction(s)	
Functions	<ul style="list-style-type: none"> <li>BUFFERING</li> <li>MASKING</li> </ul>
SCCS opinions	
Identified INGREDIENTS or substances e.g.	

Figura 3 Ejemplo de una ficha de producto en la base de datos cosmética CosIng



productos cosméticos. La directiva establecía que la identidad de cada ingrediente utilizaría diversas denominaciones químicas, combinando las vinculadas al sector farmacéutico —como los números EINECS y ELINCS, los términos IUPAC y CAS, la European Pharmacopoeia, y los INN (o DCI)— junto con otras utilizadas en cosmética. Entre estas últimas se encontraban las denominaciones de la normativa de 1976, la terminología INCI y la terminología conocida como Colour Index International (CI), que, desde 1925, organizaba la Society of Dyers and Colourists; American Association of Textile Chemists and Colorists para la identificación de productos colorantes (figura 2). Se establecieron medidas para revisar constantemente el inventario de ingredientes cosméticos usados en Europa, así como la obligación de que la lista de ingredientes fuera visible por los consumidores en el producto o en su embalaje. Para ello, la directiva defendía que la nomenclatura INCI era la más apropiada para el etiquetado debido a que, por su sencillez, era la que más fácilmente podía ser reconocida por los consumidores y que, además, ya se utilizaba a nivel internacional (24).

Para facilitar, la integración de diferentes normas terminológicas y otras cuestiones relacionadas con los cosméticos también fue creado, en 1997, un panel de expertos europeos especializado en estas cuestiones y denominado Scientific Committee for Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers (SCCNFP). Como presidente del grupo fue elegido Fritz Kemper, un prestigioso académico alemán, que había sido director del Instituto de Farmacología y Toxicología de Münster y decano de la Facultad de Medicina de Münster. En una de sus primeras reuniones decidieron establecer cinco grupos de trabajo sobre tintes capilares, filtros UV, conservantes, colorantes y perfumes, investigación animal, así como otro especializado en el inventario (25). Las cuestiones terminológicas analizadas por este grupo fueron muy variadas y abarcaban desde la traducción de cada uno de los términos incluidos en el registro, hasta la corrección de problemas detectados por expertos en dermatología, la compleja identificación de diferentes alergénicos, la existencia de nombres repetidos, la sistematización de la mayoría de extractos vegetales y el desarrollo de nuevos términos para diferenciar con más detalle ingredientes cosméticos concretos, como acetites esenciales y aceite no volátiles (26).

En la realización del inventario de productos cosméticos preparado por el comité de expertos europeo resultó fundamental el apoyo del sector industrial. Desde 1962 existía en Bruselas el Comité de Liaison des Syndicats Européens de l'Industrie de la Parfumerie et des Cosmétiques (COLIPA) que agrupaba a los principales fabricantes del continente. Esta colaboración público-privada no sólo permitió avanzar en cuestiones técnicas, como la nomenclatura, estándares de producción y de seguridad, sino que también buscaba crear normas y etiquetados comunes que fueran compatibles con los de los EEUU y lograr así un mercado mayor para sus productos (27). Desde su creación, el panel de expertos europeos se dedicó también a crear una completa base de datos sobre los ingredientes cosméticos denominada CosIng y accesible en internet desde 2008 (figura 3) (28). Esta se amplía y actualiza periódicamente, pero debido a que es de carácter informativo, en última instancia debe consultarse la normativa correspondiente. Esta base de datos no sólo identifica y nombra los ingredientes, sino que también proporciona información química e incluso información sobre las sustancias químicas y sus riesgos recogidas en hojas de seguridad como las Safety Data Sheets editadas por la European Chemicals Agency (ECHA) de la Unión Europea.

Finalmente, como resultado de los cambios producidos en la Nomenclatura Internacional de Ingredientes Cosméticos (INCI), junto con el continuo trabajo realizado el comité de expertos cosméticos europeos (SCCNFP) la Unión Europea aprobó una nueva directiva (la última hasta la fecha de este trabajo) en 2006 (figura 4) (29). Esta normativa confirmaba la estrategia anterior de combinar nomenclaturas procedentes del ámbito farmacéutico y del cosmético, así como de otras bases de datos de productos químicos (30). Igualmente permitió consolidar el uso de la denominación INCI para el etiquetado de los ingredientes en el embalaje de los productos cosméticos. Se trataba, en definitiva, de realizar un esfuerzo por adaptarla a las necesidades de las industrias interesadas —con la ayuda de la patronal europea del sector cosmético, COLIPA— con el objetivo de dar respuesta a la necesidad de contar con un sistema verdaderamente internacional que controlara los productos cosméticos producidos o importados en Europa, así como a facilitar la venta de los exportados a otros países.

Denominación INCI	Denominación INN (DCI)	Denominación FE	Nº CAS	Nº EINECS/ELINCS	Denominación IUPAC para las sustancias químicas	Restricción	Función
ABIES BALSAMEA EXTRACT			85085-34-3	285-364-0	Extracto de brote de <i>Abies balsamea</i> , Pinaceae		Formadores de película/acondicionador capilar
ACETIC ACID	ácido acético	<i>acidum aceticum</i>	64-19-7	200-580-7	Ácido acético		Tamponante

Figura 4 Ejemplo de dos fichas de ingredientes en la directiva europea de 2006



**Tabla 1 Nomenclaturas y sistemas de identificación utilizados por la industria cosmética europea**

Nomenclatura	Año y utilidad	Creador
Nomenclatura IUPAC	1919, identificación elementos químicos	Union of Pure and Applied Chemistry
Colour Index International (CI)	1925, identificación de productos colorantes	Society of Dyers and Colourists; American Association of Textile Chemists and Colorists.
International Pharmacopoeia (Ph. Int.)	1951, identificación de productos activos	Organización Mundial de la Salud
International Nonproprietary Name (INN)	1953, identificación de principios activos	Organización Mundial de la Salud
CAS Registry Number	1957, código numérico de identificación sustancias químicas	Chemical Abstracts Service (CAS)-American Chemical Society.
European Pharmacopoeia (Ph. Eur.)	1969, identificación de productos activos y excipientes en Europa	Consejo de Europa
European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances (EINECS)	1971-1981, código numérico de identificación de productos químicos comerciales en la UE	Comunidad Económica Europea
CTFA Adopted Names	1973, identificación de productos cosméticos	Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association
European List of Notified Chemical Substances (ELINCS)	1981, código numérico de identificación de productos químicos en la UE	Comunidad Económica Europea
No-longer Polymers (NLP)	1981-1993, identificación de sustancias previamente consideradas polímeros en la UE	Comunidad Económica Europea
Denominación Oficial Española (DOE)	1990, identificación de medicamentos en España	Gobierno de España
International Nomenclature of Cosmetic Ingredients (INCI)	1993, identificación de productos cosméticos	Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association
Inventory of Cosmetic Products	1996, identificación de productos cosméticos en la UE	Unión Europea
Cosmetic Ingredient Database (CosIng)	1996, identificación de productos cosméticos en la UE	Unión Europea
Safety Data Sheets ECHA	2007, identificación de sustancias químicas y sus riesgos en la UE	European Chemicals Agency (ECHA)-Unión Europea

#### 4. CONCLUSIONES

En el sector de los productos cosméticos se utilizan diferentes terminologías debido a su carácter híbrido. En primer lugar, los cosméticos están formados por productos químicos, por lo que en algunos casos son nombrados con la terminología IUPAC o los

números CAS. Los cosméticos también pueden contener sustancias existentes en los medicamentos de fabricación industrial, por lo que en otras ocasiones son nombrados según lo indicado por las farmacopeas oficiales o por los INN/DCI. Finalmente, son productos relacionados con una larga tradición industrial, por lo que también se les aplica la nomenclatura desarrollada por este sector.



La implantación de una terminología específica para el sector cosmético tuvo una evolución diferente en EEUU y en Europa. Después de la segunda guerra mundial, el mercado cosmético estadounidense se desarrolló con fuerza y la propia industria cosmética consideró necesario desarrollar una terminología que les ayudara tanto a cumplir las nuevas disposiciones normativas aprobadas en 1938, como a consolidar el mercado cosmético al hacer estos productos más accesibles a los consumidores. Después de diversos esfuerzos, la aprobación, en 1973, del *Cosmetic Ingredient Dictionary* permitió publicar las primeras listas de ingredientes cosméticos denominada *CTFA Adopted Names*. En las décadas siguientes, la industria cosmética estadounidense (agrupada en la *Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association*) colaboró con las autoridades para realizar nuevos trabajos que convirtieron esta nomenclatura en un referente internacional que fue rebautizada, en 1993, como *International Nomenclature of Cosmetic Ingredients (INCI)*.

En el caso europeo, la creación de estándares terminológicos para el sector cosmético fue mucho más tardía debido, en parte, a la fragmentación del mercado existente. Algunas normativas aprobadas en la década de 1970 dejaron sin resolver la cuestión de la nomenclatura. Esto determinó que en el continente europeo se utilizara una mayor variedad de sistemas terminológicos, vinculados al ámbito de la química, la farmacia o el sector industrial. Finalmente, las nuevas directivas aprobadas en 1996 y 2006 mantuvieron esta variedad terminológica, aunque terminaron asumiendo la terminología INCI internacional como la que tenía que utilizarse para indicar a los consumidores los ingredientes que componían los cosméticos que se ponían a la venta. Por todo ello, la terminología INCI hizo posible compartir un estándar en el etiquetado cosmético aceptado por las administraciones de EEUU y de la UE, al tiempo que contribuyó a crear y fortalecer la circulación de cosméticos en el creciente mercado transatlántico.

## 5. REFERENCIAS

1. Cabezas, J.A. (2017). Iniciación y desarrollo de la Bioquímica universitaria española (1986-1963). Instituto de España. Real Academia Nacional de Farmacia. Monografía XLV. 15, 17-24, 29-32, 39-48, 63-66.
1. Propose book of standards for cosmetics industry. Industrial Standardization 1940; 11(7), 169.
2. Monograph ID Numbers/INCI Names (2/5/2019). Disponible en: [http://eservices.personalcarecouncil.org/Science/incimono.pdf], consultada el 05 de abril de 2020.
3. Claros Díaz MG. Cómo traducir y redactar textos científicos en español Reglas, ideas y consejos. Barcelona: Cuadernos de la Fundación Dr. Antonio Esteve 2009. Ver también: Nomenclature Conventions. Disponible en: [https://pcpcouncilstg.wpengine.com/wp-content/uploads/2018/11/INCI-Nomenclature-Conventions.pdf], consultada el 05 de abril de 2020.
4. Gutiérrez Rodilla B. La ciencia empieza en la palabra: análisis e historia del lenguaje científico. Barcelona: Península 1998.
5. García Belmar A, Bertomeu Sánchez JR. Nombrar la materia. Una introducción a la terminología química. Barcelona: Ediciones del Serbal 1999.
6. Ballentine C. Sulfanilamide Disaster. FDA Consumer magazine 1981; june. Disponible en: [https://www.fda.gov/files/about%20fda/published/The-Sulfanilamide-Disaster.pdf], consultada el 05 de abril de 2020.
7. Cavers DF. The Food, Drug, and Cosmetic Act of 1938: Its Legislative History and its Substantive Provisions. Law and Contemporary Problems 1939; 6(1): 02-42.
8. Baer RL. Historical Overview of the Evolution of Investigative Dermatology (1775 -1993). J Invest Dermatol 1994; 103(1): 3-6.
9. González Minero FJ, Bravo Díaz L. Historia y actualidad de productos para la piel, cosméticos y fragancias. Especialmente los derivados de las plantas. Ars pharm. 2017; 58(1):5-12. doi: http://dx.doi.org/10.4321/S2340-98942017000100001
10. Propose book of standards for cosmetics industry. Industrial Standardization 1940; 11(7), 169.
11. Greenberg LA, Lester D. Handbook of cosmetic materials—the properties, uses, and toxic and dermatologic actions. New York: Interscience Publishers, Inc. 1954.
12. Book Notices. J Am Pharm Assoc 1954; 43(9): 575-6.
13. Estrin NF, Ed. CFTA Cosmetic Ingredient Dictionary. Washington, DC: The Cosmetic Toiletry and Fragrance Association 1973.
14. Estrin NF. The Medical Device Industry: Science: Technology, and Regulation in a Competitive Environment. New York: Marcel Dekker 1990.
15. Arndt KA. Book Reviews. J Invest Dermatol 1975; 64(1): 63.
16. Nikitakis J. International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook Sixteenth Edition. Washington: Personal Care Products Council 2016.
17. Cosmetic Ingredient Dictionary. Disponible en: [https://cosmeticsinfo.org/Ingredient-dictionary], consultada el 05 de abril de 2020.
18. La CTFA fue rebautizada en 2008 como Personal Care Products Council (PCPC). Personal Care Products Council. Disponible en: [https://www.personalcarecouncil.org], consultada el 05 de abril de 2020.
19. Basante Pol R. Cosmética de ayer y de hoy: de los afeites a la cosmetovigilancia. Salamanca: Academia de Farmacia de Castilla y León 2016.
20. Navarro FA. La nomenclatura de los fármacos (II). Las denominaciones comunes internacionales en España. Med. clín; 1995; 105:382-8; Gomis Blanco A, Ruiz-Berdún D. El algodón y la gasa hidrófilos: conflicto de intereses en la España de posguerra (1939-1964). An Real Acad Farm 2019;85(1): 60-70.
21. Claros Díaz MG. Cómo traducir y redactar textos científicos en español Reglas, ideas y consejos. Barcelona: Cuadernos de la Fundación Dr. Antonio Esteve 2009.

22. Directiva del Consejo relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros en materia de productos cosméticos. DOCE, 262, 27/09/1976: 169-99.
23. De Groot AC. Labelling cosmetics with their ingredients. Br Med J 1990; 300: 1636-8.
24. Decisión de la Comisión por la que se establece un inventario y una nomenclatura común de ingredientes empleados en los productos cosméticos. DOCE, 132, 01/06/1996: 001-684.
25. Record of the 1st Plenary Meeting Brussels, 14 November 1997. Disponible en: [[https://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/opinions/sccnfp\\_opinions\\_97\\_04/sccp\\_out01\\_en.htm](https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/opinions/sccnfp_opinions_97_04/sccp_out01_en.htm)], consultada el 05 de abril de 2020.
26. Pons Gimier L. Productes cosmètics. Les millores que precisa la legislació comunitària. Barcelona: Real Academia de Farmacia de Catalunya 2001.
27. About Colipa. Disponible en: [<https://colipa.eu/about-us/>], consultada el 05 de abril de 2020.
28. CosIng database. Disponible en: [<http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/>], consultada el 05 de abril de 2020.
29. Decisión de la Comisión que modifica la Decisión 96/335/CE, por la que se establece un inventario y una nomenclatura común de ingredientes empleados en los productos cosméticos. DOUE, 97, 05/04/2006: 001-528.
30. En otros países la nomenclatura de referencia puede variar, como sucede en los EEUU en los que los cosméticos pueden hacer uso de los siguientes registros: Cosmetic Ingredient Review; United States Pharmacopeia; National Formulary; Food Chemical Codex; United States Adopted Name Council; USP Dictionary of Drugs Names; Food and Drug Administration Cosmetic Labelling Guide. Disponible en: [<https://www.fda.gov/media/88234/download>], consultada el 05 de abril de 2020.

## AGRADECIMIENTOS

Financiado con cargo a los proyectos de investigación "HAR2015-66364-C2-2-P" y "PGC2018-097817-B-C33" del Gobierno de España.

## DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

Los autores de este manuscrito declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses.

Si desea citar nuestro artículo:

Marta Suay-Matallana, Ignacio Suay-Matallana

**Nombrar los cosméticos: los orígenes y consolidación  
de la nomenclatura cosmética internacional**

An Real Acad Farm [Internet].

An Real Acad Farm Vol. 86. Nº 3 (2020) · pp. 179-187

DOI: <http://>



# ENFERMEDADES EPIDÉMICAS Y PANDEMICAS: CAUSAS, CRONOLOGÍA E IMPLICACIONES SOCIOCULTURALES

## EPIDEMICS AND PANDEMIC DISEASES: CAUSES, CHRONOLOGY, SOCIAL AND CULTURAL IMPLICATIONS

**Raffaella Pagani Balletti**

Universidad Complutense de Madrid. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad CC. Químicas, Ciudad Universitaria, 28040- Madrid.

**\*corresponding author:** rpaganib@ucm.es

### REVISIÓN

#### RESUMEN

Las enfermedades epidémicas y pandémicas se han sucedido a lo largo de los siglos hasta nuestros días. La presente revisión pretende analizar y contextualizar sus causas y remedios, en los diferentes periodos históricos, y sus repercusiones culturales y sociales, con referencia a la actual pandemia COVID-19. Los datos principales se han obtenido de revisiones y documentos oficiales del Ministerio de Sanidad (España) y Organización Mundial de la Salud. Se mencionan posibles implicaciones medioambientales que, en la actualidad, pueden incrementar la difusión de patógenos potencialmente pandémicos (PPP).

#### ABSTRACT

*Epidemic and pandemic diseases have succeeded each other over the centuries till now. This review aims to analyse and contextualize its causes and remedies, in the different historical periods, and its cultural and social repercussions, with reference to the current COVID-19 pandemic. The main data have been obtained from reviews and official documents of the Ministry of Health (Spain) and World Health Organization. Possible environmental implications are mentioned that may currently increase the spread of potentially pandemic pathogens (PPP).*

#### Palabras Clave:

Epidemias  
Pandemias  
COVID-19  
Zoonosis

#### Keywords:

Epidemic  
Pandemics  
COVID-19  
Zoonosis





## 1. INTRODUCCIÓN

La Humanidad ha sufrido y sufrirá pandemias recurrentes, provocadas por distintos agentes patógenos, asociados fundamentalmente a **zoonosis y/o problemas higiénicos**. En la antigüedad se denominaban *peste*, sin entrar en el detalle del agente causante que, en la mayoría de los casos, se desconocía. En la actualidad podemos caracterizar estos patógenos e intentar prevenir y/o curar las enfermedades que producen. Para conocer mejor los distintos agentes y sus efectos, se ha realizado una recopilación y revisión de datos, para su posterior discusión en distintos apartados. Se consideran los principales tipos de enfermedades infectocontagiosas, causas, posibles remedios y los aspectos sanitarios y socioculturales asociados a los efectos de epidemias y pandemias.

## 2. ENFERMEDADES INFECTOCONTAGIOSAS: PESTE, EPIDEMIA Y PANDEMIA. DEFINICIONES

Según la Real Academia Española de la Lengua (RAE), se definen como:

- **Enfermedad infectocontagiosa o infecto-contagiosa:** enfermedad infecciosa y contagiosa, (puede causar epidemias y/o pandemias)
- **Peste:** Del latín *pestis*. Enfermedad contagiosa y grave que causa gran mortandad (caso del Coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave o *SARS-CoV-2* que causa la enfermedad COVID-19)
- **Epidemia:** Del lat. mediev. *epidemia*, y del gr. ἐπιδημία *epidēmía*; propiamente 'estancia en una población'. Aceptaciones:
  - o Enfermedad que se propaga durante algún tiempo por un país, acometiendo simultáneamente a gran número de personas
  - o Mal o daño que se expande de forma intensa e indiscriminada.
- **Pandemia:** Del griego. πανδημία *pandēmía* 'reunión del pueblo'. Enfermedad epidémica que se extiende a muchos países o que ataca a casi todos los individuos de una localidad o región

## 3. CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE EPIDEMIAS Y/O PANDEMIAS

Todas las epidemias, que pueden degenerar en pandemias, tienen algunas características comunes que no han cambiado a lo largo de la historia:

1º. **Origen y propagación en "cruce de caminos"** — principales implicadas, para el inicio y diseminación de las infecciones, son

las zonas con intensa actividad humana: vías de intercambio de mercancías (p.ej. Ruta de la Seda y especias), campañas militares (p.ej. Guerras del Peloponeso, Medievales, Guerras Mundiales), o rutas de peregrinación (p.ej. Camino de Santiago y Jubileos). Los problemas de pobreza (hambrunas), el hacinamiento y la falta de higiene (mercados "húmedos"), agravan siempre el problema. La globalización, ponderada como gran logro de nuestro siglo, juega en contra en la contención de las pandemias.

2º. **Rápida expansión** — quizás el punto más crítico. La curva de contagios, inicialmente exponencial, sigue sorprendiendo a sanitarios y población. Cuando se reacciona, suele ser tarde, la epidemia ya está instaurada y hay que recurrir a medidas de contención.

En la actualidad se introduce, cada vez con más fuerza, un **tercer factor: el medio ambiente**. Los cambios medioambientales, naturales (ciclos climáticos) o inducidos por el hombre por diversas actividades (deforestación, disminución biodiversidad, altos niveles de contaminación y aglomeraciones en ciudades), pueden provocar alteraciones en los ecosistemas y favorecer la aparición de nuevas enfermedades. La contaminación atmosférica, en zonas industriales y grandes ciudades, puede ser muy negativa y facilitar la difusión de partículas virales por vía aérea. El material particulado, polvos finos y ultrafinos de muy bajo peso molecular (PM10, PM2,5 y menores), pueden llegar directamente a alveolos pulmonares y torrente circulatorio. Estas partículas adsorben en su superficie contaminantes químicos y virus, pudiendo exacerbar el nivel de infección (1). La Sociedad Italiana de Medicina Ambiental (SIMA), plantea esta hipótesis (marzo 2020), creándose el grupo internacional RESCOP (*Research Group on COVID-19 and Particulate matter*), con investigadores de Europa, USA, Asia, Oceanía y América del Sur. Este grupo estudia la posible relación entre altos niveles de contagio en la región Lombardía (Norte de Italia) y elevadas concentraciones de estas partículas contaminantes.

Las alteraciones climáticas (calentamiento global), junto con los viajes comerciales y no, también pueden ser un factor desencadenante del aumento de zoonosis virales, transmitidas por artrópodos (mosquitos). Estas enfermedades, endémicas en países cálidos y húmedos, tropicales y subtropicales, están apareciendo en zonas mediterráneas y suponen un nuevo reto en su contención (2).

En la Tabla 1, se resumen, desde el punto de vista histórico, las características de las principales epidemias/pandemias conocidas, hasta nuestros días. Se detallan los datos disponibles de causas, procedencia y mortalidad asociada (Wikipedia y Organización Mundial de la Salud — OMS). Cabe resaltar como la mayoría de las epidemias se han originado en Asia y se han diseminado, fundamentalmente, por vías comerciales y/o guerras.

#### 4. BUSCANDO LA CAUSA: DEL CASTIGO DIVINO A BACTERIAS Y VIRUS

Desde la Prehistoria, epidemias y pandemias han acompañado al hombre y otras especies animales y vegetales. En el Papiro de Ebers (Egipto, 1.500 a.C.), uno de los primeros tratados médicos, ya se describen enfermedades infecciosas. Entre ellas, la viruela y la sepsis postraumática y/o endotóxica, parecían las más frecuentes. Hasta el Siglo XIII a.C. no se encuentran referencias ciertas de una plaga. Aún sin datos seguros, ésta podría haberse debido a un virus tipo *Influenzavirus*. Posteriormente, Siglo V a.C., en la *Historia de la guerra del Peloponeso*, Tucídides describe la "Plaga o Peste de Atenas". Causa más probable, el tifus.

En la Antigua Grecia, las enfermedades contagiosas graves se asociaban siempre a un **castigo divino**. La Mitología narra como la ira de los dioses, causada por celos entre diosas y bellas ninfas terrenales o faunos, desencadenaba en la tierra mortíferas epidemias. Descripciones de Peste mitológicas aparecen en las *Metamorfosis* de Ovidio y en *La Ilíada* de Homero.

Pero ¿por qué castigar a los hombres por pecados de los Dioses? En el pensamiento griego aparece el término: *hybris* o *hibris* (ὕβρις *hýbris*) que puede significar "desmesura". *Hybris*, entendido como la soberbia en último grado y la tentación de equipararse a los dioses, era considerado el peor de los pecados, de ahí el castigo divino hacia los hombres.

El concepto de *castigo divino* se acrecienta en la Edad Media, cuando, en el Siglo XIV, aparece la temida **peste bubónica** o **peste negra** que asoló toda Europa. Asociado a la idea de castigo, siempre se busca al culpable, la forma de redimir los pecados y aplacar la cólera divina.

Los primeros focos de una epidemia causan desconcierto en la sociedad. La alarma, a medida que se incrementa el número de contagiados y fallecidos, desemboca en miedo, cuando no pánico. Esto lleva a sospechar de cualquier presunto "contagador", como

causante del problema. La **población judía** (Siglo XIV) fue demonizada, por ser herejes y porque se contagiaban poco (supuestamente debido a su mayor higiene). Sin olvidar las **curanderas/brujas**. En los Siglos XIV a XVIII, judíos y brujas fueron perseguidos, iniciándose verdaderas cazaras que, tras juicios sumarios, terminaban en penas de horca o de hoguera. Se estima que más de 60.000 fueron injustamente sacrificados. En la novela "*I promessi sposi*" (Los novios) de A. Manzoni (1840-42), se describe con todo detalle, la peste de Milán de 1630. Se narra la existencia de *gli untori* (los untosres), personas que emponzoñaban, de forma deliberada, los pomos de las puertas con una sustancia amarilla, untuosa, que propagaba la enfermedad. Trasladado a nuestros días, la limpieza de fómites y el rastreo de pacientes 0, asintomáticos y/o supercontagadores, ha creado un preocupante estado de alarma y desconfianza hacia las cosas y personas que nos rodean. El miedo al contagio dispara la precaución hacia lo desconocido y se siguen buscando posibles causas y culpables!

Volviendo a la Edad Media ¿Cómo aplacar a los dioses? Rogativas, súplicas y penitencias lo intentaban. En Italia, surge el movimiento de los flagelantes (Fig. 1). Promulgaban la salvación y el perdón de los pecados mediante la penitencia y se flagelaban en procesiones para redimir los pecados del pueblo. Tuvieron gran auge en toda Europa, coincidiendo con las hambrunas y la peste. Al igual que los parabolanos, camilleros/enfermeros de Alejandría que, durante la peste del Siglo III ayudaban a moribundos y enterraban fallecidos, el movimiento degeneró, fueron considerados herejes y como tales perseguidos por la Iglesia.

Aunque fuese difícil explicar por qué el supuesto castigo divino no respetaba ni infieles, ni cristianos, tuvieron que pasar varios siglos, hasta que, en 1800, Pasteur refutó la *Teoría miasmática* con su *Teoría microbiana de la enfermedad*, primer paso para el desarrollo de la Microbiología que permite determinar las verdaderas causas de las distintas enfermedades infectocontagiosas. Actualmente, los avances en biología celular y molecular, genética,



Fig. 1 - Procesión de disciplinantes — Goya, F. (1814 - 16) Real Academia de Bellas Artes de San Fernando, Madrid, España (dominio público, en adelante d.p.)

bioquímica, junto con las depuradas técnicas de microscopía electrónica, facilitan la determinación de los agentes causales de las enfermedades implicadas en epidemias y pandemias, fundamentalmente **bacterias y virus**.

La Tabla 2, detalla los datos que se conocen de las principales enfermedades infectocontagiosas, epidémicas y pandémicas, de **origen bacteriano**. Destacan, por su gravedad, la **peste**, en sus variantes bubónica, neumónica y septicémica, y el **tifus**. Ambas son zoonosis asociadas a la falta de higiene y transmitidas al hombre por vectores como pulgas y piojos. El Siglo XIV, conocido como **Siglo de la Peste**, marcó la humanidad por la devastación que llevó consigo. Desde entonces se han alternado brotes de esta enfermedad hasta nuestros días. La peste bubónica sigue siendo endémica en algunas regiones orientales. El 6 de julio 2020, la OMS informa de algunos casos, controlados, en Mongolia.

La enfermedad impulsa nuevas medidas de contención. Así, en el Siglo XVII (Peste de Londres y Viena), se dan normas higiénicas a la población, con registro de fallecidos y, en el siglo siguiente, se inicia la construcción de alcantarillados en las principales ciudades europeas, factor decisivo para impedir contagios masivos. No obstante, en el Siglo XIX, la peste bubónica vuelve a aparecer en China e India (Tercera peste), esta sexta pandemia es la más letal, con 10 millones de muertes.

El tifus, asociado a guerras y periodos de posguerra, ha causado miles de víctimas. Las malas condiciones higiénicas (trincheras y campamentos) favorecían el contagio. La primera vacuna efectiva fue desarrollada por R. Weigl, en el período entre las dos guerras mundiales, gracias a la creación de una cepa especial de piojos (*Pediculus vestimentis*) y su técnica de "granjas de piojos". Las Rickettsias, siguen siendo objeto de estudio por su potencial infeccioso (bioterrorismo) (3).

Las fiebres tifoideas y el cólera se asocian a aguas residuales contaminadas, sin tratamiento potabilizador. Entre 1817 y 1923 se produjeron cinco brotes de cólera. Se iniciaron en distintos

puntos del continente asiático, extendiéndose a Rusia, Europa del Norte, Inglaterra (importada de India por tropas británicas), España, América, África subsahariana y Egipto. En Londres (1830), a raíz del problema, construyeron uno de los mejores sistemas de alcantarillado existentes, ejemplo para otras ciudades. Todavía en el Siglo XX (1991-93) aparece un importante brote de cólera en América Latina.

Estas enfermedades bacterianas, que siguen siendo endémicas en algunas regiones de Asia y África, se pueden controlar, desde el Siglo XIX, gracias a antibióticos y vacunas.

En la Tabla 3, se detallan las principales enfermedades infectocontagiosas de **origen vírico**, asociadas a epidemias y pandemias. Se han clasificado según el tipo de ácido nucleico (Baltimore): **Virus ADN bicatenario (ADNbc)**, **ARN monocatenario negativo (ARNmc-)**, **positivo (ARNmc+)** y **Retrovirus (ARNmcRT)**. Las características del genoma viral son importantes para entender sus mecanismos de replicación, mutación/recombinación asociados a tasas de contagio y letalidad.

El **Variola virus** (ADNbc), es el causante de una de las enfermedades más difundida y temida a lo largo de la historia: **la viruela**. Este virus fue descubierto en 1940, caracterizado en 1962 y secuenciado en 1990. E. Jenner crea la primera vacuna en 1796 y las campañas de vacunación, realizadas desde entonces, han permitido su erradicación en 1980 (OMS). Anteriormente se había experimentado la **variolización**, inoculación primitiva que parece tener su origen en China en el Siglo XVI.

En España, cabe destacar la Real Expedición filantrópica de la Vacuna o Expedición Balmis. Capitaneada por F.J. Balmis, tuvo lugar desde 1803 a 1806, para erradicar la viruela de distintos países del Imperio (Iberoamérica y Filipinas). Precisamente se ha dado el nombre de Balmis a la operación militar para luchar contra la propagación del coronavirus en la actual pandemia. En la expedición participó Isabel Zendal, considerada por la OMS la primera enfermera de la historia en misión internacional (4). Por la importancia

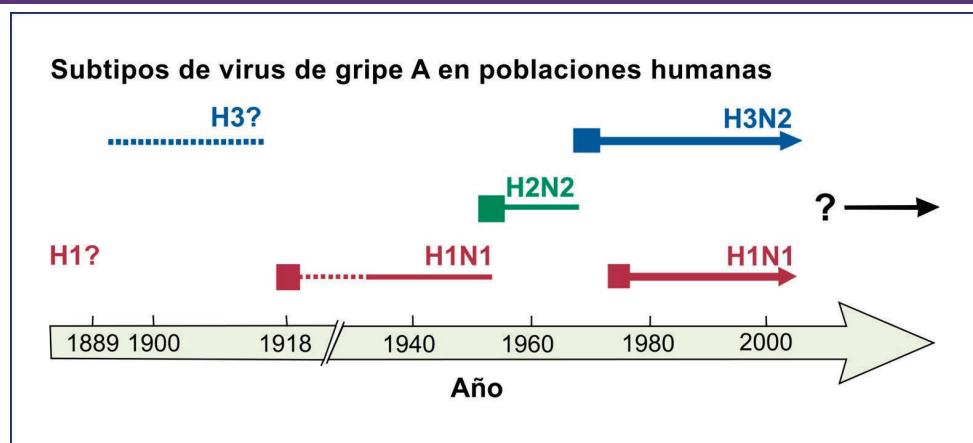


Fig. 2 - Influenzavirus humanos - aparición de nuevas cepas desde 1889 (5) (d.p.)



de su misión, el nuevo hospital de emergencias que se construirá en Valdebebas (Madrid), llevará su nombre. Será un homenaje y reconocimiento a la labor de todas las enfermeras en momentos de gran necesidad.

La viruela ha marcado la historia. Detectada en momias egipcias del Siglo III a.C., ha producido brotes periódicos, con una elevada tasa de mortalidad, desde el Siglo V hasta su erradicación en el Siglo XX. Entre los distintos episodios, destaca el brote de Viruela Japonesa (Siglo VIII), que causa 1 millón de muertes (1/3 de la población) y se asocia a rutas comerciales y la epidemia del Siglo XVI, considerada la segunda mayor pandemia de la historia. Ésta se inició en la isla de La Española, difundiéndose por toda Mesoamérica. Llevada por los conquistadores españoles, fue determinante en la caída del Imperio Azteca. Aunque se dan cifras muy dispares, podría haber causado 56 millones de muertes, un 90% de la población nativa americana. Al no haber tenido ningún contacto previo con enfermedades como viruela, sarampión, peste bubónica, difteria, tífus, escarlatina o varicela, los nativos no habían podido desarrollar ningún tipo de inmunidad.

La peor epidemia del Siglo XIX, surge en Europa, coincidiendo con la Guerra Franco-Prusiana. Los prusianos estaban vacunados pero los franceses no y se contagiaron, diseminando la viruela desde Alemania al resto de Europa. En este momento aparecen las primeras legislaciones en Alemania e Inglaterra, con estrictas normas de aplicación obligatoria en caso de pandemias.

Enfermedad endémica en la India, se estima que, en 1849, casi el 13% de todas las muertes en Calcuta se debieron a la viruela y, entre 1926 y 1930, se registraron casi 1 millón de contagiados con una mortalidad del 42,3%.

Entre los virus **ARN monocatenarios (ARNmc)**, que tienen una tasa de mutación y recombinación elevada, se incluyen los de cadena negativa o positiva. Éstos últimos son traducidos directamente ya que las células infectadas los reconocen como ARN mensajeros.

Los **Virus ARN mc- (cadena negativa)**, incluyen los *Orthomyxoviridae*, con múltiples cepas de *Influenzavirus* que producen distintos tipos de **gripe**, y los *Filoviridae*, *Ébolavirus*. responsables de la **fiebre hemorrágica del Ébola**.

Los *Influenzavirus* son los más estudiados y pueden clasificarse en tipo A (infectan humanos y animales), tipo B (infectan humanos) y Tipo C (porcinos y humanos). El más frecuente es el A con hasta 18 subtipos H (Hemaglutinina) y 11 N (Neuraminidasa), ambas proteínas de superficie. Por mutaciones (frecuentes por su ARN segmentado) y/o recombinaciones sucesivas, han ido apareciendo distintos subtipos (Fig. 2) (Palese, P. 2004) (5), Taubenberger JK, Kash JC. 2010) (6). Algunos, considerados por la OMS como Patógenos Potencialmente Pandémicos o **PPP**, están sometidos a vigi-

lancia a nivel mundial. Los virus **PPP** se asocian fundamentalmente a **gripe aviaria y/o porcina**.

La OMS relaciona los subtipos AH5N1, AH7N9 y AH9N2, con la gripe aviaria y los subtipos AH1N1 y AH3N2, con gripe porcina ([https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(avian-and-other-zoonotic\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(avian-and-other-zoonotic))).

Estos virus infectan distintas especies animales que actúan como reservorios. Los más conocidos son: aves, cerdos, hurones, caballos y murciélagos, pudiendo pasar al hombre, con posterior contagio entre humanos por transmisión aérea (aerosoles, gotas de Flügge).

Desde el Siglo XV, se han sucedido distintas epidemias/pandemias atribuibles a *Influenzavirus A*, que causan infecciones respiratorias más o menos graves, entre ellas las Gripes: Rusa, "Española", Porcina, Asiática, de Hong Kong, Aviaria y estacional.

La **Gripe Rusa** de 1889-90, es la peor caracterizada, pudiendo deberse a *Influenzavirus A* con diferentes subtipos **AH2N2** o **AH3N8**. Estudios recientes, aun por comprobar, indican un posible Coronavirus bovino (HCoV-OC43) como agente infeccioso. El brote de 1977-78, bien estudiado, implica al *Influenzavirus A* **USSR/90/77 H1N1**. La **Gripe de Hong Kong**, presenta un subtipo **H3N2**. Se estima que, en total, estas tres pandemias han podido causar más de 2 millones de muertes.

La peor pandemia de gripe conocida es la mal llamada **Gripe "española"** (1918-19), producida por el *Influenzavirus A* (subtipo **H1N1**). Este subtipo aparece en distintos años, puede recombinar con otros subtipos, modificando su virulencia. Las cifras asociadas a la Gripe "española" son dramáticas. Aunque difícil de cuantificar, se estiman más de 500 millones de personas contagiadas, con una mortalidad entre 20 y 50 millones en todo el mundo, aproximadamente un 27% de la población. Brota en un campamento de Kansas (USA), en marzo de 1918, llegando en agosto a Brest (F), con el desembarco de tropas estadounidenses en la 1ª Guerra Mundial. Algunos militares iniciaron el viaje enfermos, otros fallecieron en los barcos antes de llegar. Hubo hasta tres oleadas, la segunda, en 1919, fue más mortal por mutación del virus y relajación de las medidas sociales. Aunque bien estudiada (Jester, B. *et al.* 2019) (7), todavía quedan bastantes dudas: ¿Se asociaba una sobreinfección bacteriana que provocaba *shock* endotóxico? ¿Inducía una tormenta de citoquinas semejante a un cuadro por coronavirus? ¿Producía, como secuelas, trastornos neurológicos como la encefalitis letárgica? En la actualidad, pese a la peligrosidad del virus, se sigue su estudio.

La **Gripe Asiática** (1957-1958), causada por el *Influenzavirus A* **H2N2**, se pudo originar por una mutación en patos salvajes que recombinó con una cepa humana preexistente. El virus, identi-





ficado por primera vez en Guizhou (China), se propagó a Singapur, de allí a Hong Kong y a Estados Unidos.

La **Gripe aviaria** de 2006, también denominada Gripe del pollo o Gripe de los pájaros, presenta el subtipo **H5N1** y puede infectar distintas especies de mamíferos (cerdos, gatos, hombre). Por sus características, se incluyó en el listado OMS de PPP y se lanzó una alerta a nivel mundial.

En 2009, aparece otra variante, la **Gripe A**, causada por el **Influenzavirus A**, subtipo **H1N1/09**, con material genético recombinado de cepas de virus de gripe humana y aviaria.

Un grupo importante de **Influenzavirus** se asocian a **Gripe porcina**. El primer brote aparece en California y México (1919), causado posiblemente por **Influenzavirus C** o **A** (subtipos probables: **H1N1**, **H3N2**, **H1N2**, **H1N3**). Endémica en poblaciones porcinas, es considerada enfermedad profesional. Aunque la gripe porcina no afecta con regularidad a la población humana, existen casos esporádicos de infecciones en personas que trabajan en granjas. En 2011, se detecta en los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC, *Centers for Disease Control and Prevention*), una nueva variante de **Gripe A** (**H3N2**), causada por recombinación del virus **H3N2** porcino, con la variante pandémica **H1N1/09**. Este virus es más transmisible en humanos. Aunque causa enfermedad leve, debe ser controlado para evitar futuros brotes epidémicos.

Un estudio, aparecido recientemente, alerta de un nuevo virus de **Gripe porcina G4 EA H1N1** que debe ser considerado PPP ya que podría causar una nueva pandemia en los próximos años (Honglei, S. *et al.* 2020) (8).

No se puede obviar la **Gripe estacional**, causada por varios **Influenzavirus A**, **B** o **C**, los más frecuentes **A(H3N2)** y **A(H1N1)**. El Centro Nacional de Epidemiología, a través del Sistema de vigilancia (SVGE), monitoriza semanalmente la incidencia de la gripe estacional en España (<https://vgripe.isciii.es/inicio.do>) y resume anualmente el impacto de la gripe. Los datos de 2018-19 son: 490.000 casos, no graves, de infección respiratoria/síndrome gripal, atendidos en Atención Primaria; 35.300 hospitalizaciones por gripe confirmada; 2.500 ingresos en las unidades de cuidados intensivos y 6.300 fallecidos.

La vacuna, disponible desde 1945, se tiene que modificar cada año, incluyendo los subtipos más activos que van apareciendo por mutación/recombinación. Se utiliza en campañas de vacunación anuales que logran controlar los contagios en personas de riesgo. Aunque sólo un 54% de mayores de 65 años se vacunaron en 2018/19, se estima, según la misma fuente, que la vacuna previno un 40% de ingresos en UCI y un 38% de defunciones.

En la Familia de los **Orthomyxoviridae**, cabe destacar los **Filoviridae** que incluyen el **Ébola virus**. Uno de los más peligrosos, con una tasa de letalidad del 90%, provoca la **Fiebre hemorrágica**

**del Ébola**, enfermedad circunscrita a África central que se contagia por fluidos corporales y no tiene tratamiento conocido.

Entre los **Virus ARNmc+**, se incluyen las Fam. **Orthocoronaviridae** y **Flaviviridae**. Los **Coronavirus** pertenecen a la primera familia y causan enfermedades zoonóticas, fundamentalmente respiratorias. Se asocian a distintos reservorios animales y su elevada tasa de recombinación hace que tengan un importante potencial pandémico (PPP). En 2002, aparecen los primeros casos de un **Síndrome respiratorio agudo severo** o **SARS** (*Severe Acute Respiratory Syndrome*), provocado por el **Coronavirus SARS-CoV** o **SARS-CoV1**. Se detecta en China (posible reservorio, la civeta) y se expande a toda Asia y Canadá, llegando a afectar 26 países en 2003. Causa neumonía atípica con una tasa de mortalidad variable entre un 9 y un 18%. Aparecen casos asintomáticos contagiosos. La epidemia terminó de manera súbita y cesaron los estudios iniciados para el desarrollo de una posible vacuna.

En 2012, aparece el **Síndrome Respiratorio de Oriente Medio – MERS** (*Middle East Respiratory Syndrome*). Permanece activo hasta 2015. Ocasionado por un **Betacoronavirus** – subgenero **Merbecovirus** – **MERS-CoV** (*EMC/2012*). Parece relacionado con coronavirus de murciélagos (**BatCoV HKU4**) y camellos. Esta nueva zoonosis, inicia en Arabia Saudí y se propaga a Qatar y Túnez, llegando a Europa. Potencialmente peligroso (PPP), podría ocasionar futuras pandemias y está siendo controlado, siguiendo las medidas de vigilancia epidemiológica. Muestra tropismo por células epiteliales del tracto respiratorio y riñón. En casos graves, la mortalidad es muy alta, puede llegar al 30%.

En este momento (2019 – 2020) está en acto la pandemia **COVID-19**, provocada por el **Coronavirus SARS-CoV-2**. Mucho se ha escrito sobre el posible origen biotecnológico del virus, aunque parece probado que se trata de una zoonosis aparecida en un mercado “húmedo” en Wuhan, provincia de Hubei (China). Se caracteriza como nuevo virus de la familia **Coronaviridae**, emparentado con los virus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (**SARS-CoV1**, 2002) y el Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (**MERS-CoV**, 2012) (Roujian, L. *et al.* 2020) (9). Los contagios están aumentando de forma dramática: Datos de abril (2020) hablan de 1 millón de infectados con 50.000 fallecidos, datos de finales de julio (2020), casi 17 millones de contagiados y 667.000 fallecidos. Con fecha 17/09/2020, se declaran 29,9 millones de contagiados, superando los 940.000 fallecidos en todo el mundo. La Tasa de letalidad, difícil de conocer, por los distintos parámetros usados en diferentes países, parece fluctuar entre un 1% y un 13%. La enfermedad cursa con neumonía bilateral severa, llegando a provocar un fracaso generalizado, semejante al *shock* endotóxico. La recuperación suele ser lenta, con múltiples secuelas a todos los niveles que podrían cronicar. Preocupan especialmente las alteraciones cardíacas, pulmo-



nares, neurológicas y del sistema inmune. Estas últimas podría relacionarse con un incremento de casos Guillain Barré, como en otras infecciones virales (10). Todavía no existe un tratamiento farmacológico específico ni vacuna, aunque numerosos proyectos se encuentran en fase de desarrollo.

En la familia *Flaviviridae*, conocida también como *Arbovirus* (*Arthropod borne viruses*), hay que considerar el *Virus del Zika Flavivirus* (*ZIKV*) y otros similares, como el *Virus de la Fiebre Amarilla*, del *Dengue* y del *Nilo Occidental* (*WNV – West Nile Virus*). Endémicos en zonas tropicales y subtropicales de climas calurosos y húmedos, se transmiten por picadura de mosquitos (*Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, *Culex*) que, previamente, han picado otros animales infectados (aves y/o mamíferos). La *Fiebre del Zika*, descrita en 2014, se considera pandémica en América Latina, con millones de infectados. Salvo la Fiebre amarilla, con vacuna disponible desde 1937, las demás no tienen tratamiento. Las enfermedades producidas por *Arbovirus*, se están relacionando con casos de microcefalia (Zika) y con el aumento de problemas autoinmunes (Síndrome de Guillain Barré), afectando sistema nervioso. Los contagiados por el *Virus del Nilo occidental* del Sur de España (Sevilla) (agosto 2020), han presentado meningoencefalitis. El brote no está del todo controlado y hace reflexionar sobre su proveniencia. Los viajes a zonas endémicas y la proliferación de nuevas especies importadas, pueden alterar los ecosistemas, prevaleciendo sobre las especies autóctonas, transformándose en peligrosas plagas (2).

El último tipo de virus considerado, es un retrovirus *ARNmcRT*, Familia *Retroviridae*, género *Lentivirus- VIH1 y VIH2*, responsable del *Síndrome de Inmunodeficiencia Humana VIH/SIDA*. La pandemia de SIDA, iniciada en 1981, sigue en la actualidad. Este virus, originario de primates del África central y occidental (Leopoldville, República Democrática del Congo), adquirió la capacidad de infectar al hombre (subgrupo M del VIH-1). Ha causado entre 25 y 35 millones de muertes. No existe vacuna y su tratamiento con antirretrovirales llega a cronificar la enfermedad.

Aunque los avances científicos han permitido caracterizar los agentes causantes de la mayoría de las epidemias/pandemias, quedan algunas bastante interesantes cuyo origen sigue siendo desconocido. Entre ellas, la *Epidemia de sudor inglés* (*Sudor anglicus* o *Pestis sudorosa*), aparecida en 1485 en Inglaterra, con rebrotes hasta 1552. Muy contagiosa, no atacaba a niños y las víctimas eran mayoritariamente hombres y ancianos. Fue la primera epidemia a finales de la guerra de las Dos Rosas. Los mercenarios franceses podrían haber sido los portadores asintomáticos. Se sugiere un virus de la Gripe o un *Hantavirus*, éstos suelen infectar roedores. La transmisión de la enfermedad puede ser por contacto con excrementos de animales infectados o por picadura de insectos (mosquitos, pulgas y garrapatas).

También la *Epidemia del Baile* (Estrasburgo, F) de 1518. Los contagiados bailaban de forma paroxística y fallecían por agotamiento. Se especula sobre un brote de psicosis colectiva (semejante a la Epidemia de la risa de Tanganica de 1962) o asociado a la enfermedad de Corea de Huntington, conocida también como Baile de S. Vito. Enfermedad genética, podría tener una alta tasa de prevalencia por problemas de consanguinidad en esa región.

## 5. BUSCANDO EL REMEDIO: CUARENTENAS Y LAZARETOS. CONJUROS, PÓCIMAS, TRIACA, FÁRMACOS Y VACUNAS. RECOMENDACIONES Y NORMAS

### 5.1. Cuarentenas y Lazaretos

Desde la antigüedad, la rápida difusión de las enfermedades infectocontagiosas indujo a que se tomaran medidas de protección para sanitarios y población. Especialmente interesantes son las adoptadas en la Edad Media, como consecuencia de la peste negra. Hasta entonces se conocía, de forma empírica, el significado del contagio, así como la importancia del aislamiento de los enfermos para contener la expansión de estas enfermedades. En el Antiguo Testamento y en los escritos de Hipócrates, se hace referencia a la necesidad de aislar a los contagiados de lepra, cólera, tifus y peste. En Damasco (706 d.C.) se construye el primer hospital para enfermos de lepra. En Europa (Siglo XIV), aparece el término *cuarentena* que, obviando posibles significados religiosos (Cuaresma), desde el punto de vista médico, se asociaba al tiempo de aislamiento de enfermos contagiosos. Proviene del italiano, *quarantena* o *quaranta giorni* (cuarenta días) considerado el tiempo necesario para la incubación/curación de las enfermedades.

Las cuarentenas se imponen en Venecia, *La Serenissima*, gran potencia comercial de la época, por los días de espera que tenían que realizar los barcos provenientes de zonas infectadas de peste negra, antes de desembarcar pasajeros y mercancías. La primera orden de guardar cuarentena se impuso en 1377, en la colonia de Venecia, Ragusa (actual Dubrovnik). Posteriormente se vio la necesidad de recluir a los contagiados en edificios especiales, los lazaretos (del italiano, *lazzaretto* dedicado a S. Lázaro). También en Ragusa, puerto clave de la época, se construye, en 1457, uno de los primeros lazaretos, en una isla próxima al puerto. Desde entonces, siempre en puertos importantes, se han construido estos edificios/fortaleza sanitarios, como el Lazareto de Mahón de 1793, que lograron disminuir drásticamente las tasas de contagio. El *Lazzaretto Vecchio* de Venecia (1423), se considera el primero de la historia. Construido sobre una pequeña isla en la laguna, por consejo de San Bernardino de Siena, era albergue para peregrinos de Tierra Santa desde 1249, y contaba con una iglesia dedicada a Santa María de Nazaret.

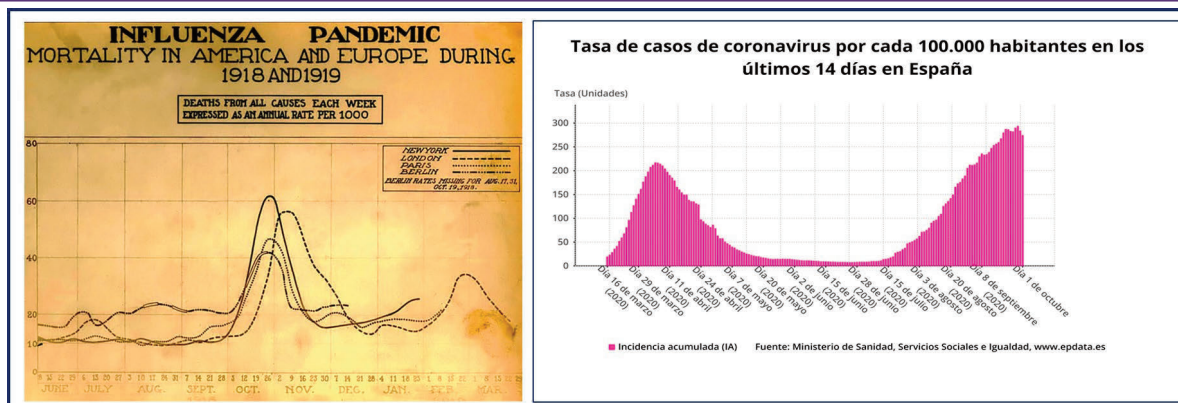


Fig. 3 – Gripe “española” 1918-19. Mortalidad en París, Berlín, Londres y Nueva York. National Museum of Health and Medicine (d.p.).  
Datos incidencia Coronavirus SARS-CoV-2 en España. Fuente: Ministerio de Sanidad / EpData

En el Siglo XIX, se introduce el término: **incubación**, como periodo previo al desarrollo de la enfermedad y se corrigen los tiempos de las cuarentenas, tomando otras medidas complementarias. En la Gripe “española” se aplicaron cuarentenas, se suspendieron clases escolares y actos multitudinarios, imponiendo el aislamiento domiciliario. Importante tener en cuenta que las ciudades de Estados Unidos que levantaron demasiado pronto las medidas de contención, fueron las que más sufrieron una segunda oleada del virus. Como puede observarse en la Fig. 3, la pandemia COVID-19 también presenta una segunda oleada.

En la pandemia COVID-19, han vuelto a la actualidad la cuarentena, en un principio de catorce días (en revisión para acortarla) y el confinamiento. No se habla de lazaretos, por su connotación peyorativa, pero sí de instalaciones especiales o **Arcas de Noé**, para confinar pacientes positivos al virus, asintomáticos o con síntomas leves, que no requieren hospitalización. El Gobierno Chino tomó esta medida para mantener a los posibles pacientes controlados y evitar contagios. En España, el Gobierno (abril 2020), pedía disponibilidad de hoteles, polideportivos, albergues, hospitales de campaña o palacios de congresos, como posibles Arcas de Noé. En la Comunidad de Madrid, el recinto ferial de IFEMA, fue acondicionado rápidamente con ese fin, aunque la presión por atender pa-

cientes graves con hospitales saturados, lo transformó en hospital de campaña con más de 1.300 camas (Fig. 4).

Las medidas de aislamiento se acompañan siempre con medidas de protección de sanitarios y población en general. En el Siglo XIV aparecen los **médicos de la peste**, especializados en tratar enfermos terminales. Utilizaban máscaras y túnicas de tela encerada para evitar, en lo posible, el contagio. Las máscaras tenían lentes, para proteger los ojos, y una especie de pico de ave relleno de sustancias aromáticas (ámbar gris, hojas de menta, estoraque -bálsamo de liquidámbur - mirra, lúdano, pétalos de rosa, alcanfor y clavo de olor) y paja, que actuaba como filtro (Fig. 5). Nostradamus fue el más famoso médico de la peste, por sus consejos sobre medidas preventivas contra la plaga. Actualmente, facsímil mejorado, se utilizan los Equipos de Protección Individual (EPIs) (Fig. 5), gafas y mascarillas filtrantes, obligatorias en muchos países. Los avances tecnológicos en el campo de materiales, permiten realizar mascarillas de microfibras más seguras, ligeras, con alto poder de filtración y posible actividad bacteriana y viricida.

La protección debe ir siempre acompañada por **medidas higiénicas**, fundamental el lavado de manos que tantas vidas ha salvado desde su implantación en quirófanos desde 1846. La higiene personal de la población ha mejorado paralelamente a la construcción de redes de alcantarillado y abastecimiento de agua potable en ciudades. Aun-



Fig. 4 – Gripe “española”, Hospital militar de emergencia. Camp Funston. Kansas (USA) (1918) (d.p.). Pabellón IFEMA. Madrid (E) (2020) (Foto P.Busca) (11)





Fig. 5 – Médico de la peste (Siglo XIV) (d.p.). EPIs (Siglo XXI) (Huelva24h.com, modificada)

que existen precedentes de conducciones en Asia y Grecia (1700 a.C.), árabes y romanos (VII Siglo a.C.) fueron los verdaderos especialistas en ingeniería hidráulica. Diseñaron redes de abastecimiento (acueductos) y de eliminación de aguas residuales que todavía se conservan. Londres (1815) y París (1880) fueron las ciudades pioneras en diseñar un sistema de alcantarillado moderno. Las redes de saneamiento se imponen en el Siglo XIX, precisamente por la presión de los problemas sanitarios y epidemiológicos generados por las epidemias de cólera y tifus. Se comprobó que la deficiente evacuación de aguas fecales, que se vertían directamente a las calles, agudizaba el contagio. En Madrid, hasta 1735, bajo el reinado de Carlos III, no se planifica la red de alcantarillado. Realizada por Sabatini, en 1858 se inauguran las canalizaciones para tener agua corriente en los hogares. Desgraciadamente, todavía existen países en los que no se han implementado estos servicios tan básicos para la salud, constituyendo un grave problema y un peligro potencial para la difusión de enfermedades infectocontagiosas.

## 5.2. Conjuros, Pócimas, Triaca, Fármacos y Vacunas

A lo largo de los siglos, cuando no se podía conocer el agente causal de la infección, se buscaban tratamientos más o menos específicos. Algunos mágicos, como amuletos, piedras preciosas,

cuernos de unicornio y rinoceronte (por cierto, muy apreciado todavía en algunos países africanos). Otros tenían cierta base fisiológica (sangrías, ungüentos, pócimas y destilados de hierbas medicinales).

Los efectos de las plantas medicinales ya se refieren en un listado del Papiro de Ebers (1.500 a.C.) al igual que en el tratado *De Materia Médica de Dioscórides* (Siglo I).

Las hierbas medicinales eran utilizadas por curanderos para aliviar males de personas y animales, especialmente en zonas rurales, hasta bien entrado el Siglo XIX. Todavía existen y atraen por sus capacidades, a veces difíciles de explicar. Muchas de las tildadas "brujas", eran, en realidad, curanderas, quizás sólo algo más liberales de lo permitido en su época. Conocedoras de las propiedades de distintas plantas, podían utilizar estramonio, beleño, mandrágora, belladona y hongos alucinógenos, como el cornezuelo del centeno, en sus supuestos aquelarres.

En épocas de epidemias se buscaban y aún se buscan, remedios de todo tipo para intentar aliviar la enfermedad. En la Peste de Milán, se hizo famoso un falso antídoto, cuya receta fue obtenida mediante tortura, antes de ser ahorcado, a un *untore*. La composición era: cera nueva 3 onzas (90 ml), aceite de oliva 60 ml, aceite de Ellera (ciudad Toscana), aceite de Sassuolo



Fig. 6 - Mascarillas protectoras y normas prevención Gripe "española" (1918) (d.p.)

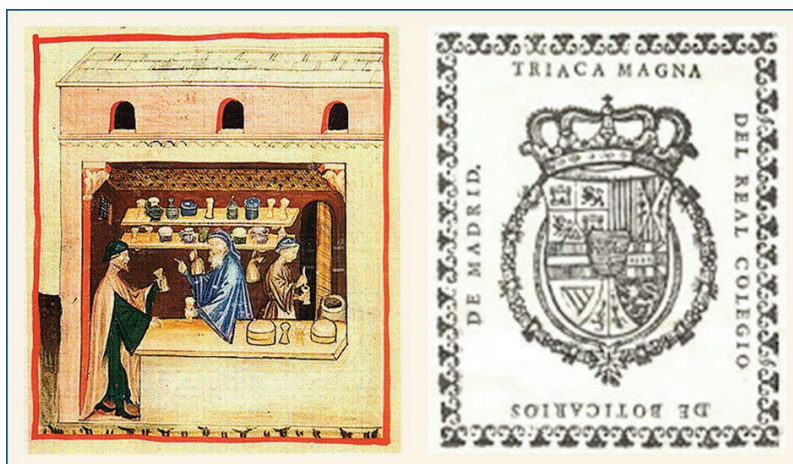


Fig. 7 - Triaca *Tacuinum sanitatis* (Lombardia, finales siglo XIV. Biblioteca Casanatensis, Roma) (d.p.), Sello Colegio Boticarios de Madrid (Biblioteca Histórica UCM) (14)

(petróleo que rezumaba de rocas de los Apeninos con propiedades curativas casi milagrosas, llamado también de Sta. Catalina), hojas de eneldo, bayas de laurel machacadas, salvia, romero (media onza de cada) y un poco de vinagre. Se debía llevar a ebullición, reduciendo todo a una pasta con la que ungir las fosas nasales, las sienes, las muñecas y las plantas de los pies, después de haber comido cebollas, ajo y haber bebido vinagre. Como ungüento no estaba mal, el efecto, dudoso.

El preparado más conocido, utilizado desde el Siglo III a.C. como antídoto contra venenos, fue el polifármaco **Triaca**, posteriormente usado como panacea en la Edad Media. La composición, descrita por Galeno (Siglo I), fue variando con el tiempo, desde 4 hasta 78 componentes. Se registró en las principales Farmacopeas y se utilizó hasta los siglos XVIII y XIX. La Triaca más famosa fue la de Venecia y, en España, la de los Colegios de Boticarios de Zaragoza, Barcelona y Valencia (12). En 1732, por Real cédula, el Colegio de Boticarios de Madrid consigue el privilegio de la preparación, en exclusiva, de la Triaca Magna de Andrómaco hasta 1920 (13). Numerosos grabados se refieren a la Triaca y a su preparación (Fig. 7).



Fig. 8 - SS.MM. Los Reyes visitando Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB) (07/07/2020) © Casa de S.M. el Rey.

En pleno Siglo XXI han aparecido remedios más o menos imaginativos contra la COVID-19, publicados en prensa y difundidos por redes sociales: gárgaras con agua templada, vahos con menta y eucalipto, infusiones de artemisa (ya se usa contra la malaria), ajo crudo, té verde (con catequina antioxidante), aceites esenciales, derivados argénticos (plata coloidal), hasta yoduro de cloro! La FDA ha tenido que emitir un comunicado advirtiendo de su peligrosidad ante el aumento de las ventas de este producto (<https://www.fda.gov/consumers/articulos-en-espanol/peligro-no-beba-la-solucion-mineral-milagrosa-o-productos-similares>).

Los avances en Química orgánica e informática, han permitido conocer los principios activos de las plantas medicinales y su estructura, para asociarla a las propiedades farmacológicas básicas y fabricar medicamentos más eficaces mediante el diseño de fármacos. Entre los hitos, el descubrimiento de los antibióticos, contra enfermedades bacterianas (1897), y las vacunas.

La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (Ministerio de Sanidad), publica y actualiza periódicamente, los medicamentos que se pueden utilizar en hospitales para el tratamiento de la COVID-19. Incluyen antivirales, inmunosupresores, antibióticos, antimaláricos y corticosteroides. Todos ellos pueden paliar la enfermedad, a la espera de una vacuna efectiva y segura (15, 16).

### 5.3. Recomendaciones y normas

Ante la gravedad de los problemas que desencadenan las emergencias sanitarias, se han realizado estudios a nivel nacional e internacional para intentar planificar los procedimientos a seguir frente a posibles epidemias o pandemias. Siguiendo las recomendaciones internacionales, existen, en los diferentes países, normas y/o leyes que desarrollan las medidas a tomar en caso de necesidad.

En España, en 2006, como consecuencia de los brotes de gripe aviaria de 2003 y 2006, por recomendación de la OMS, se crea





la Dirección General de Salud Pública y el Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES), autoridad sanitaria responsable para actuar como Centro Nacional de Enlace con los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC, *Centers for Disease Control and Prevention*). Su misión es alertar ante la posible expansión de virus especialmente peligrosos (PPP), completando las disposiciones de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (BOE Orden SCO/3870/2006, de 15 de diciembre) (17) y el Plan Nacional de 2005 (18). En su preámbulo se especifica:

*“Desde finales del año 2003 está teniendo lugar un brote de gripe producido por un nuevo virus de la gripe aviaria subtipo H5N1 en el sureste asiático, con casos humanos en Vietnam, Tailandia, Camboya, China e Indonesia, y fuera de esta región en Azerbaiyán, Yibuti, Egipto, Irak y Turquía. La Organización Mundial de la Salud, en adelante OMS, considera que esta cepa de virus de gripe aviaria tiene el potencial suficiente para iniciar una próxima pandemia gripal. Esta situación ha hecho necesaria la adopción de medidas de carácter nacional con objeto de prevenir la introducción de este subtipo de virus de la gripe aviaria en el territorio nacional. En este sentido se elaboró el Real Decreto 1131/2003, de 5 de septiembre, por el que se crea el Comité ejecutivo nacional para la prevención, el control y el seguimiento de la evolución epidemiológica del virus de la gripe. Este Comité aprobó en mayo de 2005 el Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Gripe, siguiendo las directrices de la OMS y de la Unión Europea. El objetivo de este plan es garantizar que la respuesta y las medidas que establezcan las administraciones sanitarias ante una eventual pandemia consigan reducir el impacto de la enfermedad en la población y garantizar un buen funcionamiento de los servicios sanitarios y sociales, así como armonizar estas medidas tanto en el ámbito nacional como internacional.*

*El Reglamento Sanitario Internacional, en adelante RSI, aprobado el 23 de mayo de 2005 en la 58.ª Asamblea Mundial de la Salud, exhorta en su título II, artículos 5.1, 6 y 7, a los Estados Parte a desarrollar, reforzar y mantener la capacidad de detectar, evaluar y notificar los eventos imprevistos o inusuales que se produzcan en su territorio, cualquiera que sea su origen o procedencia, y que puedan constituir una emergencia de salud pública de carácter internacional.”*

En los Anexos del Plan Nacional de 2005, actualizado hasta 2008 (19), se detallan los protocolos a seguir, las medidas de aislamiento y de desinfección, equipos de protección de los sanitarios (mascarillas, protectores, guantes, EPIs, protectores oculares, gorros y delantales), como eliminar material contaminado, la posible selección de pacientes (triaje), el tratamiento de acompañantes y medidas mortuorias.

El Ministerio de Sanidad, tiene en su página web (<https://www.mscbs.gob.es/>) información detallada sobre el brote de neumonía causada por el nuevo *Coronavirus SARS-CoV-2* con documentos y protocolos de actuación (19, 20).

Todas estas medidas no han impedido el inicio de la actual pandemia COVID-19. De nuevo aparecen los desplazamientos humanos y los intercambios comerciales como gran factor de riesgo. Sin duda, ha sido decisiva la movilización de millones de personas para celebrar las fiestas de finales de enero del Nuevo año lunar chino (4717), año de la rata que simboliza riqueza, carisma y buena suerte, aunque también representa lo oculto y la muerte. Triste premonición. Estos viajes han podido ser una de las principales causas del contagio en Europa, especialmente en Italia del Norte, Lombardía, con su aeropuerto Orio al Serio (Bérgamo), donde llegan un número elevado de turistas y trabajadores chinos.

La rápida difusión del virus ha sorprendido a las autoridades sanitarias mundiales. Conociendo el problema, aparecido en Wuhan (China), en noviembre 2019, la OMS no declara pandemia hasta el 11 de marzo 2020, sin duda demasiado tarde.

## 6. ASPECTOS SOCIOCULTURALES. EL LEGADO HISTÓRICO

Epidemias y pandemias solían coincidir con épocas de decadencia social y económica. Carestías por climas extremos que provocaban hambrunas y/o guerras que asolaban territorios. En las guerras hay una mortandad elevada de gente joven (varones) mientras que en las epidemias suelen fallecer los más débiles. En todos los casos se producen variaciones socioculturales importantes. Los supervivientes tienen que afrontar periodos de reestructuración económica y social. A lo largo de los siglos estos cambios no han sido negativos, al contrario, una vez agotada la epidemia, la presión por la supervivencia ha sido clave para iniciar nuevos paradigmas que han ido mejorando las condiciones de vida, dejando un acervo cultural importante en arte, arquitectura, ciencia y tecnología (Tabla 4).

En la Plaga de Atenas (Siglo V a.C.), descrita por Tucídides en su *Historia de la Guerra del Peloponeso*, la ciudad de Atenas cae, no sólo por la peste y la muerte de Pericles, sino por la aparición de los *demagogos* que estaban más interesados en su propio beneficio que en su ciudad. En ese siglo se inicia una gran expansión comercial en el Norte de África. Cartago controla todo el Mediterráneo Occidental. En el Siglo I, el Imperio Romano se consolida, dominando Europa meridional y occidental, Norte de África, Asia menor y Levante mediterráneo. La peste Antonina coincide con las campañas militares del Siglo de Oro del Imperio Romano (Siglo II) y la decadencia de Egipto. Esta epidemia marca un punto de inflexión,



también moral, en el mundo antiguo. Marco Aurelio, en sus *Meditaciones*, escritas durante la campaña germana (pasaje IX, 2) afirma que: “*incluso la peste que le rodea es menos letal que la falsedad, la mala conducta y la falta de un verdadero entendimiento*”.

Tras la peste, se inicia un periodo de grandes convulsiones políticas, coincidente con otras epidemias (Peste Cipriana, Siglo III). Roma vive conspiraciones y asesinatos de emperadores. Se consolida el poder de Alejandría, fundada por Alejandro Magno, que se convierte en el **cruce de caminos** más importante de diferentes rutas comerciales, con el peligro que ello conlleva.

Los siglos IV y V, anticipaban la caída del Imperio Romano de Occidente y el comienzo de las invasiones de los bárbaros. La epidemia de peste bubónica (Justiniano, Siglo VI), con 50 millones de víctimas, tuvo repercusiones a nivel mundial. El impacto socio-cultural fue muy importante, coincidiendo con el inicio de la expansión del mundo musulmán. Interesante el dato de la aparición del fenómeno de El Niño, con inundaciones y grandes alteraciones en cultivos, que provocó importantes hambrunas. Este fenómeno se ha relacionado, en la actualidad, con el calentamiento del Pacífico oriental ecuatorial, se manifiesta de forma cíclica, intensificándose desde 1982.

Desde la Plaga de Justiniano no se tiene constancia de nuevos episodios de peste hasta mediados del siglo XIV, el **Siglo de la Peste**. La **peste bubónica** o **peste negra**, llega a toda Europa, desde China, por las rutas comerciales marítimas más activas: Venecia y sus colonias. Los barcos mercantes, infectados de ratas y con marineros enfermos o fallecidos a bordo, eran focos activos de todas las enfermedades infectocontagiosas. Se tiene constancia de un barco que llegó a Noruega con toda su tripulación muerta en el interior. La peste, que se extiende rápidamente a toda Eurasia, presenta una variabilidad elevada de contagios. Desde zonas aparentemente inmunes (Bohemia), hasta otras con tasas de infección muy elevadas. Florencia, con 4/5 de su población fallecida, fue una de las ciudades más castigadas, al igual que Hamburgo, Colonia o Bremen. Durante varios años la peste asoló el continente y causó millones de muertes. Se estiman 200 millones, perdiéndose en algunos lugares entre el 60 y 80% de la población.

El impacto económico y social se incrementó por la denominada Pequeña Edad de Hielo o pequeña glaciación, periodo frío que sucedió a una etapa muy cálida durante la Edad Media. No se conocen las causas exactas, podría deberse a una disminución de la actividad solar, a la variabilidad natural del clima y/o a la influencia humana. A la despoblación debida a la peste, se asocia la pérdida de cosechas y hambrunas que detienen el desarrollo de la tecnología agrícola y el comercio de finales de la Edad Media. Los burgos, centros urbanos, cuyos habitantes, burgueses, iniciaban una actividad comercial y cultural, fueron los más afectados por la falta de salu-

bridad. Cuando finalmente la epidemia termina, se inicia un nuevo ciclo o **proceso de restauración**. Los campesinos recuperan tierras sin dueño para su cultivo, los asalariados tienen mejores pagas, debido a la escasez de personal, aparecen comerciantes y prestamistas y se consolida un capitalismo temprano. En las ciudades-estado italianas, al mejorar la economía, se renueva el interés por la literatura, la filosofía y el arte de la antigüedad clásica. Aparece el **mecenazgo** que impulsa la obra de grandes arquitectos y artistas (Miguel Ángel, Leonardo, Rafael, Tiziano, entre otros). Paradigmática fue la fundación del primer Banco por la familia Medici de Florencia, una de las ciudades devastadas por la peste que, una vez superada, fue cuna del Renacimiento (*Quattrocento y Cinquecento* italianos).

España, se convierte en superpotencia y se desarrolla el **Siglo de Oro**. El imperio español, con posesiones en todo el mundo, alcanza su apogeo, anexionando el Imperio Portugués. Domina territorios en América (Norte y Sur), África, Asia y Europa. Marca un hito el descubrimiento de América e inicia el Siglo de las Colonias. Precisamente la llegada de los conquistadores españoles, se asocia a grandes epidemias en América por la falta de inmunidad de los nativos frente a las enfermedades importadas.

Otro aspecto notable, asociado a las pandemias, es el acervo arquitectónico que ha llegado hasta nosotros. Ante graves acontecimientos que ponen en riesgo la vida (pandemias, guerras o catástrofes), resurge/aumenta el sentimiento religioso. Es algo inherente a la naturaleza humana que busca consuelo en lo sobrenatural. En casi todas las ciudades centroeuropeas encontramos **columnas de la peste** (Fig. 9) e **Iglesias votivas** (Fig. 10), monumentos erigidos como invocaciones o en acción de gracias al final de la epidemia.

La **columna de la peste** más espectacular es, sin duda, la *Pestsäule*, de Viena. Dedicada a la Santísima Trinidad, fue erigida bajo el mandato de Leopoldo I en acción de gracias por el fin de la peste de 1679. La columna de Bratislava, construida a principios de 1700 y dedicada también a la Santísima Trinidad, cuenta con varias estatuas en su base. Entre ellas, la Virgen Inmaculada, el rey Esteban I (declarado santo en 1038) y los Santos Roque, Andrés y San Carlos Borromeo, considerado patrón de la peste bubónica.

S. Carlos, entonces arzobispo de Milán, se enfrentó a la peste de 1576 que devastó la ciudad. Debida, en parte, a los desplazamientos del Jubileo de aquel año, causó 15.000 muertes. Su abnegación fue enorme, vendió parte de su patrimonio para ayudar en lo posible. Para contrarrestar la peste, cerró iglesias y organizó lugares de culto, al aire libre, en plazas y cruces de calles. Nacen así las cruces de Milán (Fig. 9), mucho más modestas que las columnas de la peste, señalaban los lugares donde se rezaba y se oficiaban misas que se podían oír desde las ventanas de las casas para

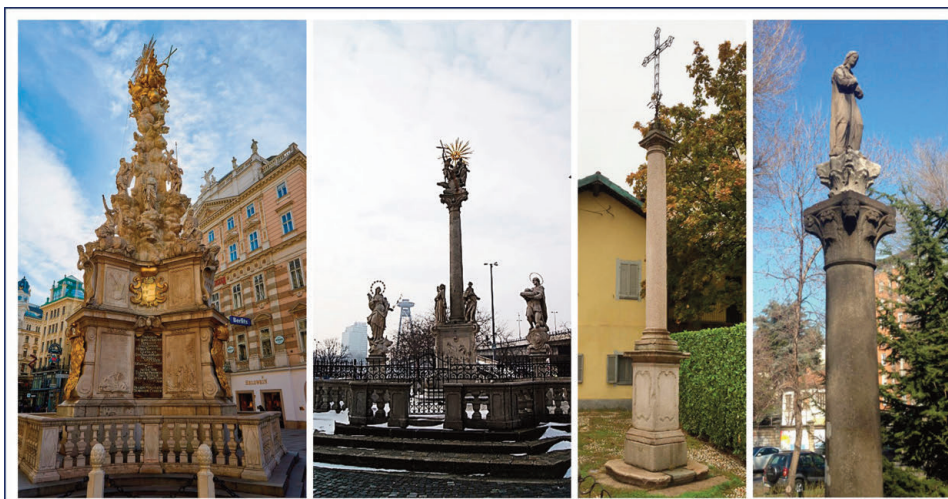


Fig. 9 – Columnas de la peste: Viena (d.p.), Bratislava (blog de viajes El vuelo de Hermes) y Cruces de Milano: *Croce di Quarto Cagnino*, *Croce di Santa Maria Bianca o delle Rottole al Casoretto* (blog.urbanfile.org) (21)

evitar contagios.

Dedicada también a S. Carlos Borromeo, la espléndida iglesia votiva de Viena. Otras iglesias votivas las encontramos en Venecia, *Sta. M<sup>a</sup> della Salute* y de *Del Santissimo Redentore* (Fig. 10).

La peste fue tema de murales, pinturas sobre tabla, típicos de la época medieval e iconografías en códices iluminados (Fig. 11).

Posteriormente, encontramos referencias al tema de la peste en distintas reproducciones, especialmente significativo el cuadro “El triunfo de la muerte” de Brueghel el Viejo (Fig. 12).

La vacunación también se ha visto reflejada en el cuadro de Vicente Borrás (Fig. 13).

En el Siglo XVII, inicio de la **Edad Moderna**, las diversas epidemias de peste, asociadas a conflictos militares (Guerra 30 años, Gran guerra turca y Guerra Luso-neerlandesa) producen una gran crisis, con un retroceso en Europa de su economía y agricultura, causando importantes carestías que dan paso al Siglo XVIII, último Siglo de la Edad Moderna. Con el final del feudalismo y vasallaje, se inicia el desarrollo de arte y ciencia. La Revolución francesa (1789) marca el comienzo de la **Edad Contemporánea** con la **primera Revolución**

**Industrial**. Habrá que esperar al Siglo XIX para consolidar los grandes cambios en tecnología, economía, política (revoluciones burguesas, imperialismo, movimiento obrero, sufragio universal), ciencia (microbiología, bioquímica) y filosofía (idealismo, materialismo dialéctico, nihilismo). Es un periodo convulso con una sucesión de guerras posteriores a la Revolución francesa (Napoleónicas, Independencia Española, Independencia Hispanoamericana e Independencia Italiana).

Las epidemias de cólera y tifus diezman los ejércitos y tiene gran importancia la medicina “de guerra” que impulsa el saneamiento y potabilización de aguas, la desinsectación y desratización, así como la mejora de las técnicas quirúrgicas. La “medicina de guerra”, asociada a grandes emergencias, se ha recordado en la actual pandemia. Se apoya en la capacidad real de los hospitales y requiere una selección muy cuidadosa de los pacientes, basada en principios médicos y de bioética (22, 23).

En el Siglo XX, controladas de forma significativa las enfermedades bacterianas, se incrementan las epidemias/pandemias asociadas a virus. Es el siglo de los grandes avances en tecnología,



Fig. 10 Iglesias de S.Carlos Borromeo (Viena), *Sta M<sup>a</sup> della Salute* y *Del Santissimo Redentore* (Venecia)(d.p)





Fig. 11 — Miniatura - La Peste. Biblia de Toggenburg (Suiza -1411) (d.p.)



Fig. 12 - El triunfo de la Muerte, Brueghel el Viejo (1562) (Museo del Prado) (d.p.)

medicina, ciencia, asociados a la tercera Revolución Industrial. USA se convierte en superpotencia. De nuevo, numerosas contiendas bélicas marcan cambios importantes en los distintos regímenes políticos (Guerras mundiales, Guerra Civil española). La Gripe "española", coincidió con la 1ª Guerra Mundial, sumando sus efectos al gran deterioro económico producido. Se implantaron medidas de profilaxis pública, con el gasto consiguiente. No existen datos macroeconómicos para poder realizar un análisis global, pero el impacto fue enorme. El Tratado de Versalles (1919), pone un acelerado fin a la guerra y se inicia un periodo de reconstrucción que, en muchos aspectos, se apoya en las necesidades creadas por las acciones militares, como el impulso de los motores de aviación precursores de la moderna aviación civil y comercial.

El actual Siglo XXI nos sitúa en el máximo de los avances científicos y tecnológicos en todos los campos. La **tercera Revolución Industrial**, iniciada en el siglo anterior, ha implementado la Era Di-

gital. Con la globalización ya no existen fronteras, ni físicas, ni virtuales. Hasta la política se apoya en las redes sociales y la sociedad se abre a las nuevas tecnologías de la información y comunicación (TIC) que facilitan y permiten nuevas aplicaciones como la telemedicina (e-salud) o el teletrabajo. La innovación se impone.

## 7. CONCLUSIONES

Históricamente, convivimos con patógenos, potenciales causantes de epidemias y pandemias, algunas recurrentes. En nuestro Siglo XXI, conociendo el estado actual de la Sanidad en países desarrollados, era impensable que pudiera ocurrir una pandemia tan grave como la COVID-19.

Aun disponiendo de leyes, normativas, reglamentos, Centros de Coordinación de Emergencias Nacionales e Internacionales, se ha demostrado que ningún país está realmente preparado para



Fig. 13 - Vacunación de niños. Borrás y Abella, V. (1900) Museos del Prado, en depósito: Museo de Málaga (d.p.)



Fig. 14 — Homenaje de Estado por las víctimas COVID-19, Madrid, Plaza de la Armería del Palacio Real (16/07/2020) © Casa de S.M. el Rey.

afrontar una pandemia. Las alarmas no han funcionado a tiempo y todavía no existen remedios específicos. A la espera de antivirales y/o vacunas eficaces y seguras, se siguen aplicando las antiguas medidas de contención (confinamientos y EPIs).

Habrà que revisar y actualizar los métodos de trabajo en distintas vertientes, como planificación, definición de prioridades y distribución de recursos, entre otras. El potencial científico y humano es enorme y se está aplicando para desarrollar, en campos multidisciplinarios, todos los medios oportunos para superar esta crisis, no sólo sanitaria, sino económica y social. Según la OCDE, la recuperación tiene que estar basada en prácticas más inclusivas y sostenibles (24).

El futuro es incierto. La OMS advierte de futuras pandemias. A lo largo de las cuatro últimas décadas, más del 70% de las infecciones emergentes han sido zoonosis víricas. Las complejas interacciones entre hombre, animal y ecosistema, cada vez más estrechas en ciertos lugares del planeta (Asia), pueden incidir en la aparición de nuevos virus PPP. Los problemas medioambientales asociados a contaminación y calentamiento global, pueden tener un impacto negativo. Sin olvidar otros problemas importantes, como la aparición de bacterias multirresistentes que pueden constituir una nueva amenaza sanitaria. Quedan todavía muchos frentes abiertos y problemas por resolver.

¿Hemos pecado de *hybris*, como decían los antiguos griegos? ¿Nos hemos creído superiores y preparados para cualquier eventualidad y se ha demostrado que seguimos siendo frágiles?

Tendremos que aprender de estos tiempos difíciles. La sociedad está dispuesta a aceptar las normativas y se adapta a las posibles restricciones y a nuevos hábitos que permitan resolver las emergencias. La Humanidad siempre ha podido superar graves crisis, la innovación, a todos los niveles, ayudará al igual que la investigación.

Y las ciudades se vaciaron en todo el mundo. La lluvia en S. Pedro, durante el Santo Rosario (20/03/2020), parecía llorar quedamente por el dolor de toda la humanidad, recordando lo más temido: la enfermedad y la soledad.

En el recuerdo isiempre!

## 8. REFERENCIAS

1. Lizcano F, Arroyave F. El ambiente, los desplazamientos y el riesgo cardiovascular en la pandemia por COVID-19. *Rev.Colombiana de Cardiología*, 2020, 27 (3): 160-5.
2. Girarda M, Nelson CB, Picot V, Gubler DJ. Arboviruses: A global public health threat. *Vaccine* 2020, 38 (24): 3989-3994.
3. Raoult D, Woodward T, Dumler S. The history of epidemic typhus. *Infect Dis Clin N Am* 2004, 18 :127-140.
4. Valero, J. El año de las enfermeras. *AEEQ Rev.Asoc.Esp.Enfermería Quirúrgica* 2020, 44:49-52.
5. Palese P Influenza: old and new threats. *Nat. Med.* 2004, 10 (12 Suppl): S82-7.
6. Taubenberger JK, Kash JC. Influenza Virus Evolution, Host Adaptation, and Pandemic Formation. *Cell Host & Microbe* 2010, 7 (6): 440-451.
7. Jester B, Uyeki TM, Jernigan DB, Tumpey TM. Historical and clinical aspects of the 1918 H1N1 pandemic in the United States. *Virology* 2019, 527: 32-37.
8. Honglei S, Yihong X, Jiyou L, Dayan W, Fangtao L, Chenxi W, et al Prevalent Eurasian avian-like H1N1 swine influenza virus with 2009 pandemic viral genes facilitating human infection. *PNAS* 2020, 117 (29) 17204-17210.
9. Roujian L, Xiang Z, Juan L, Peihua N, Bo Y, Honglong W, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet* 2020, 395 (10224): 565-574 .
10. Garnero M, Del Sette A, Assini A, Beronio E, Capello C, Carbona L, et al. COVID-19-related and not related Guillain-Barré syndromes share the same management pitfalls during lock down: The experience of





- Liguria region in Italy. Journal of the Neurological Sciences. Sept 2020 (in press).
11. IFEMA Hospital de campaña (Foto de Pablo Busca) (accedido 14/09/2020) <https://www.redaccionmedica.com/autonomias/madrid/coronavirus-madrid-planea-reagrupar-en-ifema-a-todo-paciente-con-covid-19-375>
  12. Nogales A, La Sanidad Municipal en la Valencia Foral Moderna 1479-1707. Los farmacéuticos y las farmacias. ESTUDIS 1997, Cap.12: 51-53.
  13. Puerto, F.J La triaca magna. Instituto de España, Real Academia Nacional de Farmacia (2009).
  14. Sello Colegio Botánicos de Madrid (accedido 14/09/2020) <https://biblioteca.ucm.es/historica/aucm-fondos-especiales>.
  15. García-Salido A, Narrative review of the immune response against coronavirus: An overview, applicability for SARS-COV-2, and therapeutic implications. Revisión narrativa sobre la respuesta inmunitaria frente a coronavirus: descripción general, aplicabilidad para SARS-COV-2 e implicaciones terapéuticas. Anales de Pediatría. 2020, 93 (1): 60e1-60e7.
  16. <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%9119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/?lang=gl> (accedido 15/09/2020).
  17. <https://www.boe.es/buscar/pdf/2006/BOE-A-2006-22360-consolidado.pdf> (accedido 14/09/2020).
  18. Plan Nacional de 2005 (accedido 14/09/2020). <https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/PlanGripeEspanol.pdf>
  19. Anexos Plan Nacional 2005 (accedido 14/09/2020). [https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/pandemia/home.htm?fbclid=IwAR1GWEIZmCv3PLWAZ\\_ta00e6fK41p1RR5oe82BA1vgy7A4qBcsSaT2eHAZc](https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/pandemia/home.htm?fbclid=IwAR1GWEIZmCv3PLWAZ_ta00e6fK41p1RR5oe82BA1vgy7A4qBcsSaT2eHAZc)
  20. [https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Protocolo\\_manejo\\_clinico\\_ah\\_COVID-19.pdf](https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Protocolo_manejo_clinico_ah_COVID-19.pdf) (accedido 14/09/2020)
  21. Cruces Milano: (accedido 14/09/2020) <https://blog.urbanfile.org/2020/03/17/milano-cultura-le-croci-sei-centesche-della-peste/>
  22. [https://amf-semfyc.com/web/article\\_ver.php?id=2685](https://amf-semfyc.com/web/article_ver.php?id=2685) (accedido 15/09/2020).
  23. López de la Vieja, M<sup>ta</sup>. The Conversation (13/06/2020) <https://theconversation.com/la-nueva-normalidad-no-es-tan-nueva-140705> (accedido 15/09/2020)
  24. <http://www.oecd.org/coronavirus/policy-responses/building-back-better-a-sustainable-resilient-recovery-after-covid-19-52b869f5/> (accedido 15/09/2020).

## AGRADECIMIENTOS

Deseo agradecer a las Académicas, Dra. Rosa Basante y Dra. M<sup>ta</sup> Teresa Miras, por su amistad y por animarme a completar este artículo que nació durante el confinamiento (marzo 2020). Asimismo, al Dr. Pedro García Barreno y a la Dra. M<sup>ta</sup> Teresa López de la Vieja, Catedrática de Filosofía Moral (U. de Salamanca), por su contribución y ayuda en la revisión del manuscrito

## DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

La autora de este manuscrito declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses.

## ANEXO 1. TABLAS

**Tabla 1 —Epidemias: Cronología enfermedad. Causas (C), Procedencia (P), Mortalidad (M)**

ÉPOCA	PAÍSES AFECTADOS	CAUSA (C) — PROCEDENCIA (P) — MORTALIDAD (M)
Edad Antigua	Grecia Mitología	<b>Peste</b> , lat. <i>pestis</i> , significa enfermedad o epidemia sin referencia al agente patógeno
Siglo XIII a.C. Epidemia	Babilonia, Asia central, meridional y Mesopotamia	C - Posible Epidemia de <b>influenza</b> P y M - Desconocidas
Siglo V a.C. Siglo de Pericles <b>Plaga de Atenas</b>	430 a.C.-429 a.C. 426 a.C.- 425 a.C (rebrote) Grecia, Libia, Egipto y Etiopía	C - Posible: <b>tifus exantemático, escarlatina, peste bubónica, viruela, ébola</b> ¿una combinación entre ellas? ¿una infección desaparecida e indocumentada? P - Desconocida M - Estimada: 75.000 - 100.000 de víctimas
Siglo II Siglo de los Santos Siglo de Oro Imperio romano <b>Peste Antonina</b> o <b>Plaga de Galeno</b>	165-180 Mesopotamia, desde Roma se extiende por todo el Imperio Romano (Galia y Rin — guerra, legiones)	C - Probable: <b>Viruela o sarampión</b> . Pandemia Descripción de Galeno de Pérgamo, médico, cirujano y filósofo griego (Príncipe de los médicos) P - Siria (asedio romano de Seleucia, invierno 165-66) M - Estimada: 5 millones - 10 millones de víctimas
Siglo III Siglo de la crisis <b>Peste Cipriana</b>	249 - 269 Egipto, norte de África; Roma. Prevalece 20 años	C - Probable: <b>Virus semejante Gripe 1918</b> ¿Fiebre hemorrágica viral o viruela? P - Etiopía M - Estimada: 3 y 5 millones de víctimas. (60% población de Alejandría)
Siglo VI Siglo de Bizancio <b>Plaga de Justiniano</b>	541 — 543 - recurrente hasta 750 Imperio Bizantino, África, Asia y Europa	C - <b>Peste bubónica</b> , en sus variantes: neumónica, entérica y/o septicémica Zoonosis bacteriana: <i>Yersinia pestis</i> (inicialmente denominada <i>Pasteurella pestis</i> ), Gram-, anaerobia facultativa. Reservorio: Rata ( <i>Rattus rattus</i> ) — Vector: pulga <i>Xenopsylla cheopis</i> hombre P — Posible: Este África (Egipto) o China M - Estimada: 25 y 50 millones de víctimas en 4 meses (40 % de la población)
Siglo VIII Siglo Sarraceno <b>Viruela Japonesa</b>	735-737 Japón	C - <b>Viruela</b> . <i>Variola virus</i> (virus ADNbc) P - Corea M - Estimada: 1 millón de víctimas (1/3 población)

ÉPOCA	PAÍSES AFECTADOS	CAUSA (C) — PROCEDENCIA (P) — MORTALIDAD (M)
Siglo XIV Siglo de la Peste <b>Peste negra</b>	1346 - 1355 Toda Eurasia: España, Francia, Italia, Escocia, Irlanda Inglaterra, Suiza, Flandes, Países Bajos, Hungría, Alemania, Noruega, Suecia, Dinamarca, Prusia, Rusia, Islandia	C - <b>Peste bubónica</b> , en sus variantes: neumónica, entérica y/o septicémica. Zoonosis bacteriana: <i>Yersinia pestis</i> P - Asia (China) M - Estimada: 25 millones de víctimas en Europa (aprox. 1/3 población) ¿75 - 200 millones? (10 a 80% población). Gran variabilidad: Bohemia libre peste ¿inmunidad? Muy afectadas: (4/5 población fallecida), Alemania (1 de cada 10 habitantes - Hamburgo, Colonia y Bremen)
Siglo XV Siglo de las Innovaciones <b>Epidemia sudor inglés</b> <b>Tifus</b>	1485 — 1er Brote 1528-1529: 2º brote en Europa. 1551-1552: último  1489 España	C - <b>Sudor anglicus</b> o <b>Pestis sudorosa</b> . Desconocida. Posible: <b>Virus gripe o hantavirus</b> Síntoma principal, sudoración intensa. Muy contagiosa. Muerte en horas P - Milford Haven, Londres ¿portadores mercenarios franceses de Enrique VII, inmunes? M - Muy elevada (sin datos) - ¿pandemia Covid-19? Mortalidad mayor en hombres  C — <b>Tifus</b> — Bacteria: <i>Rickettsia</i> Fam. Rickettsiaceae. Transmisión: aerosoles, picaduras (piojos: <i>Pediculus vestimenti</i> , — tifus clásico; pulgas — tifus murino), aguas contaminadas P - Granada, España (primera descripción) recurrente hasta siglo XIX M - 17.000 víctimas (guerra cerco a Granada)
Siglo XVI Siglo de las Colonias <b>Epidemia del baile (de S.Vito)</b> <b>Viruela</b> <b>Sudor inglés</b> <b>Peste Londres</b> <b>Peste S. Cristóbal</b>	1518 Estrasburgo - Francia  1520 Isla La Española y toda Mesoamérica (México, Guatemala, El Salvador, Belice y el oeste de Honduras y Nicaragua)  1528 — 1552 Inglaterra  1563 — Londres - Inglaterra  1582 Peste de San Cristóbal de la Laguna (Tenerife, España)	C - <b>Epidemia del Baile</b> . Desconocida. Posible: Psicosis colectiva ¿Corea Huntington? Genética, ¿incidencia mayor por consanguinidad población? P - Estrasburgo M - Sin datos (fallecieron por agotamiento)  C - <b>Viruela</b> — <i>Variola virus</i> (ADNbc) P - Tenochtitlán (1518) Isla Sto. Domingo desde Castilla por conquistadores M - Estimada 2 - 3,5 millones de víctimas  C - Desconocida. <b>Sudor anglicus</b> o <b>pestis sudorosa</b> . Se documenta la última oleada M - Desconocida  C — <b>Peste bubónica</b> - Zoonosis bacteriana: <i>Yersinia pestis</i> P - Puertos M - Estimada: 80.000 víctimas  C - <b>Peste bubónica</b> - Zoonosis bacteriana: <i>Yersinia pestis</i> P — Puerto, mercancías ¿Tapices de Flandes? M - Estimada: 5.000 — 9.000 víctimas (25 - 45 % de la población)



ÉPOCA	PAÍSES AFECTADOS	CAUSA (C) – PROCEDENCIA (P) – MORTALIDAD (M)
<p>Siglo XVII Siglo del Barroco <b>Peste - 1629 a 1679</b> <b>Milano</b> <b>Valencia y Sevilla</b> <b>Londres</b> <b>Viena</b> Período de epidemias de Peste negra intermitentes originados en China (1330 hasta 1750)</p>	1629-1631 <i>Gran peste de Milano</i> Italia	C - <b>Peste bubónica</b> – Zoonosis bacteriana: <i>Yersinia pestis</i> P - Alemania (Soldados alemanes) ¿Carnaval? Tráfico mercancías M – Estimada: 280.000 víctimas (Lombardía y Véneto), 50% población aprox.
	1647 – Peste en Valencia (E) 1649 - Peste en Sevilla (E) Andalucía, Aragón y Murcia	C - <b>Peste bubónica</b> – Zoonosis bacteriana: <i>Yersinia pestis</i> P - África (puertos) M – Estimada en Sevilla: 60 000 víctimas (46 % de la población)
	1665 – 1666 Gran peste de Londres Inglaterra	C - <b>Peste bubónica</b> – Zoonosis bacteriana: <i>Yersinia pestis</i> P - ¿Desde Países Bajos? M - Estimada: 100 000 víctimas (25% población Londres) - Última epidemia de peste bubónica en Inglaterra (Medidas higiénicas y Registro de víctimas)
	1679 Gran peste de Viena Austria	C - <b>Peste bubónica</b> – Zoonosis bacteriana: <i>Yersinia pestis</i> P - Cruce de caminos este/oeste, tráfico de mercancías y viajeros. Brotes previos en Colonia y zona del Rin (1666 - 70), Países Bajos (1667-69) Francia (1668) M - 76 000 víctimas
<p>Siglo XVIII Siglo de los Luces <b>Viruela</b> <b>Peste</b> <b>Fiebre amarilla</b></p>	1707-1709 Islandia, Europa	C - <b>Viruela: Variola virus</b> (ADNbc) P - Islandia M. 18.000 víctimas aprox., 400.000
	1720-1722 Gran Peste de Marsella	C - <b>Peste bubónica</b> – Zoonosis bacteriana: <i>Yersinia pestis</i> asociada a <b>Viruela, Variola virus?</b> P – Oriente próximo, Barco Gran S. Antonio M – Marsella: 30.000-40.000 víctimas (33 – 44% población). Provenza 90.000 -120.000 víctimas
	1770 -1772 Peste de Moscú	C - <b>Peste bubónica</b> - Zoonosis bacteriana: <i>Yersinia pestis</i> - último gran brote P - Guerra Ruso-turca (Moldavia), Ucrania, Rusia central (Moscú - cambio desarrollo ciudad – cementerios) M - 52 000 y 100 000 víctimas en Moscú
	1647 – Barbados 1793 - Filadelfia 1821 - Barcelona	C - <b>Fiebre amarilla</b> – <i>Virus de la Fiebre amarilla</i> (ARNmc+) Zoonosis – Mosquitos <i>Aedes aegypti</i> y <i>Haemagogus</i> de primates a humanos? P – África y América por tráfico de esclavos (desde Siglos XVI o XVII) – endémica en África y América Latina M – elevada (30 - 50%) existe vacuna

ÉPOCA	1º. PAÍSES AFECTADOS	CAUSA (C) – PROCEDENCIA (P) – MORTALIDAD (M)
<p>Siglo XIX Siglo de la Industrialización <b>Cólera (5 brotes)</b> <b>Viruela</b> <b>Gripe Rusa</b> <b>Tercera peste</b></p>	2º. 1817-1824 India, China, Oriente medio, Rusia 3º. 1827-1835 Europa, USA 4º. 1839-56 Norte África, América Latina, Brasil 5º. 1863-1875 África subsahariana 5º 1881-1896 Egipto, Persia, India, Filipinas	C – <b>Cólera</b> - Bacteria: <i>Vibrio cholerae</i> (serotipos O1 y O139) P – India (probable por contaminación Ganges), rutas comerciales por tierra y mar M – Estimada: 10 millones de víctimas
	1870-1875 Epidemia de viruela Europa.	C - <b>Viruela: Variola virus</b> (ADNbc) P – Alemania (Guerra Franco-prusiana - prusianos vacunados, franceses no) - (América Sur – Méjico) India M - 500.000 víctimas
	1889-1890 (rebotes 1891-1894) Gripe Rusa Rusia y resto mundo	C – <b>Gripe</b> . Atribuida: <i>Influenzavirus A subtipo H3N8</i> , Fam. <i>Orthomyxoviridae</i> . (ARNmc-) o <i>Coronavirus bovino HCoV-OC43</i> Fam. <i>Coronaviridae</i> (ARNmc+) (resfriado común) P - Inicia en S. Petesburgo, en 4 meses se propaga a todo el mundo M – Estimada: 1.000.000 víctimas (mortalidad 1%) - infecta 25 millones
	1855-1918 Tercera peste	C - <b>Peste bubónica</b> – Zoonosis bacteriana: <i>Yersinia pestis</i> P. - Yunnan, China. Muy afectada: India M - Estimada: 10 millones víctimas - Sexta pandemia más letal de la historia





ÉPOCA	PAÍSES AFECTADOS	CAUSA (C) – PROCEDENCIA (P) – MORTALIDAD (M)
Siglo XX Siglo Vanguardización <b>Gripe "española"</b> <b>Gripe porcina</b> <b>Gripe asiática</b> <b>Gripe Hong Kong</b> <b>Ébola</b> <b>Gripe rusa</b> <b>SIDA</b> <b>Difteria</b> <b>Cólera</b>	1918-1919 "Gripe española" – Pandemia USA, Francia, Alemania, Reino Unido, Italia, España	C - "Gripe Española". Virus: <i>Influenzavirus A subtipo H1N1</i> , Fam. <i>Orthomyxoviridae</i> (ARNmc-) Tormenta citoquinas isobreinfección bacteriana? - shock endotóxico P - USA (04/03/1918) Kansas a Brest (F) (08/18) por militares USA (1ª Guerra Mundial) M - 20 - 50 millones víctimas. Segunda oleada + mortal por mutación virus
	1919 Gripe porcina Méjico, California	C - Gripe. Virus: <i>Influenzavirus A subtipos H1N1, H3N2, H1N2, H1N3</i> , Fam. <i>Orthomyxoviridae</i> (ARNmc-) P - Méjico M - Considerada enfermedad "profesional" en granjas. Brotes esporádicos
	1957-1958 Gripe asiática - Pandemia China, Hong Kong, Singapur, India, Australia, África, Europa, USA	C - Gripe. Virus: <i>Influenzavirus A subtipo H2N2</i> , Fam. <i>Orthomyxoviridae</i> (ARNmc-) (mutaciones) P - China, Hong Kong, Singapur, India, Australia, África, Europa, USA (vuelos internacionales) M - 1,1 millones de víctimas
	1968-1969 Gripe de Hong Kong	C - Gripe. Virus: <i>Influenzavirus A subtipo H3N2</i> , Fam. <i>Orthomyxoviridae</i> (ARNmc-) P - Hong Kong M - 1 millón de víctimas.
	1976 Primer brote Ébola 1994 - 96 Ébola en África occidental	C - Enfermedad del Ébola. Virus: <i>Ébola virus</i> Fam. <i>Filoviridae</i> (ARNmc-) – fiebre hemorrágica P - Sudán y Zaire M - 3418 casos con 2830 víctimas – TL: 83 %
	1977-1978 Gripe rusa - Pandemia Rusia, Europa, USA, AL, Asia	C - Gripe. Virus <i>Influenzavirus A/USSR/90/77 subtipo H1N1</i> , Fam. <i>Orthomyxoviridae</i> (ARNmc-) P - Rusia M - Estimada: 1 millón de víctimas (afecta más a jóvenes y niños)
	1981 - actualidad SIDA - Pandemia	C - SIDA. Virus: <i>Lentivirus – VIH-1 y VIH-2</i> (ARNmcRT) por mutación de retrovirus <i>SIV</i> (inmunodeficiencia simios) P - África subsahariana M - (2014) 1,2 millones víctimas - 39 millones en aumento – Antirretrovirales
	1990 Difteria - URSS	C - Difteria. Bacteria: <i>Corynebacterium diphtheriae</i> P - URSS M - 1.500 víctimas – Vacuna desde 1923
	1991-1993 Epidemia de cólera	C - Cólera. Bacteria: <i>Vibrio cholerae</i> (serotipos O1 y O139) P - América Latina M - Estimadas: 8000 víctimas. Contagiados (2 años) 950.000

ÉPOCA	PAÍSES AFECTADOS	CAUSA (C) – PROCEDENCIA (P) – MORTALIDAD (M)
Siglo XXI Era de la Información <b>SARS-CoV</b> <b>Gripe aviaria</b> <b>Gripe A</b> <b>MERS</b> <b>Ébola</b> <b>Zika</b> <b>CoVid-19</b>	2002 – 2004 SARS-CoV China - Hong Kong, Vietnam, Canadá Afecta 26 países	C - Síndrome Respiratorio Agudo Grave o SARS ( <i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i> ) Virus: <i>Coronavirus SARS-CoV o SARS-CoV1</i> , Fam. <i>Orthocoronavirinae, Coronaviridae</i> , (ARNmc+). Zoonosis (¿civeta?) - Neumonía atípica P – Cantón (propagación por viajes internacionales) M – 774.000 víctimas - TL: variable: 9 – 13 – 18% ¿Asintomáticos?
	2004-2005 Gripe aviaria Asia, África, Europa, América	C – Gripe. Virus <i>Influenzavirus A subtipo H5N1</i> , Fam. <i>Orthomyxoviridae</i> (ARNmc-) Tasa mutación elevado – Zoonosis. Gripe aviar (reservorio: pollos, pájaros, aves acuáticas). Endémico (Descrita en Italia, 1878 y conocida como Gripe Lombardía) P – Hong Kong - M – 2005 – 200 infectados TL 59% - (PPP) (OMS)
	2009-2010 Gripe A - Pandemia California, Méjico, Asia (China, Tailandia) Rusia, Europa	C – Gripe. Virus <i>Influenzavirus A subtipo H1N1/09</i> , Fam. <i>Orthomyxoviridae</i> (ARNmc-). Variante con genes de cepa aviaria, porcina y humana. x mutación se produce contagio a hombre P – California, Méjico M - 150.000 – 575.000 víctimas - TL: 0.1%
	2012-2015: MERS-CoV Arabia Saudí, Catar, Túnez, Alemania, Francia, Reino Unido	C - Síndrome Respiratorio de Oriente Medio. MERS Virus: <i>Betacoronavirus, Subgen. Merbecovirus – MERS-CoV (EMC /2012)</i> (ARNmc+) Comparte 99% genes coronavirus de murciélagos <i>HKU4 y HKU5</i> (tb camellos) (PPP) P - Arabia saudí M - 500 víctimas – TL 45% - Tropismo cel epiteliales tracto respiratorio, riñón
	2014 - 2016 Ébola Guinea, Liberia, Sierra Leona Nigeria, Senegal, Reino Unido (España)	C - Fiebre Hemorrágica del Ébola. Virus: <i>Ébolavirus</i> Fam. <i>Filoviridae</i> (ARNmc-) Transmisión por fluidos corporales P - Zaire M - 11.300 víctimas – TL: 90%
	2014 Fiebre del Zika Océano Pacífico, Polinesia francesa, Isla de Pascua, América central, Caribe, América del Sur - pandemia	C - Fiebre del Zika. Virus (ZIKV) <i>Flavivirus</i> (Fam. <i>Flaviviridae</i> ) (ARNmc+) Zoonosis. Vector: mosquitos ( <i>Aedes</i> ) ¿Mosquito Tigre ( <i>Aedes albopictus</i> ) importado de China - posible trasmisor? P - Océano Pacífico M - 4.030 víctimas. Infectados: millones Enfermedad similar a: Dengue (TL 5%), fiebre amarilla (TL 20-50%) -No existe tratamiento ¿Relación con microcefalia?
	2020 Encefalitis vírica Andalucía	C - Encefalitis vírica: <i>Flavivirus – Virus del Nilo Occidental, WNV (West Nile Virus) +</i> Zoonosis. Vector: mosquitos ( <i>Culex</i> ) P - ¿? M - (TL 20 – 60%) ¿relación con enfermedades autoinmunes - Guillain-Barré?
	2019 – 2020 Covid-19 - Pandemia	C - Enfermedad por coronavirus Covid-19. Virus: <i>Coronavirus SARS-CoV-2 Orthocoronavirinae</i> (ARNmc-). Zoonosis (¿reservorio?) P - Wuhan, capital de Hubei, China ¿11/2019? Declarada pandemia OMS 11/03/2020 M – 01/04/2020: infectados 1 millón – víctimas 50.000 04/09/2020: infectados 26.390.477 - víctimas 870.477 - TL: 5,6 - 13% variable



**Tabla 2. Enfermedades infectocontagiosas bacterianas versus epidemias/pandemias (TL = Tasa letalidad sin tratamiento)**

Enfermedad	Época epidemias	Causa	Año descubrimiento/Vacuna	TL
<b>Peste</b> bubónica, neumónica, septicémica (entérica)	De 541 a 1918 Zoonosis	<i>Yersinia pestis</i> Bacteria Gram- (anaerobia facultativa) Reservorio: Rata <i>Rattus rattus</i> Vector: Artrópodos: Pulga ( <i>Xenopsylla cheopis</i> )	1894 - Dr. Yersin 1900 - <i>Bacterium pestis</i> 1923 - <i>Pasteurella pestis</i> 1970 - <i>Yersinia pestis</i> 1897 - Vacuna (no aconsejada por OMS), Tratamiento antibióticos	60 – 100%
<b>Tifus</b>	De 1489 hasta hoy Zoonosis	<i>Rickettsia</i> Fam. <i>Rickettsiaceae</i> Bacteria Gram- (anaerobia facultativa) Reservorio: Mamíferos, Aves Vector: Artrópodos: Piojos ( <i>Pediculus vestimentis</i> ), Pulgas, ácaros, garrapatas	1906 Dr.H.T.Ricketts 1917 R.Weigl (granjas de piojos) Vacuna Endémica: África, AL	30 – 60%
<b>Fiebre tifoidea</b> o Fiebre entérica	Mundo antiguo hasta hoy	<i>Salmonella entérica</i> – sub. <i>entérica</i> , serotipo <i>typhi</i> (bacilo de Eberth) <i>S. entérica sub.entérica</i> , serotipos <i>paratyphi A,B,C</i> Bacterias Gram- (anaerobias facultativas) Aguas residuales contaminadas	1880 – Dr Eberth 1897 - Dr.A.E.Wright (Vacuna) Mary Mallon (Typhoid Mary) portadora asintomática Endémica - África, AL	10 – 20%
<b>Cólera</b>	Mundo antiguo, 1817 hasta hoy	Bacteria: <i>Vibrio cholerae</i> (serotipos O1 y O139) Aguas residuales contaminadas	1854 – Dr.F.Pacini, J.Snow 1885 – Dr J.Ferrán (Vacuna) Endémica – Asia, África	50%
<b>Difteria</b>	1990 (URSS)	Bacteria: <i>Corynebacterium diphtheriae</i> (bacilo de Klebs-Löffler)	1892 – E. Von Behring (Vacuna)	5 – 10%



**Tabla 3. Enfermedades epidémicas/pandémicas causadas por virus:**

Clasificación Virus (Baltimore)	Virus	Enfermedad causada	Fallecidos totales hasta 2020 Riesgo pandémico PPP (OMS)
<b>Virus ADNbc</b> Fam. <i>Poxviridae</i>	<i>Variola virus</i>	<b>Viruela</b>	500 millones estimados (1880 - 1980) 1796 E.Jenner (Vacuna) Erradicada – 1980 (OMS)
<b>Virus ARNm-</b> Fam. <i>Orthomyxoviridae</i>			
	<i>Influenzavirus A</i> subtipo ¿H2N2? ¿H3N8? ¿ <i>Coronavirus bovino</i> HCoV-OC43?	<b>Gripe rusa</b> (1889–1890)	1 millón
	<i>Influenzavirus A</i> /USSR/90/77H1N1	<b>Gripe rusa</b> (1977-78)	¿?
	<i>Influenzavirus A</i> subtipo H1N1	<b>Gripe</b> “española” (1918-19)	50 - 100 millones estimados
	<i>Influenzavirus C y A</i> subtipos H1N1, H3N2, H1N2, H1N3	<b>Gripe porcina</b> (1919)	¿? (OMS – PPP)
	<i>Influenzavirus G4EA</i> subtipo H1N1	<b>Gripe porcina</b> (2020)	<b>Nuevo (PPP)</b>
	<i>Influenzavirus A</i> subtipos H2N2	<b>Gripe asiática</b> (1957-58)	1 - 1,5 millones
	<i>Influenzavirus A</i> subtipo H3N2	<b>Gripe Hong Kong</b> (1968-69)	0,75 – 1 millón
	<i>Influenzavirus A</i> subtipo H5N1	<b>Gripe aviaria</b> (2006)	¿? (OMS – Alerta 3 – PPP)
	<i>Influenzavirus A</i> subtipo H1N1/09	<b>Gripe A</b> (porcina) (2009-10)	150.000 - 575.000 TL 0.1%
	<i>Influenzavirus A, B, C, D</i> más frecuentes: <i>A</i> (H3N2), <i>A</i> (H1N1) y <i>B</i>	<b>Gripe estacional</b>	290.000 – 650.000/año (OMS – TL 1,2% - Vacuna)
Fam. <i>Filoviridae</i>	<i>Ébolavirus</i>	<b>Ébola – Fiebre Hemorrágica del Ébola</b> (1976, 1994-96, 2014-16)	11.300 (OMS - TL 90%)
<b>Virus ARNm+</b>	traducidos inmediatamente como ARNm		
Fam. <i>Coronaviridae</i> <i>Orthocoronavirinae</i>	<i>Coronavirus - SARS-CoV</i> o <i>SARS-CoV1</i>	<b>Síndrome respiratorio agudo grave o SARS</b> ( <i>Severe Acute Respiratory syndrome</i> ): neumonía atípica (2002-2004)	774 TL: variable: 9 – 13 – 18%
Fam. <i>Coronaviridae</i> <i>Orthocoronavirinae</i>	<i>Coronavirus SARS-CoV-2</i>	<b>Síndrome respiratorio agudo grave o SARS</b> ( <i>Severe Acute Respiratory syndrome</i> ): neumonía atípica (2019 – 2020)	Declarada pandemia OMS 11/03/2020 Actualizado: 04/09/2020): Contagiados 26,5 millones Fallecidos: 875.000 TL: variable 5,6 - 12% ¿disminuyendo?
Fam. <i>Coronaviridae</i> <i>Betacoronavirus</i>	<b>MERS-CoV (EMC/2012)</b> relacionado con murciélagos HKU4 y HKU5 (linaje 2C), comparte más del 99% de su secuencia genética (tb camellos)	<b>Síndrome Respiratorio de Oriente Medio – MERS</b> (2012-2015)	850 – TL 45%
Fam. <i>Flaviviridae</i> ( <i>Arbovirus - arthropod borne viruses</i> )	<i>Flavivirus – Virus del Zika – ZIKV</i>	<b>Fiebre del Zika</b> (Autoinmune -Guillain-Barré) (2014-2016) Similar a: Dengue (TL 5%) Malaria TL 20%	4.030 Infectados: millones
	<i>Flavivirus – Virus de la Fiebre amarilla</i>	<b>Fiebre amarilla</b> – (Siglos XVI, XVII, 1793)	(TL 30-50%) – Endémica - Vacuna
	<i>Flavivirus – Virus del Nilo Occidental WNV (West Nile Virus)</i>	<b>Encefalitis vírica</b> ¿Autoinmune - Guillain-Barré? (2020 – Andalucía)	(TL 20 – 60%)
<b>Virus ARNmRT</b>	transcriptasa inversa		
<i>Retroviridae</i> Gen. <i>Lentivirus</i>	<i>VIH-1 y VIH-2 virus</i> – Virus inmunodeficiencia humana (por mutación del retrovirus de inmunodeficiencia en simios - <i>SIV</i> )	<b>Síndrome de inmunodeficiencia adquirida, VIH/SIDA</b> (1981 – actualidad)	1,2 millones - 39 millones en aumento Pandemia – Antirretrovirales. Sin vacuna



**Tabla 4 –Epidemias/pandemias: contexto histórico y repercusión social**

	ÉPOCA	CONTEXTO SOCIO-ECONÓMICO	ARTES, CIENCIA y TÉCNICA
EDAD ANTIGUA 4000 a.C. – 476 d.C.		<b>Grecia – Mitología</b> - Zeus raptó a Egina y para escapar de la furia de Hera, su mujer, la llevó a la isla de Enone, hoy Egina, donde con ella concibió a Éaco. Al darse cuenta de la infidelidad, Hera envió una terrible enfermedad (peste) que diezmo la población de la isla	<b>Ovidio</b> (Roma) describió en sus <i>Metamorfosis</i> esta peste mitológica, de la isla de Egina, toponímico que honraba a la enésima amante de Zeus <b>Homero: Ilíada</b> (Apolo castiga a los griegos - peste)
	<b>Siglo XIII a.C.</b> <b>Epidemia</b> Asia, Mesopotamia	Época de <b>migraciones/invasiones</b> que cambiaron la historia. Arios invaden Valle del Indo y Asirios dominan Mesopotamia. Los imperios empiezan decadencia	Arte antiguo (Egipto, Grecia, Roma)
	<b>Siglo V a.C.</b> <b>Siglo de Pericles</b> <b>Plaga de Atenas ¿?</b> 430 a.C.-429 a.C.	<b>Guerra del Peloponeso</b> entre Atenas y Esparta. Segundo año de guerra (430 a.C.) se declara la peste. Pericles muere de peste <b>Guerras Médicas</b> – griegos derrotan Persas (Maratón y Salamina) Italia – Etruria contra colonias griegas Expansión comercial en Norte de África. Cartago controla Mediterráneo Occidental.	<b>Tucídides</b> - <i>Historia de la guerra del Peloponeso</i> . Entran en política los “ <b>demagogos</b> ” más interesados en su beneficio que en su ciudad - cae Atenas
	<b>Siglo I</b> <b>Siglo Imperial</b>	<b>Imperio Romano</b> (Augusto) completa dominio de Europa meridional y occidental, Norte de África, Asia Menor y Levante mediterráneo. <b>Cristianismo</b> - <b>Incendio de Roma (Nerón)</b> - Erupción <i>Vesuvio</i>	Arte Paleocristiano <i>De bello Gallico</i> – Cesar (Siglo I a.C.) Emperadores: Augusto – Tiberio – Calígula – Claudio - Nerón
	<b>Siglo II</b> <b>Siglo de los Santos</b> <b>Peste Antonina o</b> <b>Plaga de Galeno</b> (165-180) <b>Viruela</b>	<b>Siglo de oro del Imperio Romano</b> – Antoninos - Roma conquista parte de Galia, Grecia, Asia menor, Cartago e Hispania - Marco Aurelio - Gran prosperidad ( <i>Pax romana</i> ) hasta peste: <b>punto inflexión provocado por la plaga, el mundo antiguo nunca se recuperó.</b> <b>Decadencia Egipto Ptolemaico</b> Galeno de Pérgamo, príncipe de los médicos. médico, cirujano y filósofo griego describe la epidemia – Pandemia: Desde Mesopotamia a Roma y todo el Imperio Romano (Galia y Rin por las legiones) – 5 – 10 millones muertes	Arte Paleocristiano Decadencia arte, literatura y moral Durante la campaña germana, <b>Marco Aurelio</b> escribió <i>Meditaciones</i> En un pasaje (IX, 2) afirma que: <i>incluso la peste que le rodea es menos letal que la falsedad, la mala conducta y la falta de un verdadero entendimiento</i>
	<b>Siglo III</b> <b>Peste Cipriana ¿?</b> (249 – 269)	Grandes convulsiones políticas en Roma (28 emperadores por conspiraciones y asesinatos) Alejandría, <b>cruce de caminos de diferentes rutas comerciales</b> Obispo de Cartago, <b>Cipriano</b> , la enfermedad auspiciaba el fin del mundo (prueba de fe). Aparecen los <i>parabolanos</i> (camilleros) que ayudaban a los enfermos/moribundos	Arte Paleocristiano Parabolanos, convertidos en secta, destruyen templo de Serapis, y su biblioteca. Matan Hipatia (355-415 d.C.), matemática, filósofa y astrónoma.
	<b>Siglo IV</b> <b>Siglo Padres de la Iglesia</b>	Constantino el Grande, primer emperador romano convertido al cristianismo. <i>Pax</i> Recupera la unidad del imperio. Restablece una sola capital imperial, Bizancio	Arte Paleocristiano - Arte Bizantino, como expresión artística fuertemente enraizada en el mundo helenístico y oriental,
	<b>Siglo V</b> <b>Siglo de los Bárbaros</b>	Caída Imperio Romano de Occidente, Imperio Romano de Oriente = Imperio Bizantino - Inicia primera Edad Media - <b>Invasiones bárbaras</b>	Arte Paleocristiano - Arte Bizantino Obras artísticas se hacían en grupo, no se firmaban



	ÉPOCA	CONTEXTO SOCIO-ECONÓMICO	ARTES, CIENCIA y TÉCNICA
EDAD MEDIA 476 - 1453	<b>Siglo VI</b> <b>Siglo de Bizancio</b> <b>Plaga de Justiniano</b> (541 – 543 – 750)	<b>Imperio Bizantino</b> - Justiniano, Emperador de Bizancio <b>Expansión mundo musulmán</b> , conquista Bizancio, Norte de África, Iberia. <b>Peste bubónica</b> (origen Este África (Egipto) o China? pandemia: Asia, África y Europa Barcos cargados de grano y ratas – 50 millones de muertes (40% población) <b>Impacto sociocultural comparable con muerte negra</b> 530 – 560 Fenómeno de El Niño	Arte Bizantino Procopio de Cesárea, relata la peste ( <b>confinamiento</b> )
	<b>Siglo VII</b> <b>Siglo del Islamismo</b>	<b>Era oscura</b> en Europa Occidental hasta reinado de Carlomagno <b>Mahoma funda Islam</b> - Expansión musulmana – Constantinopla (antigua Bizancio), mayor ciudad del mundo Reino Visigodo de Toledo y Concilio de Toledo	Arte Bizantino Arte Islámico
	<b>Siglo VIII</b> <b>Siglo Sarraceno</b> <b>Viruela Japonesa</b> (735-37)	<b>Máxima expansión musulmana</b> (Norte África, España, India) Carlomagno – <b>Imperio carolingio</b>	Arte Bizantino Arte Islámico
	<b>Siglo IX</b> <b>Siglo de los Normandos</b>	<b>Europa - unión política del cristianismo</b> por Carlomagno <b>Ataques de normandos (vikings)</b> : Gran Bretaña, Irlanda y Francia <b>Inician peregrinaciones - Vías comerciales: contagio enfermedades bacterianas y víricas</b>	Arte Bizantino - Arte Islámico <b>Catedral Santiago de Compostela</b> - Botafumeiro (para desinfectar el templo - peregrinos enfermos)?
	<b>Siglo X</b> <b>Siglo de Hierro</b>	Fin Edad oscura – <b>Auge cultura en mundo árabe</b> (Al-Ándalus). Córdoba China – anarquía política	Arte Bizantino y medieval Códices iluminados mozárabes monasterios - Beato de Liébana
	<b>Siglo XI</b> <b>Siglo de las cruzadas</b>	<b>Cruzadas: Ofensivas en Tierra Santa contra musulmanes</b> Cae Califato de Córdoba. Reinos de Taifas Conquista normanda de Inglaterra e Italia del sur Norte Italia. <b>Auge comercio e inicio capitalismo</b> - China e Islam <b>Auge ciencia y tecnología</b> <b>Venecia se alía con Bizancio</b> – comercio y participación en cruzadas ( <b>privilegios en Tierra Santa</b> ) Sociedad estructurada en <b>3 grupos sociales: bellatores</b> (señores que hacen la guerra - aristocracia), <b>oratores</b> (clero) y <b>laboratores</b> (trabajadores sometidos a los otros)	Arte Románico - mundo feudal Escuelas episcopales (ramas de la enseñanza: Gramática y Retórica - Orleans, Dialéctica y Filosofía – París, Derecho - Bolonia, Medicina - Salerno y Montpellier) <b>germen Universidades</b> : 1088 – <i>U. di Bologna</i> ; 1096 – U. de Oxford, 1150 – U. de París
	<b>Siglo XII</b> <b>Siglo del Feudalismo</b>	<b>Religión eje fundamental</b> : Cruzadas - Enfrentamiento entre: Ricardo I (Corazón de León), Federico Barbarroja (fundador del Sacro Imperio Romano Germánico) y Saladino (caudillo sarraceno). Paz (1192) pactan Jerusalén bajo control musulmán permitiendo libre acceso de peregrinos cristianos.	Hacia el Renacimiento: Arte Bizantino, Románico y <b>Gótico</b> - surge en norte de Francia. <b>Revitalización intelectual (filosofía y ciencia)</b> . Nuevo método de enseñanza: <b>escolástica</b> (finales XII). Redescubrimiento de Aristóteles, filósofos medievales judíos e
		<b>Renacimiento del siglo XII</b> - cambios económicos, sociales, políticos, ideológicos y culturales <b>Termina Feudalismo e inicia la burguesía mercantil y artesanal</b>	islámicos (Maimónides, Avicena, Averroes) y cristianos (Alberto Magno, Tomás de Aquino) Empirismo (razón y lógica)
	<b>Siglo XIII</b> <b>Siglo de los Castillos</b>	<b>Alta Edad media – impulso al comercio</b> Federico II, emperador - Cruzadas (hasta novena) <b>Imperio Mongol</b> (Asia oriental hasta Europa oriental) <b>La Serenísima Repubblica di Venezia firma tratado comercial con imperio Mongol</b>	<i>Duomo</i> de Milano - Dante Alighieri (1265-1321) <b>Marco Polo</b> (1254-1324) - <b>Ruta de la Seda</b> Fundación Universidades: (1218) Estudio salmantino (1254) - U. de Salamanca (Alfonso X El Sabio)
	<b>Siglo XIV</b> <b>Siglo de la Peste negra</b> (máx. 1346 - 1355)	<b>Peor Siglo de la historia de la humanidad</b> . Marcado por graves plagas y guerras (inicio Guerra 100 años – Francia e Inglaterra; Castilla – Pedro I; Asia – Balcanes e Imperio Timurid (1315-1317) - <b>Pequeña Edad de Hielo</b> – pérdida de cosechas - hambrunas <b>1346 - Peste bubónica</b> desde Asia (China) a toda Eurasia por rutas comerciales (Messina, Génova, Venecia) Duda: el frío debería haber impedido propagación ¿ <b>posible virus tipo Ébola?</b> Variabilidad: Firenze (4/5 población fallecida), Alemania (1 de cada 10 habitantes) Hamburgo, Colonia y Bremen más afectadas (Inmunidad en Bohemia?) <b>Finales de Edad Media</b> . Desarrollo tecnología agrícola, incremento producción y comercio - Creación de los <b>burgos</b> - centros urbanos – habitantes = <b>burgueses</b> Elevada actividad comercial y cultural <b>Peste deluvo crecimiento - Fin peste = proceso de restauración</b> Campesinos recuperaban tierras sin dueño, asalariados con mejores pagas x escasez mano obra. Se consolida un <b>capitalismo temprano</b> - ciudades-estado italianas, al mejorar la economía, se renovó el interés por la literatura, la filosofía y el arte de la antigüedad clásica (antropocentrismo) <b>1337 – Francia Guerra de los 100 años contra Inglaterra (Eduardo III)</b>	Arte Bizantino, Gótico - Murales y pintura sobre tabla - Giotto <b>Peste como tema</b> (ver reproducciones, cuadros) G. Boccaccio - <i>Il Decamerone</i> (1351 – 1353) descripción peste en Florencia (1348) – 10 jóvenes (siete mujeres y tres hombres) huyen y se refugian en una villa en las afueras. 100 cuentos con tres temas principales: amor, inteligencia humana y fortuna. Relatos de ingenio, bromas y lecciones vitales. Valor literario e influencia (i.e. Los cuentos de Canterbury, Chaucer), documenta la vida de la época. Escrito en dialecto florentino, se considera obra maestra de la prosa temprana en italiano. Llevada al cine en 1971 - P.P. Pasolini (1ª parte de su Trilogía de la Vida, junto con Los cuentos de Canterbury y Las mil y una noches) Ambientada mismo siglo: <i>Il nome della rosa</i> – U. Eco (1980) novela histórico/religiosa



	ÉPOCA	CONTEXTO SOCIO-ECONÓMICO	ARTES, CIENCIA y TÉCNICA
EDAD MODERNA 1453 (1492) - 1789	<b>Siglo XV</b> <b>Siglo de las innovaciones</b> <b>Epidemia sudor inglés</b> (1485 con rebrotes)	Inicio <b>Renacimiento</b> ( <i>Quattrocento</i> ) Italia (Firenze). Más tarde Países europeos (Países Bajos) Familia Medici (Firenze): Primeros banqueros (4 papas, León X, Clemente VII, Pio IV, León X), 2 reinas de Francia - Mecenas arte y ciencia Importantes desarrollos tecnológicos, sociales y culturales (posterior Milagro europeo) Religión: <b>Cisma de Occidente</b> (futura Reforma Protestante) <b>Caída de Constantinopla</b> - fin imperio Bizantino = <b>nuevas rutas comerciales</b> <b>Reconquista española</b> , caída del Emirato de Granada. Fin de 7 siglos de dominio musulmán. <b>Era de los descubrimientos</b> (1492) - inicia <b>Siglo de oro</b> español (siglos XV – XVI y XVII - <b>Reyes Católicos, Carlos I y Felipe II</b> Epidemia de origen desconocido. Primera epidemia a finales de la Guerra de las Dos Rosas Exportadores mercenarios franceses de Enrique VII, inmunes?	Arte Bizantino, Arte Gótico Escultura. Temas mitológicos. David (Donatello) Pintura – perspectiva. Masaccio, Fra Angelico, Botticelli, Piero della Francesca, Mantegna, Brunelleschi, Michelangelo, Leonardo, Raffaello, Tiziano. Pintura flamenca. El Bosco, Durero Literatura – Machiavelli, Erasmo de Rotterdam, Chaucer (Cuentos de Canterbury) Navegantes - <b>C. Colón</b> (1492 – Nuevo Mundo), <b>Vasco de Gama</b> , A. Vespucci – América del Sur <b>Gutenberg – Imprenta</b>
	<b>Siglo XVI</b> <b>Siglo de las Colonias</b> <b>Epidemia del baile</b> (1518) <b>Viruela</b> – (1520) <b>Sudor inglés</b> – (1528 1552) <b>Peste Londres</b> – (1563) <b>Peste Milano</b> (1576) <b>Peste S. Cristóbal</b> – (1582)	<b>Renacimiento</b> ( <i>Cinquecento</i> italiano) - <b>Siglo de Oro</b> español <b>España</b> , superpotencia, posesiones en todo el mundo. Máximo por anexión Imperio Portugués. Domina: América (Norte y Sur), colonias África, Asia, media Italia, Países Bajos, Borgoña, etc. Globalización economía, primitivo capitalismo - Reformas protestantes ¿Autoridad Papado? Concilio de Trento - Inglaterra. Enrique VIII – cabeza Iglesia Anglicana Viruela (1520) - Isla La Española y toda Mesoamérica. Otras enfermedades infectocontagiosas diezman poblaciones indígenas sin inmunidad adquirida	Del Gótico Plateresco (U. Salamanca) al Manierismo (El Escorial) Pintura Flamenca. Epicentro en Roma (Papado) <b>Siglo de los genios</b> : Leonardo da Vinci, Michelangelo, Raffaello Sanzio, Tiziano; Shakespeare (Romeo y Julieta, 1597) <b>Siglo de oro</b> : arte y literatura en castellano (1492 – 1681): Lope de Vega, Tirso de Molina, Calderón de la Barca, Fray Luis de León, Teresa de Ávila 1519 – Expedición Magallanes Elcano – circunnavegación
	<b>Siglo XVII</b> <b>Siglo del Barroco</b> <b>Peste</b> (1629 - 1679) <b>Milano</b> <b>Sevilla</b> <b>Londres</b> <b>Viena</b>	<b>Edad Moderna, dominio de Francia</b> (Luis XIV) <b>Conflicto militares</b> : Guerra 30 años (cae casa Habsburgo), Turca, Luso-neerlandesa Epidemias: Gran crisis Siglo XVII – retroceso en Europa economía y agricultura (hambres) Caída de Venecia (potencia político-comercial); Importantes: Mundo Islámico, Imperio Otomano, Imperio Safávida, India – Imperio Mogol. Apogeo economía, cultura, arquitectura, arte <b>Cruce de caminos este/oeste, importante tráfico de mercancías y viajeros - Sin alcantarillado</b> Almacenes mercancías infestados con ratas. Período de epidemias intermitentes originadas en China (desde 1330 hasta 1750) 1582 - Peste de San Cristóbal de la Laguna (Tenerife, España) 1629-1631 – Gran peste de Milano: ¿Carnaval? Soldados alemanes y mercancías (previa 1576) 1649: Epidemia Peste en Valencia y Sevilla - Puertos 1665 - 1666: Gran peste de Londres - <b>Medidas higiénicas y Registro fallecidos</b> 1679 - Gran peste de Viena, Brotes en Colonia y zona del Rin (1666-70), Países Bajos (1667-69) Francia (1668)	<b>Barroco</b> Revolución científica: Galileo, Kepler, Descartes, Blaise-Pascal, Boyle, Leeuwenhoek, Hooke, Newton Electricidad, telescopio, microscopio, gravitación universal, cálculo Desarrollo cultural: teatro, música, filosofía Última parte Siglo de Oro Español: Quevedo, Baltasar Gracián, Góngora, <b>Cervantes</b> - El Quijote (1605) Música – Opera, Scarlatti, Vivaldi, Monteverdi, Bach, Händel Siglo de Oro Neerlandés, Pintura – van Dyck, Murillo, Caravaggio, Velázquez, Zurbarán, Vermeer, Ribera, Rubens, Rembrandt Arquitectura- Borromini, Bernini ( <i>Promessi sposi</i> – Manzoni narra peste de Milano- <i>Untori</i> – contagiadores)
	<b>Siglo XVIII</b> <b>Siglo de las Luces</b> <b>Viruela</b> <b>Peste</b> <b>Fiebre amarilla</b>	<b>Último Siglo Edad Moderna - Inicio Edad Contemporánea</b> Importantes acontecimientos políticos, sociales, económicos, culturales e intelectuales. Desarrollo arte y ciencia. Razón frente a Fe y superstición - Fin feudalismo y vasallaje. <b>Supremacía Europea</b> <b>Guerras</b> : Revolución francesa (1789). Fin absolutismo; Sucesión española; Anglo española - Gibraltar; Independencia Estados Unidos (1776) <b>Revolución industrial</b> - Máquina vapor (1705) Gran Peste de Marsella (1720) Sin alcantarillado. Peste de Moscú (1771) cambia desarrollo ciudad	<b>Rococó</b> – Francia (1730 – 1760) Colores luminosos, naturaleza, mitología ( <b>Neoclasicismo</b> ), arte oriental, sin influencia religiosa, mundano, sensual <b>Ilustración</b> : Mozart, Vivaldi, Bach; Alfieri, Goldoni ( <i>Commedia dell'Arte</i> ), Parini, Claderón de la Barca Canalotto, Guardi, Tiepolo, <b>Goya</b> <b>Darwin, Jenner</b> (vacuna viruela)



	ÉPOCA	CONTEXTO SOCIO-ECONÓMICO	ARTES, CIENCIA Y TÉCNICA
EDAD CONTEMPORÁNEA 1789 -En adelante	<b>Siglo XIX</b> <b>Siglo Industrialización</b> <b>Cólera</b> <b>Viruela</b> <b>Gripe Rusa</b> <b>Tercera peste</b>	<b>Revolución industrial</b> - Grandes cambios en tecnología, economía, política (revoluciones burguesas, imperialismo, movimiento obrero, sufragio universal); <b>Ciencia (microbiología, bioquímica); Filosofía</b> (idealismo, materialismo dialéctico, nihilismo) <b>Periodo de guerras asociado a pandemias:</b> (1789-1802) – Revolucionarias francesas; (1803-1815) – Napoleónicas – Batalla Trafalgar; (1808-1814) – Independencia Española; (1808-1833) – Independencia Hispanoamericana (1848-1866) – Independencia Italiana <b>Pandemias cólera</b> - 5 brotes: (1817-1824), (1820-1835), (1852), (1856), (1881) <b>Guerra Franco-prusiana</b> - 500.000 víctimas (prusianos vacunados, franceses no) - Desde Alemania al resto Europa - Legislación Alemania, Inglaterra <b>Tercera Peste (bubónica)</b> – Yunnan, China. Muy afectada: India – aprox. 10 millones de muertos. <b>Sexta pandemia más letal de la historia</b> <b>Gripe Rusa</b> (1889-1890) - ¿ <i>Influenzavirus A?</i>	<b>Romanticismo</b> – sentimiento y emoción - reacción al Clasicismo. (Alemania, Francia, Austria) - Impresionismo: Goya, Turner Beethoven, Schubert, Mendelssohn, Schuman Locomotora - G. Stephenson (1814) Coca-Cola – J. Stith Pemberton (1886) Gramófono – Berliner (1888) Cinematógrafo – Lumière (1894) <b>Pasteur, Koch, Aspirina</b> - Hoffmann (1899) <b>Primera Enzima</b> (lipasa pancreática) – C. Bernard (1848) <b>Vacuna</b> – Jenner, (1796) – Campañas vacunación. <b>Real Expedición filantrópica de la Vacuna o Expedición Balmis</b> (F.J. Balmis) (1803 – 1806) (Amor en los tiempos del cólera - 1849 – García Márquez)
	<b>Siglo XX</b> <b>Siglo de la Vanguardización</b> <b>Gripe "española"</b> <b>Gripe porcina</b> <b>Gripe asiática</b> <b>Gripe Hong Kong</b> <b>Ébola</b> <b>Gripe rusa</b> <b>SIDA</b> <b>Difteria</b> <b>Cólera</b>	<b>Tercera revolución industrial (años 70)</b> - Grandes avances en tecnología, medicina, ciencia - <b>Industrialización</b> (USA - superpotencia) Política. Regímenes totalitarios, <b>numerosas Guerras:</b> 1905 - Revolución rusa; (1914-18) <b>1ª Guerra Mundial</b> ; (1935-36) 2ª Guerra italo-etíope; (1936-39) <b>Guerra Civil Española</b> ; (1939-1945) <b>2ª Guerra Mundial</b> (incluye el Holocausto nazi); (1955-1975) Vietnam; 1956 Guerra del Sinaí; 1961 invasión de Bahía Cochinos (Cuba); (1966-1976) Revolución Cultural en China Declive Imperio Británico, Unión Soviética <b>Pandemias "Gripe española"</b> – de USA a Francia (1918 Brest) militares USA 1ª Guerra Mundial. Pérdida de vidas y economía <b>Guerra, posguerra y pandemia gripe</b> = <b>desempleo, pobreza, desigualdad social.</b> Impulso nuevas tecnologías aplicadas a conflictos bélicos y desarrollo civil. <b>Inicia globalización</b> , transporte ferroviario y aéreo - vuelos internacionales comerciales y civiles 1976 – <b>Ébola</b> . 1981 – <b>SIDA (sin vacuna – fármacos antirretrovirales)</b>	<b>Expresionismo, Fauvismo</b> Francia – <b>vanguardias históricas</b> , ambiente bohemio, cubismo: Modigliani, Utrillo, Chagall, Constable, Turner, Corot, Braque, Picasso, Kandinsky; <b>Impresionismo:</b> Cézanne; Postimpresionismo: Gauguin, Matisse; <b>Pop Art</b> <b>Surrealismo:</b> S. Dalí 1947 Camus - La Peste <b>Desarrollo automoción.</b> Motores aviación, terrestres militares y civiles - 1946 – Automoción en España 1960 - Misiones espaciales – 1969- Alunizaje
	<b>Siglo XXI</b> <b>Era de la Información</b> <b>SARS-CoV</b> <b>Gripe aviaria (H5N1)</b> <b>Gripe A (H1N1)</b> <b>MERS</b> <b>Ébola</b> <b>Zika</b> <b>CoVid-19</b>	<b>Contexto político – Terrorismo islámico</b> (Torres gemelas – NY - 11/09/2001) Guerra Afganistán e Irak - Inestabilidad mundo árabe (Primavera árabe); Conflictos por control <b>recursos energéticos</b> en países Oriente Medio (Guerra Libia 2011 y Guerra civil Siria); Guerra fría Rusia – USA <b>Crisis económica 2008 - Nueva Crisis económica 2020, post pandemia</b> <b>Epidemias/pandemias - Zoonosis virales endémicas y emergentes (bacterianas más controladas x higiene, antibióticos y vacunas).</b> • <b>Síndromes respiratorios (Coronavirus):</b> 2004: <i>SARS-CoV</i> ; 2019-2020: <i>SARS-CoV2</i> 2015: MERS-CoV • <b>Gripes (Influenzavirus - distintos cepas):</b> Aviares, Porcinas, Estacionales • <b>Fiebres:</b> Hemorrágica del Ébola ( <i>Ébola virus</i> ) • <b>Autoinmunes, encefalitis:</b> <i>Arbovirus (arthropod borne viruses) (Flavivirus)</i> . Virus transmitidos por artrópodos (mosquitos: <i>Aedes</i> , <i>Culex</i> ; <i>Virus del Zika</i> (ZIKV), <i>Virus Nilo Occidental</i> (WNV), Fiebre amarilla, Dengue	Pintura abstracta expresiva, geométrica, figurativa Literatura contemporánea: U. Eco, Vargas Llosa, García Márquez, I. Allende <b>Digitalización – Redes sociales</b> Televisión digital terrestre <b>Internet – fibra óptica - 5G</b> Proyecto Genoma Humano <b>Protocolo de Kioto, Cambio climático</b> Política demográfica <b>Globalización - Movimientos activistas</b> <b>OMS - Guidelines</b>

Si desea citar nuestro artículo:  
Raffaella Pagani Balletti  
**Enfermedades epidémicas y pandémicas: Causas, cronología e implicaciones socioculturales**  
An Real Acad Farm [Internet].  
An Real Acad Farm Vol. 86. Nº 3 (2020) · pp. 189-213  
DOI: http://





## LA REGULACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN ESPAÑA.

### THE REGULATION OF VETERINARY DRUGS IN SPAIN.

Alfonso Noguera Peña

Base Logística de San Pedro. Centro Militar de Farmacia de la Defensa. Carretera M-609 de Miraflores, km 34, 28770 Colmenar Viejo, Madrid.

\*corresponding author: alfnogue@ucm.es

#### CARTA AL EDITOR

Sr. Editor:

Tras leer el trabajo publicado por Hidalgo Sanz sobre los medicamentos veterinarios en la revista Anales RANF(1), se considera oportuno la realización de ciertas observaciones.

En primer lugar, parece poco acertado el empleo del término «venta» para referirse a un acto profesional efectuado por los profesionales de la farmacia que ejercen en las oficinas de farmacia legalmente establecidas. Debido a la propia formación y cualificación de los farmacéuticos, su actuación profesional no puede considerarse como un simple acto de venta, sino que, velan por el seguimiento de una serie de garantías que conducen al uso racional de los medicamentos -sean de uso humano o veterinarios-. Por tanto, proponemos la sustitución del término «venta» por «dispensación», a tenor de la definición establecida por el Foro de Atención farmacéutica(2). Asimismo, este es el término ha sido empleado tradicionalmente por el legislador nacional en relación con los medicamentos veterinarios(3,4).

Coincidimos en que el marco normativo para los medicamentos veterinarios es heterogéneo, existiendo una gran variedad de disposiciones normativas al respecto. No obstante, llama la atención la ausencia del análisis de las últimas normas promulgadas. Así las cosas, se hace alusión a la Ley del Medicamento de 1990 para hacer referencia a las características que debe -o mejor dicho, que debían- cumplir las recetas veterinarias. La citada norma fue derogada en el año 2006(5), y por tanto, resulta de aplicación un Real Decreto Legislativo promulgado en 2015(4). Ninguna de estas normas ha sido ni mencionada, ni analizada. A nuestro juicio, un aspecto relevante en la evolución de la normativa nacional radica en que los medicamentos veterinarios quedaban regulados en el artículo 43 (sección quinta del Título Segundo, Capítulo IV) de la Ley 25/1990 y, por tanto, tenían la consideración de medicamentos especiales. No obstante, tras la derogación de esta norma, pierden esta condición, adquiriendo una categoría independiente a los medicamentos de uso humano(4,5).

Asimismo, hay que destacar que el Código comunitario sobre medicamentos veterinarios, aprobado a través de la Directiva 2001/82, ha sido recientemente derogado, a través del Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de diciembre de 2018, sobre medicamentos veterinarios. A pesar de la imprescindible relevancia de esta disposición supranacional, tampoco se aprecia siquiera un breve análisis o mención de la misma.

Finalmente, el texto adolece de diversos defectos formales. Dado que el objeto de la presente carta no es hacer una relación exhaustiva de los mismos, baste indicar la incorrecta designación de los Departamentos ministeriales del actual Gobierno de España.

Por los motivos indicados, consideramos oportuno la realización de un análisis actualizado y de mayor precisión en torno al marco normativo de los medicamentos veterinarios.

#### REFERENCIAS

1. Hidalgo Sanz R. Papel del farmacéutico en la venta y distribución de medicamentos veterinarios. An Real Acad Farm. 2020; 86(1): 75-88.
2. Foro de Atención Farmacéutica. Dispensación. Farmacéuticos 2007; 365: 47.
3. Real Decreto 109/1995, de 27 de enero, sobre medicamentos veterinarios. BOE nº 53, de 3 de marzo de 1995, págs. 7353-7409.
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. BOE n.º 177, de 25 de julio de 2015, págs. 62935-63030; rect. BOE n.º 306, de 23 de diciembre de 2015, pág. 121482.
5. Ley 29/2006, de 24 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE n.º 178, de 27 de julio de 2006, págs. 28122 a 28165; rect. BOE n.º 100 de 25 de abril de 2008, pág. 21427.



## RESPUESTA DE LA AUTORA DE “LA REGULACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN ESPAÑA”

ANSWER TO “THE REGULATION OF VETERINARY DRUGS IN SPAIN”.

Raquel Hidalgo Sanz

\*corresponding author: raquel16196@gmail.com

### CARTA AL EDITOR

Sr. Editor:

Aprovecho esta carta para agradecer al Dr. D. Alfonso Noguera Peña su aportación a mi artículo “Papel del farmacéutico en la venta y distribución de medicamentos veterinarios”<sup>1</sup>.

Me alegra enormemente comprobar el interés que ha despertado el tema de este artículo y animo sinceramente al Dr. Noguera a que, como experto en materia de legislación farmacéutica, publique las actualizaciones sobre el mismo que crea pertinentes.

Coincido con él en que, efectivamente, el marco legal sobre el medicamento veterinario debería quedar perfectamente clarificado y ser conocido por todos los profesionales implicados en este sector, tanto farmacéuticos como veterinarios. Un marco legal que debería quedar definido independientemente de la estructuración de los distintos gobiernos, tanto a nivel nacional como autonómico. Y es que, coincidiré conmigo, en que los cambios de Gobierno suponen una dificultad añadida a la hora de recopilar y denominar los distintos Departamentos ministeriales y Consejerías autonómicas implicados, que se han visto modificados en numerosas ocasiones.

Por último, aprovecho esta carta para hacer hincapié en uno de los aspectos mencionados por el Dr. Noguera y que me parece otro tema muy interesante de debate. Como bien apunta, el término legalmente correcto y el más apropiado para definir la actividad del farmacéutico es el de “dispensación”. Sin embargo, y muy a mi pesar, he podido comprobar en mi aún corta experiencia laboral en Oficina de Farmacia, que cada vez es más frecuente el uso (consciente o inconsciente) de la palabra “venta” al igual que el uso de “cliente” para referirnos a un “paciente”. Máxime cuando puede comprobarse el “interés” existente en las Oficinas de Farmacia en la “venta” de gran variedad de productos cuya relación con el ámbito farmacéutico podría ser cuestionable. En mi modesta opinión, esta creciente tendencia en las Oficinas de Farmacia resta sentido a los términos “dispensación y paciente” a favor de “venta y cliente” y daña nuestra imagen como profesionales sanitarios de cara a la sociedad, alejándola de la del “farmacéutico/boticario” que nos inculcaron en la Facultad.

### REFERENCIAS

1. Hidalgo Sanz R. Papel del farmacéutico en la venta y distribución de medicamentos veterinarios. An Real Acad Farm. 2020; 86(1): 75-88.







